

АНОТАЦІЯ

Т.В. Поліщук. Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3. – 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 присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної медицини – покращити ранню діагностику гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ, базуючись на показники плазмового рівня галектину-3 при носійстві різних поліморфних варіантів кодуєчого гена LGALS-3 (rs2274273).

В основу роботи було покладено аналіз результатів клінічного обстеження 180 жінок постменопаузального віку (середній вік $57,43 \pm 0,45$ років) мешканок Подільського регіону України, які знаходились на стаціонарному лікуванні або спостерігалися амбулаторно у КНП «Вінницькому обласному клінічному медичному реабілітаційному центрі ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради ВОР». Всі учасниці були ознайомлені з метою та методами дослідження, після чого кожна жінка підписала інформовану згоду на участь в дослідженні та на обробку персональних даних. Обстеження жінок проводилося з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА), у відповідності з протоколом дослідження, який був затверджений комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП

«ВОКМРЦВВРЗН ВОР». Наявність менопаузи встановлювали згідно рекомендацій NICE NG 23: анамнестично – відсутність місячних протягом одного року і більше; лабораторно – підвищені показники фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові більше 30 міжнародних одиниць на літр (>30 МО/л).

Контрольна група складалась з 67 жінок (середній вік $56,43 \pm 0,64$ роки), у яких не виявлено захворювань серцево-судинної системи та ГЛШ з інших причин. До основної групи увійшло 113 жінок, яким був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби, з них 62 особи (середній вік $57,34 \pm 0,62$ років) хворіли на ГХ без ХСН, 51 особа (середній вік $58,51 \pm 0,45$ років) хворіла на ГХ, що ускладнилась ХСН ІА стадії (за класифікацією АКУ/ВАФСН, 2017) із функціональним класом (ФК) не вище ІІ-ІІІ за NYHA, що відповідає С-стадії за рекомендаціями АНА/АСС/НFSA (2022). Діагноз гіпертонічної хвороби та її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності (2017), Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) та Американських асоціацій кардіологів (АНА/АСС/НFSA, 2022) на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, враховуючи плазмовий рівень МНП. Заплановані дослідження проводилися на тлі стабілізації стану пацієнтів. Схема призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховувалася, не впливала на формування груп дослідження.

В результаті проведеного дослідження у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, без ознак серцево-судинної патології виявлено наступний розподіл частот варіантів генотипів гена LGALS-3 (rs2274273): GG – 40,30 %, GA – 49,25 %, AA – 10,45 %, який відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. У зв'язку з низькою чисельністю носіїв генотипу AA, їх об'єднали з носіями генотипу GA в групу 2 – носії алелі А, 1-а група включала носіїв генотипу GG. Зазначене співвідношення достовірно

не відрізнялось від такого у жінок хворих на ГХ з ГЛШ як без ХСН, так і ускладнену ХСН. Отже, поліморфізм гена LGALS-3 (rs2274273) не асоціюється з ризиком розвитку ГЛШ на тлі ГХ: OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; p=0,86.

Але носійство алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) асоціюється з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка в порівнянні з генотипом GG (iММЛШ відповідно: $81,75 \pm 1,56$ г/м^{2,7} проти $75,02 \pm 3,51$ г/м^{2,7}, p<0,005), вищим ступенем діастолічної дисфункції (у носіїв алелі А II ступінь ДД виявлений у 51,52 % проти 22,22 % у носіїв генотипу GG, p<0,01; III ступінь ДД у носіїв GG генотипу не зафіксований) та зниженою ФВ ЛШ (79,31 % хворих з ФВ=41-49% були носії алелі А, 20,69 % – носії генотипу GG, p<0,01). Відношення шансів ризику розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ, розраховане за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php), у носіїв алелі А становить: OR=4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 p<0,01 $\chi^2=6,28$; p=0,0122.

Плазмова концентрація галектину-3 зростає при прогресуванні хвороби (при ГХ II $15,27 \pm 0,46$ нг/мл, при ГХ II з ХСН – $32,06 \pm 1,30$ нг/мл, p<0,01). Вона асоціюється зі ступенем та типом гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. При ексцентричному типі гіпертрофії лівого шлуночка рівень галектину-3 достовірно вищий, ніж при концентричному типі, особливо у хворих на ГХ з ХСН ($37,94 \pm 12,46$ нг/мл проти $28,84 \pm 12,35$ нг/мл, p<0,001). Крім того, рівні галектину-3 достовірно відмінні у зв'язку з наявністю діастолічної дисфункції та при різних її ступенях. Найбільші показники виявлені у хворих з псевдонормальним ($38,64 \pm 1,06$ нг/мл) та рестриктивним ($50,80 \pm 1,75$ нг/мл) типами ТМК.

У жінок без ознак серцево-судинної патології плазмові концентрації галектину-3 у носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) не відрізнялися (генотип GG – $5,30 \pm 0,33$ нг/мл, алель А – $7,62 \pm 0,40$ нг/мл, p>0,05). Але у хворих на ГХ різних стадій плазмова концентрація галектину-3 у носіїв алелі А достовірно вища, ніж у жінок з генотипом GG

(ГХ II – $16,82 \pm 0,54$ нг/мл проти $12,82 \pm 0,52$ нг/мл, $p < 0,01$; ГХ з ХСН – $35,70 \pm 1,53$ нг/мл проти $25,39 \pm 1,38$ нг/мл, $p < 0,001$).

Причому носійство алелі А достовірно асоціюється з більш високими плазмовими показниками галектину-3 в порівнянні з носіями генотипу GG при однаковому типі гіпертрофії лівого шлуночка (при концентричному типі $33,93 \pm 1,89$ нг/мл проти $23,81 \pm 1,05$ нг/мл, $p < 0,01$; при ексцентричному типі – $38,80 \pm 2,48$ нг/мл проти $30,93 \pm 4,35$ нг/мл, $p < 0,01$); однаковому ступені діастолічної дисфункції (при типі ТМК з порушенням релаксації $27,25 \pm 1,21$ проти нг/мл $22,64 \pm 0,66$ нг/мл, $p < 0,05$; при псевдонормальному типі ТМК – $39,49 \pm 1,18$ нг/мл проти $35,03 \pm 1,51$ нг/мл, $p < 0,05$); при однакових показниках ФВ ЛШ (ФВ ЛШ ≥ 50 % – $27,61 \pm 1,42$ нг/мл проти $23,78 \pm 1,23$ нг/мл, $p < 0,01$; ФВ ЛШ 41-49 % – $39,22 \pm 1,64$ нг/мл проти $28,60 \pm 3,12$ нг/мл, $p < 0,01$). Це може вказувати на наявність більш вираженого фіброзу міокарда у таких хворих.

Наявність ГЛШ та ХСН позначились певними асоціаціями структурно-функціональних показників міокарда з носійством варіанту гена LGALS-3 (rs2274273), що дозволило за допомогою методу кластерного аналізу виділити окремий фенотип з несприятливим перебігом ГХ серед мешканок Подільського регіону України. Варто відмітити, що найбільшу розбіжність між кластерами було зафіксовано щодо плазмового рівня галектину-3, розмірів лівого передсердя та наявності неадекватної маси лівого шлуночка, що в даному випадку робить їх ключовими параметрами використаної моделі фенотипування. У несприятливому кластері 1 достовірно частіше зустрічаються носії алелі А гена галектину-3 в порівнянні з носіями генотипу GG ($68,42$ % проти $31,58$ %, $p < 0,0001$), в той час як у кластері 2 з більш сприятливим перебігом хвороби носії алелі А та носії генотипу GG зустрічаються майже з однаковою частотою ($57,14$ % проти $42,86$ %, $p > 0,05$).

Практична цінність отриманих результатів: обґрунтовано доцільність визначати плазмову концентрацію галектину-3 та SNP-поліморфізм гена LGALS-3 (rs2274273) під час скринінг-дослідження населення для покращення ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ)

та хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ, оскільки, більш високий рівень галектину-3 в плазмі крові та носійство поліморфної алелі А асоціюється з більш тяжким перебігом хвороби. Рекомендовано використовувати встановлені межові рівні галектину-3 з урахуванням носійства різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273): перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові для діагностики наявності ГЛШ, у носіїв генотипу GG становить $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість – 79 %, специфічність – 100 %), у носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність – 100 %), а перехідне його значення для діагностики ХСН, що розвинулись на тлі ГХ, у носіїв генотипу GG становить $\geq 15,5$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %), у носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість – 91 %, специфічність – 97 %).

Ключові слова: біомаркер галектин-3, поліморфізм гена галектину-3, жінки постменопаузального віку, гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, міокардіальний фіброз, хронічна серцева недостатність, ремоделювання, гіпертрофія лівого шлуночка, структурно-функціональні показники міокарда, асоціації, діастолічна дисфункція, ожиріння, предиктори, фенотипи.

ANNOTATION

T.V. Polishchuk. Diagnostic value of galectin-3 in the assessment of the condition of the myocardium in women with chronic heart failure on the background of essential hypertension with LGALS-3 gene polymorphism. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the sphere of knowledge 22 «Health care» Speciality 222 «Medicine». – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of Ukrainian Ministry of Health, Vinnytsia, 2023.

The research is devoted to solution of actual problem of modern medicine – improving the early diagnosis of left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), changes in myocardial function and the formation of prerequisites for chronic heart failure (CHF) in women with EH, based on indicators of the plasma level of galectin-3 in carriers of different polymorphic variants of the producing gene LGALS-3 (rs2274273).

The study is based on the clinical examination of 180 women of postmenopausal age (average age 57.43 ± 0.45) residents of the Podilsk region of Ukraine, who were under inpatient treatment or were observed on an outpatient basis at the «Vinnytsia Regional Clinical Medical Rehabilitation Center for War Veterans and Radiation protection of the population of the Vinnytsia Regional Council». All participants were familiarized with the purpose and methods of the study, after which each woman signed an informed consent to participate in the study and to the processing of personal data. The examination of women was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA), in accordance with the research protocol, which was approved by the bioethics committee of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University and the local ethics commission of the «VRCMRCWVRVRC». The

presence of menopause was established according to the recommendations of NICE NG 23: anamnestic – absence of menstruation for one year or more; laboratory – increased levels of follicle-stimulating hormone in blood serum more than 30 international units per liter (>30 IU/l).

The control group consisted of 67 women (average age 56.43 ± 0.64 years), who had no diseases of the cardiovascular system and LVH for other reasons. The main group included 113 women, who were diagnosed with hypertension, among them 62 people, (average age 57.34 ± 0.62), suffered from EH without CHF, 51 people, (average age 58.51 ± 0.45), suffered from EH complicated by CHF IIA stage (according to the classification of ACU/All-UAHFS, 2017) with functional class (FC) not higher than II-III according to NYHA, which corresponds to stage C according to the recommendations of AHA/ACC/HFSA (2022). Diagnosis of hypertension and its complications in the form of chronic heart failure were verified in accordance with the recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists (2017), the European Society of Cardiology (ESC, 2021) and American Associations of Cardiology (AHA/ACC/HFSA, 2022) based on patient complaints, medical history data, data on objective examination, laboratory and instrumental research methods, taking into account the plasma level of BNP. The planned studies were carried out against the background of the stabilization of the patients' condition. The scheme of prescribed treatment and its effectiveness were not taken into account in the research protocol, and did not affect the formation of research groups.

As a result of the study, the following frequency distribution of genotype variants of the LGALS-3 (rs2274273) gene: GG – 40.30 %, GA – 49.25 %, AA – 10.45 % was found in postmenopausal women living in the Podilsk region of Ukraine without signs of cardiovascular pathology, which corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium. Due to the low number of carriers of the AA genotype, they were combined with the carriers of the GA genotype into group 2 - carriers of the A allele, the 1st group included carriers of the GG genotype. The specified ratio was not significantly different from that in women with EH with LVH both without CHF

and with complicated CHF. Therefore, LGALS-3 (rs2274273) gene polymorphism is not associated with the risk of LVH development on the background of EH: OR =0.88; 95 % CI 0.47 - 1.63; z statistic 0.417; $\chi^2=0.31$; p=0.86

But carrying the A allele of the LGALS-3 (rs2274273) gene is associated with the presence of more pronounced hypertrophy of the left ventricle in comparison with the GG genotype (iMMLV, respectively: 81.75 ± 1.56 g/m^{2.7} versus 75.02 ± 3.51 g /m^{2.7}, p<0.005), a higher degree of diastolic dysfunction (in carriers of the A allele, II degree DD was found in 51.52% versus 22.22% in GG genotype carriers, p<0.01; III degree DD in GG carriers genotype not recorded) and reduced LVEF (79.31% of patients with mildly reduced EF were carriers of the A allele, 20.69% were carriers of the GG genotype, p<0.01). The odds ratio (OR) of the risk of CHF with reduced LVEF, which developed on the background of EH, was calculated using MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php), in carriers of the A allele is: OR=4.60; 95% CI 1.35 - 15.73 z statistic 2.43 p<0.01 $\chi^2=6.28$; p=0.0122.

The plasma concentration of galectin-3 increases with the progression of the disease (with EH II – 15.27 ± 0.46 ng/ml, with EH with CHF – 32.06 ± 1.30 ng/ml, p<0.01). It is associated with the degree and type of left ventricular myocardial hypertrophy. In the eccentric type of left ventricular hypertrophy, the level of galectin-3 is significantly higher than in the concentric type, especially in patients with EH with CHF (37.94 ± 12.46 ng/ml versus 28.84 ± 12.35 ng/ml, p< 0.001). In addition, galectin-3 levels are significantly different in connection with the presence of diastolic dysfunction (DD) and at different degrees of it. The highest indicators were found in patients with II (38.64 ± 1.06 ng/ml) and III degree (50.80 ± 1.75 ng/ml) of DD.

In women without signs of cardiovascular pathology, plasma concentrations of galectin-3 in carriers of different polymorphic variants of the LGALS-3 (rs2274273) gene did not differ (GG genotype – 5.30 ± 0.33 ng/ml, A allele – 7.62 ± 0.40 ng/ml, p>0.05). However, in patients with EH of various stages, the plasma concentration of galectin-3 in carriers of the A allele is significantly higher than in

women with the GG genotype (EH II – 16.82 ± 0.54 ng/ml versus 12.82 ± 0.52 ng/ml, $p < 0.01$; EH with CHF – 35.70 ± 1.53 ng/ml versus 25.39 ± 1.38 ng/ml, $p < 0.001$).

Moreover, the carrier of the A allele is reliably associated with higher plasma levels of galectin-3 compared to carriers of the GG genotype with the same type of left ventricular hypertrophy (with concentric type 33.93 ± 1.89 ng/ml versus 23.81 ± 1.05 ng/ml, $p < 0.01$; with eccentric type – 38.80 ± 2.48 ng/ml versus 30.93 ± 4.35 ng/ml, $p < 0.01$); the same degree of diastolic dysfunction (with I degree of DD – 27.25 ± 1.21 ng/ml versus 22.64 ± 0.66 ng/ml, $p < 0.05$; with II degree of DD – 39.49 ± 1.18 ng/ml versus 35.03 ± 1.51 ng/ml, $p < 0.05$); with the same indicators of LVEF (LVEF $\geq 50\%$ – 27.61 ± 1.42 ng/ml versus 23.78 ± 1.23 ng/ml, $p < 0.01$; LVEF = 41-49 % – 39.22 ± 1.64 ng/ml versus 28.60 ± 3.12 ng/ml, $p < 0.01$). This may indicate the presence of more pronounced myocardial fibrosis in such patients.

The presence of LVH and CHF was marked by certain associations of myocardial structural and functional indicators with the carrier of the LGALS-3 (rs2274273) gene variant, which made it possible to identify a separate phenotype with an unfavorable course of HF among residents of the Podilsk region of Ukraine using the cluster analysis method. It is worth noting that the greatest discrepancy between the clusters was recorded regarding the plasma level of galectin-3, the size of the left atrium and the presence of an inadequate mass of the left ventricle, which in this case makes them key parameters of the used phenotyping model. In unfavorable cluster 1, carriers of the A allele of the LGALS-3 (rs2274273) gene are significantly more frequent compared to carriers of the GG genotype (68.42 % versus 31.58 %, $p < 0.0001$), while in cluster 2 with a more favorable course of the disease carriers of the A allele and carriers of the GG genotype occur with almost the same frequency (57.14 % versus 42.86 %, $p > 0.05$).

Practical value of the obtained results: the obtained results allow us to recommend determining the plasma concentration of galectin-3 and the SNP-polymorphism of the LGALS-3 (rs2274273) gene during a population screening study to improve the early diagnosis of left ventricular myocardial

hypertrophy (LVH) and chronic heart failure (CHF) in women with EH, since a higher level of galectin-3 in the blood plasma and the carrier of the polymorphic allele A is associated with a more severe course of the disease. It is recommended to use the established limit levels of galectin-3 taking into account the carrier of various polymorphic variants of the LGALS-3 (rs2274273) gene: the transitional value of the level of galectin-3 in the blood plasma for the diagnosis of the presence LVH, in carriers of the GG genotype is ≥ 10.5 ng/ml (sensitivity – 79 %, specificity – 100 %), in carriers of the A allele – ≥ 11.85 ng/ml (sensitivity - 84 %, specificity – 100 %), and its transitional value for the diagnosis of CHF developed on the background of EH in carriers genotype GG is ≥ 15.5 ng/ml (sensitivity – 100 %, specificity – 88 %), in carriers of the A allele – ≥ 23.95 ng/ml (sensitivity – 91 %, specificity – 97 %).

Key words: biomarker of galectin-3, polymorphism of galectin-3 gene, postmenopausal women, essential hypertension, arterial hypertension, myocardial fibrosis, chronic heart failure, remodeling, left ventricular hypertrophy, structural and functional indicators of the myocardium, associations, diastolic dysfunction, obesity, predictors, phenotypes.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Поліщук ТВ. Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуючого гена (LGALS-3, rs 2274273). Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022; 26(4):540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03 (Фахове видання України). <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1063/1017>
2. Поліщук ТВ, Жебель ВМ. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023; 27(2): 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2) (Фахове видання України). [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-13)
3. Поліщук ТВ, Жебель ВМ. Поліморфізм кодуючого гена LGALS-3, rs2274273 як ендогенний фактор прогностичної ефективності плазмової концентрації галектину-3 відносно ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у жінок. Буковинський медичний вісник. 2023; 27,3 (107): 93-99. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16. (Фахове видання України). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16>

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

4. Поліщук ТВ. Поліморфізм гена галектину-3 (rs 2274273) та рівень його плазмової концентрації у жінок без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України. VI International Scientific and Practical Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world» 2023 February 13 – 15; Warsaw, Poland; 2023, С. 201-203. (Тези).

<https://eu-conf.com/ua/events/modern-ways-of-solving-the-problems-of-science-in-the-world/>

5. Поліщук Т В, Жебель В М. Плазмові концентрації галектину-3 у жінок хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, мешканок Подільського регіону України носіїв різних поліморфних варіантів кодуючого гена. XXIII International Scientific and Practical Conference «Scientific trend, solutions, theories and methods of development»; 2023 June 12 – 14; Bilbao, Spain June; 2023, С. 172-177. (Тези). <https://eu-conf.com/events/scientific-trends-solutions-theories-and-methods-of-development/>
6. Поліщук ТВ, Жебель ВМ, Старжинська ОЛ, Франчук СВ, Матохнюк МО, Сакович ОО. Асоціація плазмової концентрації галектина-3 та носимого поліморфного варіанту гена LGALS3 (RS2274273) у жінок з гіпертонічною хворобою та ХСН. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 2023 вересень 19—22 вересня; Київ, 2023, С.131-132. (Тези). https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2023/09/Dodatok_1_2023-Konhres-fin.pdf
7. Поліщук ТВ, Старжинська ОЛ, Франчук СВ, Матохнюк МО, Антонюк ЯО, Сакович ОО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена галектину-3 LGALS3 (rs2274273) як фактор прогнозу розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок з гіпертонічною хворобою. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів. м. Київ, 2023 вересень 19—22 вересня; Київ, 2023 р., С.132-133. (Тези). https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2023/09/Dodatok_1_2023-Konhres-fin.pdf

Апробація результатів дисертації:

- Обласна науково-практична конференція «ХІ Дністрянські терапевтичні читання. Сучасні досягнення терапії внутрішніх хвороб». м. Могилів-Подільський, 2019 р.;

- XIII науково-практична конференція «Профілактична медицина: сучасні технології» м. Вінниця 4 березня 2020 р.;
- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова. м. Полтава, 19 травня 2023 року;
- XXIV Національний конгрес кардіологів України. м. Київ, 19-22 вересня 2023 року

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. БІОМАРКЕРИ ГАЛЕКТИН-3 ТА МНП В ДІАГНОСТИЦІ ГЛШ ТА ХСН ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ (аналітичний огляд літератури.....	29
1.1. Порівняльна характеристика значення галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці стану міокарда при гіпертонічній хворобі (ГХ) та хронічній серцевій недостатності (ХСН).....	29
1.2. Сучасний стан вивчення клініко-прогностичного значення поліморфізму гена галектину-3 (LGALS3) і асоційованих змін його плазмової концентрації у хворих з серцево-судинною патологією.....	45
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ.....	49
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб	49
2.1.1. Контрольна група-жінки без серцево-судинних захворювань.....	51
2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу.....	52
2.2. Методи дослідження, які використовували в роботі.....	60
2.2.1. Методика визначення генотипу гена галектину-3 шляхом полімеразної ланцюгової реакції.....	60
2.2.2. Методика визначення концентрації галектину-3 в плазмі крові шляхом імуноферментного аналізу	61
2.2.3. Метод визначення концентрації мозкового-натрійуретичного пептиду (МНП) в плазмі крові	62
2.2.4. Методика визначення концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в плазмі крові.....	63
2.2.5. Методика велоергометричного дослідження.....	64

2.2.6. Методи дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.....	65
2.2.7. Методи математичної обробки результатів дослідження.....	68
РОЗДІЛ 3. РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ГАЛЕКТИНУ-3 (rs 2274273) ТА ПЛАЗМОВІ РІВНІ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК БЕЗ ОЗНАК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ, МЕШКАНОК ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ.....	70
3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs 2274273) серед жінок без ознак серцево-судинної патології.....	70
3.2. Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові серед жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs 2274273)	72
3.3. Частота зустрічаємості факторів ризику гіпертонічної хвороби у жінок без ознак серцево-судинної патології при успадкуванні різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs 2274273)	73
3.4 Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок постменопаузального віку з різною масою тіла.....	75
3.5 Рівні галектину-3 і МНП в плазмі крові та структурно-функціональний стан міокарда у жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології.....	78
РОЗДІЛ 4. ЧАСТОТА ЗУСТРІЧАЄМОСТІ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ГАЛЕКТИНУ-3 (rs 2274273) ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХСН, МЕШКАНОК ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ.....	83
4.1. Розподіл частот генотипів гена галектину-3 (rs 2274273) у жінок хворих на гіпертонічну хворобу, мешканок Подільського регіону України.....	83
4.2 Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові серед жінок постменопаузального віку хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3.....	88

4.3. Рівні галектину-3 в плазмі крові у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 з урахуванням маси тіла та віку.....	92
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ І ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВІДПОВІДНІ ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХСН, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ГАЛЕКТИНУ-3...99	
5.1. Показники системної гемодинаміки та структурно–функціонального стану міокарда у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ різних стадій.....	99
5.2. Рівні галектину-3 в плазмі крові у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 з урахуванням показників системної гемодинаміки та структурно-функціональних показників міокарда.....	113
РОЗДІЛ 6. ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ ГАЛЕКТИНУ-3 ЯК ОДИН З ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ГЛШ ТА ХСН У ЖІНОК З ГХ.....	126
6.1. Предиктори розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця при ГХ та ХСН на її тлі.....	126
6.2. Прогностичне моделювання розвитку ХСН, що розвинулось на тлі ГХ..	130
6.3. Фенотипи гіпертонічної хвороби за даними кластерного аналізу.....	132
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	138
ВИСНОВКИ.....	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158
ДОДАТКИ.....	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

A, м/с	максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка, тобто максимальну швидкість у передсердну систолу
АНА/АСС/НFSA	Американський коледж кардіології/Спільний комітет Американської кардіологічної асоціації/ Суспільство серцевої недостатності Америки
BNP	мозковий натрійуретичний пептид
E, м/с	максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
E/A	співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (N=0,8 – 2,0).
e'	пікова швидкість руху мітрального кільця
E/e'	співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та швидкості руху мітрального кільця
ESC	Європейське товариство кардіологів
ESH	Європейське товариство гіпертонії
GWAS	genome-wide association studies (дослідження загальногеномних асоціацій)
HFA	Асоціація серцевої недостатності
LGALS-3	ген галектину-3
NT-proBNP	N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
NYHA	функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів
OR	відношення шансів
SNP	single-nucleotide polymorphism (однонуклеотидний поліморфізм)
АГ	артеріальна гіпертензія
АКУ	Асоціація кардіологів України
АТ	артеріальний тиск
ВАФСН	Всеукраїнська асоціація фахівців з серцевої недостатності
ВМА	Всесвітня медична асоціація

реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту
населення Вінницької обласної ради

ВР	відносний ризик
ВТС	відносна товщина стінки лівого шлуночка
ВШ	відношення шансів
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДД	діастолічна дисфункція
ЕКГ	електрокардіографія
іОЛП	індекс об'єму лівого передсердя
іКДО	індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка
іКСО	індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка
ІМ	інфаркт міокарда
іММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХС	ішемічна хвороба серця
КДО	кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР	кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО	кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР	кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛГ	легенева гіпертензія
ЛП	ліве передсердя
ЛШ	лівий шлуночок
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
ММЛШ	маса міокарда лівого шлуночка
МНП	мозковий натрійуретичний пептид

мРНК	матрична рибонуклеїнова кислота
НУП	натрійуретичні пептиди
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РААС	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	систолічний артеріальний тиск
СІ	серцевий індекс
СН	серцева недостатність
СНзбФВ	серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССС	серцево-судинна система
ТГ	тригліцериди
ТЗСЛШ	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	товщина міжшлуночкової перетинки
УІ	ударний індекс
УО	ударний об'єм
ФВ ЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФК	функціональний клас
ФП	фібриляція передсердь
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХС	холестерин
ХСН	хронічна серцева недостатність
ХХН	хронічна хвороба нирок
ЦД2	цукровий діабет 2-го типу
ЧСС	частота серцевих скорочень

ВСТУП

Актуальність теми. За оцінками Всесвітньої федерації серця (2023) 1,28 мільярда дорослих людей у віці 30–79 років у всьому світі мають артеріальну гіпертензію (АГ), більшість (дві третини) живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Приблизно 46 % дорослих з артеріальною гіпертензією не знають, що у них є такий стан. Отже, лише у половини хворих АГ діагностується та лікується. Гіпертонія є основною причиною передчасної смерті в усьому світі. Однією з глобальних цілей щодо неінфекційних захворювань є зниження поширеності АГ на 33 % у період з 2010 по 2030 роки [148].

Дослідження STEPS показало, що на 2023 р. в Україні зареєстровано понад 13 млн осіб, хворих на артеріальну гіпертензію. Щорічно цю хворобу виявляють у 1 млн українців. За статистичними даними МОЗ України у 2023 році на обліку в закладах охорони здоров'я знаходилось 11,8 млн хворих на артеріальну гіпертензію. Ця хвороба вражає 30 % людей, що живуть у містах і 36% жителів сільської місцевості. Частка людей з підвищеним кров'яним тиском з віком зростає – від однієї людини з десяти у віці від 20 до 40 років; до п'яти з десяти у віці від 50 до 60 років [175]. Причому у молодому віці АГ зустрічається у жінок рідше ніж у чоловіків, але жінок похилого віку хвороба вражає частіше ніж чоловіків: 33 % проти 36 % (45-54 роки), 56 % проти 58 % (55-64 роки) 66 % проти 64 % (65-74 роки), 81 % проти 73 % (≥ 75 років) [1]. Причиною підвищення артеріального тиску у жінок в період менопаузи є виражений дефіцит естрогенів [70]. Крім того, менопауза ускладнює перебіг ГХ – захворювання набуває кризового, часто злоякісного перебігу [180]. Для українських жінок характерне передчасне настання менопаузи, що відбувається в середньому на три роки раніше, ніж в Європі [190]. Артеріальна гіпертензія спричиняє 2/3 усіх захворювань системи кровообігу і щорічно призводить до більш ніж дев'яти мільйонів випадків

смертей у світі. Смертність від серцево-судинної патології становить 66,3 % від загального показника [175].

На конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) було представлено оновлені рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), які стосуються здорових людей і пацієнтів із серцево-судинними й іншими супутніми хворобами. Рекомендовано виділити когорту практично здорових дорослих людей без серцево-судинних захворювань, але, які схильні до їх розвитку, тобто зроблено акцент на провідні фактори ризику ССЗ, до яких відносяться: підвищені рівні артеріального тиску (АТ), холестерину, куріння, наявність цукрового діабету (ЦД) й ожиріння [35].

Ускладненням високого кров'яного тиску можна запобігти шляхом профілактики, раннього його виявлення та своєчасного і якісного лікування. Асоціацією кардіологів України (2017) затверджено державну програму профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2018–2022 роки [171, 172]. Однією з рекомендацій цієї програми було створення робочої групи з біомаркерів основних серцево-судинних захворювань, яка в 2019 році запропонувала порядок використання біологічних маркерів при СН, в тому числі і у хворих на АГ. Лівова частка пацієнтів з АГ мають гіпертонічну хворобу [173,174].

Пошук інформативних біомаркерів у таких пацієнтів базується на відносно низькій інформативності ЕКГ та високій вартості і певних обмежень УЗД (анатомічні особливості пацієнта, організаційні можливості) у відношенні вчасної діагностики формування гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на ГХ. Саме ГЛШ та прогресування структурно-функціональних змін міокарда можуть привести до розвитку ХСН.

Численні епідеміологічні дослідження показали, що рівень артеріального тиску підлягає впливу як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища [151, 152]. Позитивний сімейний анамнез є фактором ризику гіпертонічної хвороби, який варіюється від 35 % до 50 % у більшості досліджень [147]. Повногеномні асоціативні дослідження та їх

метааналізи виявили більше 120 локусів, які пов'язані з регуляцією АТ, але разом вони пояснюють лише близько 3,5% варіацій ознак [147]. В свою чергу, біомаркери для ранньої та впевненої діагностики ГЛШ та подальшого виникнення ХСН теж можуть знаходитись під певним генетичним контролем. Це стосується практично всіх найсучасніших біомаркерів цих процесів, в тому числі таких як мозковий натрійуретичний пептид (МНП) та галектин-3 [11, 85, 103, 195]. Тому, пошук надійних методологій їх застосування у осіб з наслідками хронічного підвищення артеріального тиску залишається проблемою в кардіології.

Ряд досліджень виявили, що плазмові концентрації біологічних маркерів, в тому числі галектину-3, мають статевий диморфізм [71, 143, 207]. Ружанська В.О. та співав. [202] дослідили, що у чоловіків, мешканців Подільського регіону України плазмовий рівень галектину-3 є менш залежним від фенотипологічних змін ніж рівень МНП. Оскільки, біологічні маркери, такі як галектин-3 та МНП, відображають різні сторони патогенезу ХСН, цікавим є факт, який з них є більш інформативним у діагностиці стану міокарда у жінок з ГХ. Відомо, що поліморфізм генів впливає на концентрацію відповідних біомаркерів в плазмі крові при таких клінічно значущих феноменах як ГЛШ на тлі ГХ і подальший розвиток ХСН [178, 194]. Відносно такого біомаркера як галектин-3 вищезазначених досліджень у мешканців України і, зокрема Подільського регіону, раніше не проводилось. Але під час дослідження асоціації всього генома (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927– чоловіків, 1849 – жінок) de Boer R.A. та співав. [13] вперше виявили, що ген LGALS3 в локусі rs2274273 асоціюється з рівнями галектину-3 в плазмі крові. Ось чому з'ясування асоціації успадкування поліморфних варіантів гена LGALS3 в локусі rs2274273 та плазмових концентрацій галектину-3 при відповідних змінах у стані міокарда при ГЛШ і формуванні ХСН у жінок з ГХ є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова 26.12.2019 року (протокол № 5). Дисертація є фрагментом планової наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (державна реєстрація № 0116U005376). Дисертант є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження. Покращити ранню діагностику гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ, базуючись на показник плазмового рівня галектину-3 при носійстві різних поліморфних варіантів кодуючого гена LGALS-3 (rs2274273).

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні основні **завдання:**

1. Вивчити розподіл частот варіантів генотипу і алелей гена LGALS3 (rs2274273) та відповідні рівні в плазмі крові галектину-3 серед жінок постменопаузального віку, без ознак серцево-судинної патології та ГЛШ іншого походження, мешканок Подільського регіону України.
2. Оцінити розподіл частот варіантів генотипу і алелей гена LGALS3 (rs2274273) і відповідні плазмові концентрації галектину-3 у жінок в постменопаузі, хворих на ГХ з ГЛШ (ГХ II) і хворих на ГХ, що ускладнилась ХСН (ГХ III), та при оцінці змін в стані міокарда зіставити їх з плазмовими рівнями МНП як еталонного маркера.
3. Розробити межові рівні галектину-3 для ранньої діагностики ГЛШ і ХСН у жінок з ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS3 (rs2274273).
4. Дослідити показники внутрішньосерцевої гемодинаміки та плазмові рівні галектину-3 при різних варіантах дисфункції серця у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273).

5. Визначити можливі додаткові фенотипові ознаки розвитку ГЛШ і ХСН у жінок з ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена LGALS3 (rs2274273).

Об'єкт дослідження – біомаркерна діагностика гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ в період постменопаузи.

Предмет дослідження – поліморфізм гена галектину-3 (LGALS3) в локусі rs2274273 та відповідні рівні галектину-3 в плазмі крові, асоціації між плазмовими рівнями галектину-3 та МНП; показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок в період постменопаузи, мешканок Подільського регіону України, при відсутності серцево-судинної патології та при ГХ II стадії і при наявності ХСН II A стадії.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні методи для оцінки стану хворих.
2. Біохімічні методи дослідження крові для визначення ліпідного спектра крові, рівнів сечовини і креатиніну, глюкози, електролітів крові, білкового спектра крові, показників фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові.
3. Метод імуноферментного аналізу для визначення плазмових рівнів галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду.
4. Генотипування гена LGALS3 в локусі rs2274273 із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції проводили спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету.
5. Інструментальні методи: ЕКГ-дослідження в 12 загальноприйнятих відведеннях; ЕхоКГ дослідження в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією для визначення структурно-функціональних показників міокарда; вимірювання офісного АТ; велоергометрія.
6. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів з використанням програми Statistica 10.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше у популяції жінок 45-65 років без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, досліджено розподіл частот генотипів гена галектину-3 (LGALS-3), локус rs2274273, який відповідав рівновазі Харді-Вайнберга: GG – 40,30 % (n=27), GA – 49,25 % (n=33), AA – 10,45 % (n=7).

Вперше показано відсутність асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з ризиком розвитку гіпертрофії лівого шлуночка на тлі ГХ, оскільки, розподіл частот генотипів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок без серцево-судинної патології та серед хворих на ГХ II з ГЛШ (GG – 38,71 %, GA – 48,39 %, AA – 12,90 %) і ГХ з ГЛШ ускладнену ХСН (GG – 35,29 %, GA – 49,02 %, AA – 15,69 %), мешканок Подільського регіону України, достовірно не відрізнявся між собою ($\chi^2=0,8209$, $p=0,9356$). OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; $p=0,86$.

Доповнено наукові дані відносно асоціації поліморфізму гена LGALS-3 зі структурно-функціональними змінами у стані міокарда. Зокрема з'ясовано, що у жінок з ГХ носійство алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) асоціюється з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, вищим ступенем діастолічної дисфункції та ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ на тлі ГХ в порівнянні з носіями генотипу GG (OR=4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p<0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$).

Опираючись на отримані дані, встановлено межові рівні галектину-3 для допоміжної діагностики ГЛШ та ХСН, що розвинулись на тлі ГХ, з урахуванням поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273), які можуть бути використано під час скринінг-обстеження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію.

Виявлені достовірні патогномонічні ознаки ймовірного критичного ураження серця при ГХ, що дозволило передбачити більш тяжкий її перебіг у жінок постменопаузального віку з урахуванням поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) за допомогою лінійного дискримінантного та кластерного

аналізів, розроблені системи класифікаційних рівнянь математичної моделі прогнозу перебігу ГХ та розвитку ХСН.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано можливість впровадження в клінічну практику рутинного вимірювання плазмових рівнів галектину-3 у поєднанні з визначенням генотипу гена LGALS3 (rs2274273) для покращення ідентифікації хворих на ГХ з ГЛШ та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Розроблені межові рівні галектину-3 для ранньої допоміжної діагностики ГЛШ і ХСН у жінок з ГХ, які дозволяють виявити ці ускладнення на доклінічному етапі.

Система класифікаційних рівнянь прогностичної математичної моделі, яка створена при проведенні лінійного дискримінантного аналізу, дає можливість передбачити більш тяжкий перебіг хвороби та віднести досліджуваного до конкретної групи по найбільшому значенню.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно обґрунтовано доцільність та актуальність запланованої роботи, сформульовано мету та окреслено задачі дослідження, проведено інформаційний пошук, детальний аналіз літератури з обраної проблематики, розроблено дизайн дослідження та алгоритм обстеження тематичних пацієнтів з урахуванням критеріїв включення та виключення. Також здобувачем самостійно проводилося клінічне обстеження пацієнтів контрольної та основних груп.

Здобувач на високому професійному рівні здійснила клінічне обстеження жінок усіх груп порівняння, використовуючи сучасні загальноклінічні та інструментальні методи. Визначення поліморфізму гена LGALS3 (rs2274273) проводилося у співпраці з Науково-дослідним інститутом генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Полтавського державного медичного університету (директор НДІ – к.мед.н., старший науковий співробітник О.А.Шликова). Дисертантом самостійно проведено статистичну обробку отриманих даних,

їх аналіз та узагальнення, написані всі розділи дисертації, спільно з керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях: обласна науково-практична конференція «ХІ Дністрянські терапевтичні читання. Сучасні досягнення терапії внутрішніх хвороб» (Могилів-Подільський, 2019); ХІІІ науково-практична конференція «Профілактична медицина: сучасні технології» (Вінниця 2020); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова (Полтава, 2023); ХХІV Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2023) та на засіданнях кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Вінниця, 2019-2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких 3 статті в провідних фахових журналах України, з них 1 – одноосібно; а також 4 публікації у вигляді тез, 2 з яких у матеріалах міжнародних наукових конференцій та 2 у матеріалах ХХІV Національного конгресу кардіологів України, 2023.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 196 сторінках друкованого тексту (157 сторінок залікового машинописного тексту) та складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених осіб та опису основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел 212 найменувань (159 латиницею, 53 кирилицею) та 4 додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1
БІОМАРКЕРИ ГАЛЕКТИН-3 ТА МНП В ДІАГНОСТИЦІ ГЛШ
ТА ХСН ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ
(аналітичний огляд літератури)

Відомо, що гіпертонічна хвороба - мультифакторіальне захворювання, у виникненні якого одну з провідних ролей відіграють генетичні чинники [39, 112, 151].

В науковій літературі привертається велика увага ушкодженню органів-мішеней, перш за все серця, під час гіпертонічної хвороби (ГХ). Структурно-функціональна перебудова серця при ГХ характеризується симптомокомплексом, що має назву «гіпертензивне серце», одним з характерних проявів якого є гіпертрофія міокарда. На сьогоднішній час достатньо докладно досліджено патогенез формування «гіпертензивного серця» у хворих на ГХ. Чітко встановлена роль гемодинамічних факторів, а саме: ступеню гемодинамічного перевантаження лівого шлуночка, роль тригерів гіпертрофії кардіоміоцитів (катехоламінів, ангіотензину II, факторів клітинного росту, тощо) в ініціації і прогресуванні ураження міокарда під час ГХ. Але на сьогоднішній день недостатньо вивчені генетичні фактори, що сприяють ремоделюванню і гіпертрофії міокарда у хворих на ГХ та впливають на плазмові концентрації біомаркерів, які застосовуються в діагностиці зазначених феноменів.

1.1. Порівняльна характеристика значення галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці стану міокарда при гіпертонічній хворобі (ГХ) та хронічній серцевій недостатності (ХСН)

Одним з найважчих ускладнень гіпертонічної хвороби вважається хронічна серцева недостатність (ХСН). Згідно даних Американської асоціації серця близько 17,9 мільйонів людей щороку помирають від серцево-судинних захворювань, з яких 9,6 % спричинені серцевою недостатністю [58]. Проблема в тому, що поява клінічних симптомів серцевої недостатності є заключною і

часто необоротною стадією сформованого патологічного процесу, а в терапії СН використовують методи лікування, які залишаються не завжди результативними.

Тому пошук нових маркерів ранньої діагностики серцевої недостатності до появи її клінічних симптомів і вибір нових системних терапевтичних мішеней є актуальними. Важливим аспектом у хворих з ХСН є оцінка прогнозу перебігу захворювання у кожного конкретного пацієнта, а з огляду на відсутність «універсального» маркера цього прогнозу, великий інтерес представляє використання декількох біомаркерів, які здатні відобразити ключові ланки патогенезу [25, 96, 163, 212].

Основною патогенетичною ланкою патогенезу розвитку як ГХ, так і ХСН є нейрогуморальна, що включає активацію симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдестеронової систем (РААС). Ці процеси вивчені досить детально, а інгібітори РААС і адреноблокатори стали обов'язковим компонентом терапії даної категорії пацієнтів. Однак, можливості цього напрямку лікування до певної міри досягли своєї межі. У зв'язку з цим, в механізмах формування та прогресування ХСН досліджуються нові аспекти: запалення і фіброз міокарда, ремоделювання серця. Отже, формування ХСН відбувається за рахунок «перенавантаженням тиском» ЛШ з одного боку, та порушенням його структури та функції з іншого [111, 169, 203, 211]. Інформативними біомаркерами саме цих процесів є мозковий натрійуретичний пептид (МНП) та галектин-3 [26, 87, 206].

Асоціація кардіологів України у 2019 році запропонувала рекомендації з використання біологічних маркерів при СН [173, 174]. Саме мозковий натрійуретичний пептид та галектин-3 були визнані як біомаркери, які відбивають різні патофізіологічні шляхи розвитку СН та є потужними інструментами в стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення, прогресування та прогнозування перебігу СН, а також в якості ймовірного предиктора ефективності лікування захворювання.

Мозковий натрійуретичний пептид (МНП) на сьогодні вважається еталонним для діагностики гострої та хронічної серцевої недостатності і широко використовується в практичній медицині. Він також відомий як натрійуретичний пептид типу В (BNP), пептидний гормон, складається з 32 амінокислот. Характерною особливістю будови пептиду є кільцева структура, яка утворена дисульфідним зв'язком між двома залишками цистеїну. Одинадцять з сімнадцяти амінокислотних залишків кільцевої структури у всіх представників сімейства натрійуретичного пептиду ідентичні, тоді як кінцеві фрагменти вираженої гомології не мають [19, 88, 145].

Натрійуретичні пептиди (НП) синтезуються та секретуються за допомогою певних механізмів кардіоміоцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, імунними клітинами (нейтрофілами, Т-клітинами та макрофагами) та незрілими клітинами (ембріональними стовбуровими клітинами, клітинами-сателітами м'язів та клітинами-попередниками серця). [105, 109]. Вони в основному виробляються серцево-судинною, мозковою та нирковою тканинами у відповідь на розтягнення стінок та інші причини. НП забезпечують натрійурез, діурез, вазодилатацію. Вони здійснюють антипроліферативну, антигіпертрофічну, антифіброзу дію на серце та інший кардіометаболічний захист [45, 141].

Мозковий натрійуретичний пептид є регулятором водно-сольового обміну та кров'яного тиску в організмі. Головним органом-мішенню його дії є нирки, але відмічаються також і екстраренальні ефекти. Нирковими ефектами є натрійурез, підтримання водно-сольового балансу [52, 97, 117, 170].

Основними екстраренальними ефектами є вазодилатація, що обумовлена зниженням симпатичної активності, блокадою секреції реніну нирками, альдостерону наднирниками, вазопресину гіпофізом та ендотеліну-1 з ендотеліальних клітин судин. Внаслідок цього досягається зниження тиску в порожнинах серця і збільшення ударного об'єму, зменшення тону судин, загального периферичного тону і артеріального тиску [50, 73]. Крім того,

H.Fish-Trotter та співав. [43] виявили зв'язок між запаленням та вивільненням натрійуретичних пептидів у людей.

Головним стимулом синтезу і секреції МНП переважно шлуночками серця є підвищення тиску в його камерах і відповідно розтягнення кардіоміоцитів. [113, 127, 136, 138]. Отже, МНП увійшов «золотим стандартом» в рутинну клінічну практику, зарекомендувавши себе як ранній маркер міокардіального стресу, дисфункції міокарда, гострої та хронічної серцевої недостатності [17, 22, 35, 121].

Згідно Консенсусу Української асоціації кардіологів [174] визначення плазмового вмісту МНП є рекомендованим для встановлення первинного діагнозу СН із середньою та збереженою ФВЛШ; для виключення або підтвердження наявності СН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку; визначення ризику маніфестації СН, зокрема діастолічної дисфункції ЛШ; а також з метою оцінки ризику несприятливого перебігу СН на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування. За даними А. Нага з спів. у здорових дорослих рівень МНП складає менше 25 пг/мл [56]. Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC 2018, 2021, 2023) [23, 35,] Європейського товариства гіпертонії (ESH 2021) [132] для пацієнтів з стабільним перебігом хронічної серцевої недостатності межовий рівень МНП складає 35 пг/мл. .

Численними дослідженнями встановлено, у всіх хворих з гіпертрофією серця вміст у плазмі крові МНП є достовірно вищий за нормальні значення та корелює з такими ехокардіографічними показниками діастолічної та систолічної функції, як кінцеводіастолічний тиск у лівому та правому шлуночках, фракція викиду лівого та правого шлуночків, поздовжня та циркулярна деформація ЛШ, об'єм лівого передсердя [2, 6, 64, 119, 154, 164].

Достовірно вищі плазмові рівні МНП були виявлені у представників Подільської популяції хворих на ГХ, ускладнену хронічною серцевою недостатністю жіночої [204, 208] та чоловічої статі [188, 193, 201], хворих на ГХ, які перенесли інфаркт міокарда або мозковий інсульт жіночої [210] та

чоловічої статі [176]. У всіх цих хворих була виявлена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка та його діастолічна дисфункція.

Але МНП як біомаркер має деякі недоліки. Його застосування не може відображати всі шляхи розвитку та прогресування ХСН [68, 75, 168]. Основним тригером синтезу та вивільнення МНП є міокардіальне розтягнення внаслідок перевантаження камер серця об'ємом [6, 120], що є тільки однією з ланок патогенезу СН.

МНП сам собою не є органоспецифічним маркером, його рівні у крові змінюються під дією різних клінічних факторів залежно від основних патофізіологічних станів у пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями ESC 2021 [35], 2023 [23], та HFA, 2019 [115] вимірювання МНП у плазмі може допомогти диференціювати як негострі, так і гострі серцеві захворювання від несерцевих станів. Однак, високі рівні його пептиду остаточно не підтверджують СН, тому використання тільки його для встановлення остаточного діагнозу не рекомендується [56].

Кліренс натрійуретичних пептидів з циркуляції здійснюється переважно в нирках, легенях та печінці. Зниження ренального кліренсу впливає на концентрацію МНП в плазмі крові. Отже, вона залежить від функції нирок. [6, 97, 137]

Виявлена негативна кореляція плазмових концентрацій МНП від маси тіла: у хворих з ГХ у рамках однієї стадії ХСН концентрація пептиду була нижчою у осіб з надлишковою масою тіла, ніж у осіб з нормальною вагою [18, 27, 49, 62, 118, 130]. За даними багатьох дослідників відомо, що кліренс НУП здійснюється за допомогою двох основних механізмів, а саме: ендоцитозу з подальшою лізосомальною деградацією, модульованою С-типом рецепторів до НУП, а також за допомогою неспецифічної мембран-асоційованої нейтральної ендопептидази. Саме в жировій тканині міститься велика концентрація нейтральної ендопептидази, а в адипоцитах знаходяться рецептори типу С. [82].

Встановлено, що рівень пептиду зростає з віком, має статеві відмінності – вище у осіб жіночої статі, ніж у чоловіків [18, 28, 79, 113]. На думку авторів, це пов'язано з статевою та віковою різницею у масі міокарда і, можливо, зниженням ренального кліренсу МНП з віком, крім того, з віком зростає жорсткість міокарда. Причому підвищення концентрації цього гормону у літніх людей не супроводжується тим сприятливим впливом на водно-мінеральний гомеостаз і артеріальний тиск, як у більш молодих осіб [6].

Згадані вище залежності концентрації МНП в плазмі крові від ІМТ, віку, статі виявлено і у мешканців Поділля [114, 135, 204, 205] та доповнені дослідженням асоціації його плазмових рівнів і SNP кодуючого гену [157, 179]. Вченими було встановлено, що для носіїв алелі С гена МНП характерний більш високий плазмовий рівень МНП, в той час як генотип Т381Т асоціюється з найменшим рівнем пептиду в плазмі крові. В попередніх дослідженнях R. Poreba та співав. [116], Е.Н. Березикова та співав. [162] виявили аналогічну асоціацію та висловили думку, що підвищений ризик розвитку ХСН та несприятливий перебіг захворювання у носіїв генотипу Т/Т зумовлені більш низьким синтезом МНП і як наслідок більш високою активністю основних патогенетичних механізмів, що сприяють розвитку та прогресуванню ХСН.

З усього вищенаведеного можна зробити висновок, що терміново потрібен пошук нового ефективного біомаркера серцевої недостатності. Нові біомаркери повинні вміти розпізнавати основні причини серцевої недостатності, оцінювати їх тяжкість та прогнозувати ризик прогресування захворювання. До них належить галектин-3, який, як маркер фіброзу міокарда, включено до європейських [23, 35, 132], американських [58] та українських рекомендацій [171] застосування для діагностики та прогнозування перебігу серцевої недостатності.

Галектин-3 являє собою розчинний β -галактозид-зв'язуючий лектин. [29, 36]. Галектин-3 є унікальним, тому що містить С-кінцевий домен розпізнавання вуглеводів (CRD) і N-кінцевий пептид довжиною приблизно

від 100 до 150 амінокислот, багатий на пролін, гліцин, тирозин і глютамін. CRD містить приблизно 130 амінокислот і специфічно розпізнає глікопротеїнові олігосахариди та зв'язується з ними на клітинній поверхні, всередині клітин або в позаклітинному матриксі. Тому його часто називають хімероподібний галектин. Структурна особливість дозволяє галектину-3 взаємодіяти з широким спектром білків та вуглеводів позаклітинного матриксу [5, 36, 56, 135, 150].

Галектин-3 по-різному експресується залежно від типу тканини. Він найпоширеніше експресується в легенях, селезінці, шлунку, ободовій кишці, надниркових залозах, матці і яєчниках та на значно нижчому рівні в шкірі, нирках, серці, головному мозку, підшлунковій залозі та печінці [25, 47, 78]. В міокарді галектин-3 локалізується у фібробластах і макрофагах. Галектин-3 кодується LGALS-3 у геномі людини та синтезується в цитоплазмі, потім транспортується до ядра, інших органел [74]. Він також секретується у зовнішню плазматичну мембрану та позаклітинний матрикс і присутній в кровообігу [36, 56, 106, 135]. Місце основної локалізації галектину-3 залежить від функціонального стану клітини. У стані спокою галектин-3 знаходиться переважно в цитоплазмі, а під час поділу клітини – в ядрі. [93]. При пошкодженні клітин, що має місце в процесі розвитку ХСН, галектин-3 секретується в позаклітинний простір, що, в свою чергу, веде до активації фібробластів і їх подальшого розмноження. Останні продукують колаген, що сприяє фіброзному процесу та може призвести до фіброзу органу [20, 90, 92]. В позаклітинному просторі галектин-3 може взаємодіяти з різними антигенами та рецепторами клітинної поверхні, щоб ініціювати трансмембранні сигнальні шляхи для різних клітинних функцій. Передбачається, що галектини можуть не мати специфічних індивідуальних рецепторів, але кожен галектин може зв'язуватися з набором глікопротеїнів клітинної поверхні або позаклітинного матриксу, що містять відповідні олігосахариди [93].

Галектин-3 широко експресується в усіх типах імунних клітин (макрофаги, моноцити, дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, природні клітини-кілери та активовані Т- і В-клітини), в епітеліальних, ендотеліальних клітинах та гладеньких м'язах судин [5, 37]. Галектин-3 є ключовим у численних біологічних діях, включаючи запалення, фіброз, ангиогенез, ліпідний ендоцитоз, ріст клітин, апоптоз, диференціацію, трансформацію, клітинну адгезію, вроджений імунітет та регуляцію Т-клітин, різних аутоімунних процесах, метастазування пухлин. [5, 37].

Дослідження Martin Robert Gröbler та співав. [54], що включало 2457 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, показало, що галектин-3 взаємодіє з альдостероном і змінює його побічні ефекти. Ця взаємодія вказує на те, що галектин-3 є проміжним між альдостероном і несприятливими результатами. Дослідження покращує розуміння взаємодії процесів фіброзу з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою.

Галектин-3 сам собою не є органоспецифічним маркером, він є специфічним маркером процесів запалення та фіброзу і може використовуватися в діагностиці та прогнозі різних типів захворювань: серцево-судинні захворювання [101], ідіопатичний фіброз легень [108], цироз печінки, хронічний панкреатит [146], рак, цукровий діабет [125].

Експресія галектину-3 у тканинах змінюється в процесі розвитку людини; вона більш виражена під час ембріогенезу, у плода та у дітей порівняно з дорослими. Крім того, на ранніх стадіях ембріогенезу його експресія більш специфічна, локалізована переважно в епітелії, нирках, хондроцитах і печінці [37].

Експресія галектину-3 може індукуватися в умовах пошкодження тканини або стресу. Наприклад, здорова серцева тканина має дуже низьку вихідну експресію галектину-3, але під час серцевого пошкодження експресія швидко індукується [90]. Активація галектину-3 грає вирішальну роль на початкових етапах відновлення тканин; проте стійка надекспресія призводить до фіброзу серця. Надмірна експресія та секреція галектину-3 збільшується в

5 раз при таких патологіях серця як запалення, гіпертрофія міокарда, які пов'язані з такими як ГХ, серцева недостатність та атеросклероз [25, 47, 63, 106].

Галектин-3 бере участь у патогенезі серцево-судинного ремоделювання. Незалежно від етіології, серцева недостатність пов'язана з накопиченням сполучної тканини в інтерстиціальному просторі міокарда, тобто розвивається так званий «реактивний інтерстиціальний фіброз» [38]. Попередні доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували, що саме галектин-3 відіграє центральну роль в прогресуванні позаклітинного ремоделювання та накопиченні екстрацелюлярного матриксу, що сприяє фіброзу [7, 12, 129]. Інтерстиціальний фіброз, в свою чергу, може впливати на кардіоміоцити, так як збільшує відстань дифузії кисню і, отже, призводить до їх гіпоксії; знижує щільність капілярів і, отже, впливає на коронарну перфузію; підвищує жорсткість міокарда і, тим самим, зменшує розслаблення і наповнення лівого шлуночка і збільшує споживання кисню міокардом [135]. Галектин-3, секретований активованими макрофагами, сприяє проліферації серцевих фібробластів, відкладенню колагену. Всі ці фактори сприяють фіброзному ремоделюванню, що призводить до діастолічної жорсткості ЛШ, яка зрештою проявляється порушенням діастолічної функції [133]. Фіброз міокарда та ремоделювання серця супроводжуються дилатацією порожнин серця, порушенням глобальної контрактильної та релаксаційної здатності міокарда та підвищенням його аритмогенної активності [42, 48, 94, 187]. Знайдено статистично значущі асоціації галектину-3 з такими показниками, як кінцево-діастолічний розмір ($r = 0,02$; $p = 0,02$), індекс маси міокарда ЛШ ($r = 0,05$; $p = 0,001$) [161]. S. Yakar Tülüce та співав. [139], виявили досить сильну кореляцію високого рівня галектину-3 з товщиною міжшлуночкової перегородки і з індексом маси міокарда ЛШ. Рівні галектину-3 демонструють значну кореляцію з параметрами систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка [83, 144]. Виявлено взаємозв'язок підвищеного рівня галектину-3 зі зниженням ФВ (%) ($r = -0,26$, $p = 0,04$), підвищеним рівнем креатиніну ($r = 0,26$, $p = 0,04$)

та підвищеним рівнем NT-proBNP плазми ($r=0,3$, $p=0,02$) [177]. Однак, внесок галектину-3 у патофізіологію ремоделювання серця залишається до кінця незрозумілим [56].

У системному кровообігу галектин-3 експресується в гладеньких м'язах судин та бере участь у регуляції їх функції. У щурячих моделях легеневої артеріальної гіпертензії Scott A. Barman та співав. [5] виявили, що галектин-3 експресується в гладеньких м'язах судин і опосередковує індукований альдостероном фіброз судин у щурів через підвищену експресію колагену типу I та сприяє легеневій гіпертензії. Аналогічно в дослідженнях Tangzhiming Li та співав. [91] виявлено, що галектин-3 посилює проліферацію клітин гладкої мускулатури та гіперплазію неоінтими у реконструйованих судинах тваринної моделі легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), що призводить до ремоделювання легневих судин пов'язаних з розвитком легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ). Крім того, при легеневій гіпертензії людини підвищені рівні галектину-3 асоціюються із систолічною дисфункцією правого шлуночка та серцевою реконструкцією [41].

Evangelos Oikonomou та співав. [111] досліджували зв'язок артеріальної жорсткості з рівнем галектину-3 у пацієнтів із СН ішемічної етіології. Жорсткість центральної аорти оцінювали неінвазивно шляхом вимірювання швидкості пульсової хвилі (PWV) сонної артерії. Існував значний зв'язок рівнів галектину-3 з PWV ($r=0,37$, $p=0,03$). У пацієнтів з PWV вище медіани також був значно підвищений рівень галектину-3 порівняно з пацієнтами з нижчими значеннями PWV [16,1(11,8-25,2) проти 12,1(10,5-14) нг/мл, $p=0,03$].

Виявлено значимий кореляційний зв'язок між рівнем галектину-3 у пацієнтів з ГХ II стадії та сумарною кількістю факторів ризику, ступенем АГ ($R= 0,64$; $p<0,0000$), тривалістю гіпертензивного анамнезу, більш важкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда [191, 192]. Отже, галектин-3 визначений як «молекула-винуватець» у патогенезі ГЛШ та серцево-судинних захворювань взагалі [135].

van Kimmenade та співав. [80] опублікував перше клінічне дослідження, яке оцінило потенційну роль галектину-3 як плазмового біомаркера при серцевій недостатності. Було досліджено 599 пацієнтів з задишкою, у 209 хворих діагностовано серцеву недостатність. Дослідники порівняли діагностичне та прогностичне значення МНП і галектину-3 при серцевій недостатності. МНП був найпотужнішим діагностичним біомаркером серцевої недостатності. Але для короткострокового прогнозу (можливість смерті та повторної госпіталізації на протязі 60 днів) найбільш потужним біомаркером був галектин-3 (відношення шансів 14,3, $p < 0,001$). Отже на думку авторів, галектин-3 може мати особливе значення для прогнозу перебігу серцевої недостатності, а для клінічної діагностики його значення менш переконливе; комбінація галектину-3 та МНП є найкращим діагностичним і прогностичним методом. З того часу багато клінічних досліджень присв'ячено вивченню галектину-3 при захворюваннях серця в якості діагностичного або прогностичного маркера гострої та хронічної серцевої недостатності [8, 9, 10, 60, 66, 69, 95, 100, 126, 158].

Багато дослідників провели порівняння діагностичного значення плазмових рівнів МНП та галектину-3 у хворих на СН. Перспективна значимість NT-proBNP щодо смертності від серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин була вищою в порівнянні з галектином-3, але останній перевершував NT-proBNP при оцінці зниження систолічної та діастолічної функції [128]. Отримані результати V. Srivatsan та співав. [131] не дозволяють припустити, що галектин-3 є предиктором смертності. Однак, оцінка галектину-3 за допомогою мультибіомаркерної панелі може мати явну перевагу при прогнозуванні пацієнтів із серцевою недостатністю.

Qiu-Sheng Yin та співав. [153] діагностували СН зі збереженою фракцією викиду при граничному значенні галектину-3 – 17,8 нг / мл та МНП – 100 пг / мл у плазмі крові. Чутливість діагностики СН за рівнем галектину-3 була значно вищою, ніж МНП ($p = 0,04$), проте її специфічність за рівнем галектину-3 була значно нижчою, ніж у МНП ($p = 0,004$). З іншого боку

Chen K. та співав. [24] висловили припущення, що галектин-3 володіє більш високою специфічністю, але не більш високою чутливістю, ніж МНП для діагностики хронічної серцевої недостатності. Evangelos Oikonomou та співав. [111] виявили значний зв'язок рівнів галектину-3 з рівнями МНП ($r=0,36$, $p=0,05$). Volker H. Schmitt та співав. [128], висловили думку, що NT-proBNP був кращим за галектин-3 для оцінки зниження систолічної та діастолічної функції та прогностичного значення щодо серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин.

Зазначені клінічні дослідження були проведені на невеликих групах пацієнтів. Cheng Z та співав. [25] провели масштабний метааналіз населення, в якому були зведені дані, що включали результати 6440 пацієнтів із 12 досліджень. Автори оцінили зв'язок між сироватковим галектином-3 і смертю від усіх причин (ACD) і серцево-судинною смертю (CVD) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (CHF). Більш високий рівень галектину-3 у сироватці крові був пов'язаний із вищим ризиком ACD (коефіцієнти ризику OR, 1,38; 95 % CI, 1,14–1,67) і CVD (OR, 1,13; 95 % CI, 1,02–1,25) у пацієнтів із ХСН [25]. Отже, сироватковий галектин-3 має прогностичну цінність у пацієнтів із ХСН як смерті від усіх причин, так і смерті від серцево-судинних захворювань. Це допомогло б клініцистам прийняти своєчасну профілактику та ефективні терапевтичні стратегії для пацієнтів із ХСН.

A.N. Kochi та співав. [81] у великій когорті з 1440 госпіталізованих пацієнтів із СН оцінили зв'язок між галектином-3 і смертю, використовуючи аналіз пропорційної регресії ризиків Кокса, дискримінації та рекласифікації. Аналіз кривої ROC показав, що галектин-3 в плазмі крові сам по собі був хорошим прогностичним фактором однорічної смертності з AUC (95% CI) 0,71 (0,62-0,81). МНП не був сильнішим прогностичним фактором, з AUC (95 % CI) 0,69 (0,59–0,79). Оптимальне порогове значення галектину-3 для прогнозування річної смертності від усіх причин становило 40,75 нг/мл із чутливістю 50,1% та специфічністю 88,5%. Крім того, AUC (95 % CI) для комбінованих біомаркерів (галектин-3 + МНП) становила 0,78 (0,70-0,86), що

було вище, ніж AUC одного галектину-3. Дослідники підтверджують корисність комбінованої моделі галектину-3 і МНП як предиктора ризику довгострокової смертності у пацієнтів з ГСН.

Отже, результати дослідників відносно діагностичного та прогностичного значення галектину-3 як біомаркеру серцево-судинних захворювань суперечливі.

В.О. Ружанська [199] провела аналіз діагностичної та прогностичної інформативності галектину-3 та МНП при гіпертонічній хворобі у чоловіків Подільського регіону. Виявлено, що у хворих на ускладнену ГХ плазмові концентрації в крові галектину-3 та МНУП є вищими, ніж у хворих на неускладнену ГХ та у осіб без серцево-судинної патології. Рівень обох біомаркерів був вищим у хворих з вираженою, ексцентричною гіпертрофією ЛШ та з гіпертрофічним або псевдонормальним типами ТМК порівняно з особами з помірною, концентричною гіпертрофією ЛШ та нормальним типом ТМК ($p < 0,05$). За допомогою лінійного регресійного аналізу встановлено, що підвищення рівня галектину-3 асоціюється із зниженням ФВ, зменшенням УО, підвищенням АТ. Встановлено, підвищені рівні галектину-3 та МНП є предикторами розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, що зумовлена артеріальною гіпертензією (межові рівні галектину-3 $\geq 21,01$ нг/мл; МНП $\geq 47,22$ пг/мл) та ХСН та тлі ГХ (межові рівні галектину-3 $\geq 42,18$ нг/мл; МНП $\geq 98,62$ пг/мл). Крім того, було виявлено, що зміни галектину-3 (0,989) та МНУП (0,922) майже однаково залежать від факторів, що можуть впливати на їх рівень при застосуванні в якості біомаркерів як по одинці, так і одночасно. Отже, автор висловила думку, що для прогнозування ефективності і контролю лікування у чоловіків 40-60 років хворих на ГХ мешканців Поділля достатньо визначати один з біомаркерів (МНП або галектин-3). Причому біомаркери є більш чутливими при оцінці та прогнозуванні ефективності лікування у відносно короткочасній (6 міс.) перспективі і асоційовані із відповідними зниженнями АТ.

Висока концентрація галектину-3 у плазмі корелює з клінічним результатом серцевої недостатності, пов'язаної з серцевим фіброзом. При аналізі кореляційних зв'язків у хворих із ХСН та збереженою фракцією викиду встановлено підвищення рівня галектину-3 в залежності від ФК (NYHA) – коефіцієнт кореляції $r=0,47$ ($p=0,007$). Так, при II ФК середній рівень склав $19,3\pm 0,97$ ($Me=19,0$) нг/мл, при III ФК – $23,4\pm 0,89$ ($Me=23,7$) нг/мл ($p=0,010$). Отже, рівень галектину-3 у хворих із ХСН прямо корелює з рівнем систолічного (САД) ($r=0,36$; $p=0,047$) та діастолічного артеріального тиску (ДАД) ($r=0,35$; $p=0,05$) [187].

Підвищені рівні галектину-3 у плазмі відіграють важливу роль у профілактиці, класифікації та індивідуальній терапії серцевої недостатності, а також пов'язані з несприятливими віддаленими серцево-судинними наслідками. Tianwei Dong та співав. [37] дослідили роль галектину-3 у розвитку, прогресуванні та лікуванні гіпертензії, ускладненої діастолічною дисфункцією. Концентрація галектину-3 у хворих ($n=100$) була значно вищою, ніж у групі контролю ($n=80$), ($p<0,05$). Після лікування його концентрація у хворих значно знизилась ($p<0,05$), але залишалась достовірно вищою, ніж у контролі ($p<0,05$). Таким чином, визначення плазмової концентрації галектину-3 перед лікуванням можна використовувати як потенційний предиктор його ефективності.

Доведена асоціація рівня галектину-3 в плазмі крові з дисліпідемією і величиною ІМТ. [3, 182, 187, 191]. Roberta Florido та співав. [44] використовуючи моделі пропорційних ризиків Кокса оцінили комбіновані зв'язки плазмових рівнів галектину-3 та ІМТ у хворих з серцевою недостатністю (8687 учасників, середній вік 63 роки). Вищий ІМТ асоціювався з вищими рівнями галектину-3 (OR 2,32; 95 % CI, 1,88–2,86). Існували сильніші асоціації ІМТ із підвищеним галектином-3 серед жінок порівняно з чоловіками та білих проти чорношкірих учасників ($p<0,05$). Підвищення плазмового рівня галектину-3 так само асоціювалося з випадками серцевої недостатності серед людей з ожирінням і без нього (OR 1,49; 95 % CI 1,18–

1,88; OR 1,71; 95% CI 1,38–2,11 відповідно). Люди з тяжким ожирінням і підвищеним рівнем галектину-3 мали в 4 рази вищий ризик серцевої недостатності (OR, 4,19; 95% CI, 2,98–5,88), ніж люди з нормальною вагою. Отже, ожиріння тісно пов'язане з підвищеним плазмовим рівнем галектину-3. Крім того, комбінація ожиріння та підвищеного рівня галектину-3 пов'язана з вираженим ризиком серцевої недостатності, що підкреслює важливість з'ясування шляхів зв'язку ожиріння із запаленням серця та фіброзом.

В.О. Ружанською та співав. [122] було встановлено достовірне зростання рівня галектину-3 з ІМТ, який при надмірній масі тіла становив – $(7,31 \pm 0,27)$ нг/мл ($n=29$), а нормальній масі тіла – $(6,40 \pm 0,36)$ нг/мл ($n=50$) ($p<0,05$). Курята А.В. [187] виявив пряму кореляцію між рівнем галектину-3 у хворих з ХСН та збільшенням ІМТ– $r=0,52$ ($p=0,003$). В.П. Іванов та співав. [183], довели, що для пацієнтів з ГХ II стадії молодого та середнього віку і відносно високим рівнем галектину-3 характерним буде наступний клінічний профіль: гіпертензивний анамнез > 4 років ($r^2=0,19$; $p=0,002$); наявність метаболічної асоціації – ІМТ > 30 кг/м² + дисліпідемія ($r^2 =0,63$; $p<0,0000$); наявність гіпертензивної асоціації – КГ + Е/е' серед $> 7,2$ + ІОЛП > 34 мл/м² ($r^2 =0,34$; $p=0,00002$) і ТІМ $> 0,91$ мм ($r^2 =0,36$; $p<0,0000$).

Виявлена асоціація рівня галектину-3 з віком пацієнтів [77, 110, 200]. Поступове зростання плазмової концентрації галектину-3 на 1,5 нг/мл у осіб жіночої статі у віці від 35-70 років, в порівнянні із чоловіками спостерігали van der Velde AR та співав. [143]. Emily S. Lau співав. [86] та Ivanov V. та співав. [72] демонстрували вищі вихідні рівні галектину-3 у жінок порівняно з чоловіками та додатково підтвердили зв'язки галектину-3 з клінічними факторами ризику, включаючи діабет і знижену ШКФ.

Рівень галектину-3 залежить від функції нирок, підвищений рівень галектину-3 асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації [36, 46, 187]. Evangelos Oikonomou та співав. [110] виявили значний зв'язок рівнів галектину-3 з кліренсом креатиніну ($r=-0,66$, $p<0,001$). Але галектин-3

не демонструє циркадних коливань і незначно зростає після фізичних вправ, повертаючись до нормального рівня через 1–3 години [61].

Оскільки, серцева недостатність є мультисистемним синдромом, що вражає багато тканин і органів, а галектин-3 є біомаркером, який не є органоспецифічним, а специфічним для індивідуального патогенезу, зокрема запалення або фіброзу, ймовірно, що інші органи або тканини також можуть сприяти підвищенню рівня галектину-3 в сироватці крові [56, 126].

Крім того, зв'язок між рівнями галектину-3 і серцевою недостатністю в попередніх дослідженнях залишається предметом дебатів. Деякі нещодавно опубліковані дослідження виявили, що рівні сироваткового галектину-3 не були безпосередньо пов'язані зі специфічними серцевими параметрами або основними побічними серцевими подіями ХСН [8, 38, 158]. В дослідженні С. Besler та співав. [7] при вивченні ендоміокардіальної біопсії у пацієнтів із серцевою недостатністю виявлено, що рівні галектину-3 у міокарді не корелювали з рівнями галектину-3 у плазмі, а галектин-3 у плазмі крові не був пов'язаний із серцевим фіброзом.

Враховуючи літературні розбіжності характеристик галектину-3 як біомаркера СН, а також недостатньо досліджений внесок галектину-3 в процеси ремоделювання серця при ХСН подальше вивчення цього біомаркера є актуальним. Крім того, більшість дослідників вивчали галектин-3 при ХСН в змішаних групах або у чоловіків. В.О. Ружанська [199] оцінила прогностичні та діагностичні можливості галектину-3 та МНП при хронічній серцевій недостатності на тлі ГХ у чоловіків Подільського регіону при носійстві різних поліморфних варіантів гена АТ1-рецепторів. Отже, цікавим є провести аналогічне дослідження серед жінок Подільського регіону при носійстві різних поліморфних варіантів гена LGALS3, та порівняти отримані результати з чоловіками.

1.2. Сучасний стан вивчення клініко-прогностичного значення поліморфізму гена галектину-3 (LGALS3) і асоційованих змін його плазмової концентрації у хворих з серцево-судинною патологією

Як вище зазначалось, галектин-3, лектин, що зв'язує бета-галактозид, відіграє важливу роль у моделюванні серцевого запалення та фіброзу шляхом сприяння міграції макрофагів, фібробластів, проліферації та синтезу колагену [48, 56, 125]. Він бере участь у шляхах, що лежать в основі ремоделювання серця [14, 46, 76, 95]. Тому ген LGALS3, який кодує білок галектин-3, є перспективним кандидатом для генетичного дослідження.

Під час дослідження асоціації всього генома (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927 чоловіків, 1849 – жінок) de Boer R.A. та співав. [13] вперше виявили два значимих локуси, що пов'язані з рівнями галектину-3 в плазмі крові: локус, що містить ген LGALS3 (rs2274273; $P = 2.35 \times 10^{-188}$), локус - ген ABO (rs644234; $P = 3.65 \times 10^{-47}$). Ген LGALS3 в локусі rs2274273 кодує галектин-3 і був запропонований як single nucleotide polymorphism (SNP), що пов'язаний з циркулюючими рівнями білка галектину-3.

Ген галектину-3, LGALS-3, розташований у людей на довгому плечі 14-ї хромосоми у локусі q21 – q22. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 250 амінокислот, а молекулярна маса — 26 152 [74, 89].

Ana Djordjevic та співав. [33] вперше проаналізували асоціацію варіантів rs2274273 та rs17128183 гена LGALS-3 з неадаптивним ремоделюванням лівого шлуночка (LVR) та функціональними змінами лівого шлуночка при доплерівському-ехокардіографічному дослідженні протягом 6 місяців після інфаркту міокарда і дослідили зв'язок цих варіантів з рівнями експресії мРНК LGALS-3 у мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC) пацієнтів. Було досліджено 167 пацієнтів сербської національності, які лікувалися у відділенні коронарної терапії кафедри кардіології Університетського клінічного центру «Зоряна» (м. Белград, Сербія). Дослідники виявили, що у носіїв рідкісних варіантів rs2274273, rs17128183 гена LGALS-3 виявляються збільшення розмірів ЛШ (діаметр $p = 0,037$ і об'єм $p = 0,034$), порушення

систоличної функції ЛШ. Носії рідкісного варіанту мали значно більшу відносну експресію мРНК LGALS-3 у мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC) порівняно з гомозиготами частішої алелі (середній коефіцієнт = 1,203, діапазон SE = 0,788–1.769, $p = 0.028$). Автори виявили значну позитивну кореляцію рівнів експресії мРНК LGALS-3 зі зміною кінцевого діастолічного діаметра ЛШ (ΔLVEDD) ($r = 0,199$, $p = 0,05$), тобто з прогресуючим розширенням ЛШ та значну зворотну кореляцію відносно рівнів мРНК із змінами глобального радіального напруження (ΔGRS) ($r = - 0,27$, $p = 0,02$). Носії генотипів рідкісних алелів rs2274273 і rs17128183 мали значно меншу величину ΔGRS порівняно з гомозиготами частих алелів ($5,14 \pm 7,61$ проти $0,08 \pm 8,12$, t-тест Стьюдента, $p = 0,001$ і $5,48 \pm 7,86$ проти $-0,13 \pm 7,87$, t-тест, $p < 0,001$ відповідно). Ці результати показують, що носії рідкісних алелів rs2274273T, rs17128183 гена LGALS-3 виявляють порушення систолічної функції ЛШ та несуть ризик неадаптивного ремоделювання лівого шлуночка (LVR) після ІМ, коефіцієнт шансів OR = 2,93 (95 % CI = 1,42–6,03, $p = 0,004$). Потужність дослідження для цієї асоціації становила 79 % при значенні $p = 0.025$.

Yuhui Zhang та співав. [155] вивчали вплив поліморфізму гена LGALS3 (rs2274273) на сприйнятливість і прогноз дилатаційної кардіоміопатії в популяції північно-ханських китайців. В дослідження були залучені 642 неспоріднених учасників, що склалися з 279 пацієнтів (219 чоловіків і 60 жінок, середній вік= 49,5 років; $SD \pm 15,5$ років) і 363 особи контрольної групи (249 чоловіків і 114 жінок, середній вік=63,3 роки; $SD \pm 7,7$ років). Для гена галектину-3 в локусі rs2274273 домінантна модель складалась з: AA+AG/GG, рецесивна модель – AA/AG+GG, адитивна модель – AA/AG/GG. Автори виявили, що генотип AA гена LGALS3 (rs2274273) був пов'язаний з нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (рецесивна модель, $p = 0,018$; адитивна модель, $p = 0,039$), з більшими значеннями кінцевого діастолічного діаметру лівого шлуночка (LVEDD) та діаметром лівого передсердя (LDA) (домінантна модель, $p = 0,05$; адитивна модель, $p = 0,033$) в порівнянні з генотипами AG та

GG. Але варіант А гена LGALS3 (rs2274273) асоціювався з нижчим плазмовим рівнем галектину-3 у пацієнтів з DCM за адитивної моделі ($p=0,032$) і домінантної моделі ($p=0,012$). Суперечність між нижчою ФВ ЛШ та зниженням рівня галектину-3 в плазмі крові у носіїв мінорного варіанту А алелі автори пояснюють можливою відмінністю його концентрації в тканинах. Одним із пояснень було те, що генна мутація не є єдиний фактор для визначення рівня галектину-3 в сироватці крові. Рівень галектину-3 також визначається тяжкістю самого захворювання. Крім того, в даному дослідженні констатується, що жоден із SNP не був пов'язаний із серцево-судинною смертю чи смертю від усіх причин.

Wang-Dong Xu та співав. [149] вивчали зв'язок генетичних поліморфізмів LGALS-2, LGALS-3 і LGALS-9 з ризиком розвитку ревматоїдного артриту (РА) в популяції Хань південного Китаю. Було проведено дослідження типу «випадок-контроль» за участю 500 пацієнтів з ревматоїдним артритом і 650 здорових осіб. Аналіз підгруп виявив, що поліморфізм rs2274273, rs1009977 і rs17128183 гена LGALS-3 і поліморфізм rs4795835 гена LGALS-9 корелюють з декількома клінічними проявами РА (усі $p < 0,05$). Отже, поліморфізм rs2274273 гена LGALS3 відіграє потенційну роль у запальних та аутоімунних захворюваннях, включаючи РА.

В той же час, Ana Djordjevic та співав. [31] не встановили асоціації між генетичними варіантами rs2274273 і rs17128183 гена LGALS-3 та розвитком прогресуючого атеросклерозу сонних артерії і його ускладнень. В дослідженні прийняли участь 785 жителів Сербії чоловічої та жіночої статі, всі вони були без родинних зв'язків, 485 з них мали прогресуючий атеросклероз сонних артерій зі стенозом $\geq 70\%$ та перенесли каротидну ендартеректомію, 300 осіб – контроль. Не було виявлено гендерних відмінностей в розподілі генотипів як між хворими так і здоровими. Також була відсутня асоціація досліджуваних генетичних варіантів з фенотипами атеросклеротичних бляшок (гіперехогенних або гіпоехогенних), які були визначені під час дуплексного ультразвукового дослідження (rs2274273: $p = 0.79$; rs17128183: $p = 0.76$) або з

клінічною кінцевою точкою – цереброваскулярним інсультом (CVI) (rs2274273: $p = 0,27$; rs17128183: $p = 0,29$). Але в зразках тканини каротидних атеросклеротичних бляшок відносна експресія мРНК LGALS-3 щодо rs2274273 та rs17128183 гена LGALS-3 виявилась значно вищою у носіїв рідкісних алелей (середній коефіцієнт = 1.405, 95 % SE діапазон = 0.770-2.509, $p = 0.039$).

Отже, поодинокі наукові дослідження вказують на асоціацію алелі А гена галектину-3 в локусі rs2274273 з розвитком неадаптивного ремоделювання лівого шлуночка та зниженням його систолічної функції у хворих, що перенесли інфаркт міокарда та у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, а також з клінічними проявами ревматоїдного артрити. Але особливості асоціації плазмової концентрації галектину-3 та структурного стану лівого шлуночка і внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок хворих на неускладнену ГХ та ГХ ускладнену ХСН, яка розвинулась на тлі підвищеного артеріального тиску при поліморфізмі гена галектину-3 (rs2274273) не вивчалися.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Під час дослідження обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік $57,43 \pm 0,45$, мешканок Подільського регіону України, які проживали на даній території у третьому поколінні. Всі учасниці були ознайомлені з метою та методами дослідження, після чого кожна жінка підписала інформовану згоду на участь в дослідженні та на обробку персональних даних (додаток В). Обстеження жінок проводилося з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [59] у відповідності з протоколом дослідження, який був затверджено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП «ВОСКДРЗН ВОР», зараз КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР». Наявність менопаузи встановлювали згідно рекомендацій NICE NG23 анамнестично – відсутності місячних протягом одного року і більше та лабораторно – підвищені показники фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові більше 30 міжнародних одиниць на літр (>30 МО/л) [107].

Контрольна група складалась з 67 жінок, середній вік $56,43 \pm 0,64$ роки, у яких не виявлено захворювань серцево-судинної системи та ГЛШ з інших причин. До основної групи увійшло 113 жінок, яким був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби, з них 62 особи, середній вік $57,34 \pm 0,62$, хворіли на гіпертонічну хворобу без серцевої недостатності (ГХ II), 51 особа, середній вік $58,51 \pm 0,45$, хворіла на гіпертонічну хворобу, що ускладнилась ХСН ІА стадії (ГХ III) (за класифікацією АКУ/ВАФСН, 2017) із функціональним класом (ФК) не вище II-III за NYHA, що відповідає C-стадії за рекомендаціями АНА/ACC/HFSA, 2022 [58]. Діагноз гіпертонічної хвороби та її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (АКУ) та Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності (ВАФСН), 2017 [171], Європейського

товариства кардіологів (ESC, 2021) [35], Європейського товариства гіпертонії (ESH, 2023) [23] та Американських асоціацій кардіологів (AHA/ACC/HFSA, 2022) [58] на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, враховуючи плазмовий рівень МНП.

Усі досліджувані знаходились на стаціонарному лікуванні або спостерігалися амбулаторно у КНП «Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради» (КНП «ВОСКДРЗН ВОР»), зараз КНП «Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради» (КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР»), в період з вересня 2018 року по вересень 2022 року. Набір жінок до контрольної та основної груп здійснювався у той самий термін. Кожній учасниці проводили загальне клінічне обстеження з детальним збором даних анамнезу захворювання та спадковості у вигляді стандартного набору запитань. Також детально вивчались історії хвороби та амбулаторні карти на предмет супутніх захворювань. Анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані заносили до спеціально розробленої карти (додаток Г). Всім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертонії (ESH, 2023) [23]. Вимірювання проводили тонометром фірми Microlife BP AG1-20, Швейцарія, у теплому комфортному приміщенні, спокійному стані, не раніше ніж через 30 хв. після ходьби, вживання їжі та паління. Для вимірювань використовували руку з вищими значеннями АТ. Вимірювання виконували тричі з інтервалом 1-2 хв. між ними. Додаткові вимірювання проводили в тому випадку, якщо результати попередніх відрізнялися більше, ніж на 10 мм рт. ст.. Офісним значенням АТ вважали середнє значення останніх двох показників. В той же день проводили забір крові для визначення поліморфізму гена галектину-3 та плазмової концентрації галектину-3 і МНП.

Усі учасниці дослідження підлягали загальноклінічному обстеженню з вимірюванням маси тіла, зросту та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997): $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2$ (кг/м²). Масу тіла вважали нормальною, якщо ІМТ становив 18,5-24,9 кг/м²; надмірною, якщо ІМТ становив 25-29,9 кг/м². Встановлювали діагноз ожиріння, якщо ІМТ складав 30 кг/м² та вище; при цьому І ступінь ожиріння визначали при ІМТ 30-34,9 кг/м², ІІ ступінь – при ІМТ 35-39,9 кг/м², ІІІ ступінь – при ІМТ вище 40 кг/м².

Усі хворі основної групи отримували базисну терапію згідно рекомендаціям Асоціації кардіологів України (АКУ) та Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності (ВАФСН, 2017) [171], Європейського товариства кардіологів (ESC), 2021 [35] та Європейського товариства гіпертонії (ESH, 2023) [23] щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Заплановані дослідження проводилися на тлі стабілізації стану пацієнтів. Схема призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховувалася, не впливала на формування груп дослідження.

2.1.1. Контрольна група – жінки без серцево-судинних захворювань

До контрольної групи дослідження включено 67 жінок постменопаузального віку, середній вік $56,43 \pm 0,64$ роки, які не висловлювали скарг з боку серцево-судинної системи та результати детального збору анамнезу, об'єктивного клінічного обстеження, обстеження за допомогою інструментальних та лабораторних методів не виявили патологічних змін з боку серця і судин. Під час відбору жінок до контрольної групи дослідження обов'язково враховувались такі критерії виключення із подальшого дослідження як: наявність серцево-судинних захворювань, хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, порушень функції нирок, печінки, ендокринні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, хвороби системи крові.

При вивченні анамнезу життя встановлено: жодна жінка не працювала на виробництві із шкідливими умовами праці, 56 (83,58 %) жінок вели малорухливий спосіб життя, 8 (11,94 %) – палили, 62 (92,54 %) – дотримувались звичайної дієти без обмеження солі.

При вивченні сімейного анамнезу виявлено, що 16 (23,88 %) жінок контрольної групи мали обтяжену спадковість по гіпертонічній хворобі у родичів першого ступеня спорідненості.

При визначенні індексу маси тіла (ІМТ) було виявлено, що у жінок контрольної групи переважно визначались нормальна та надмірна вага тіла – відповідно у 17 (25,37 %) у та 41 (61,19 %) осіб. Ожиріння І ступеню виявлено у 9 (13,43 %) осіб.

Рівні офісного АТ у жінок контрольної групи не перевищували нормотензивний рівень. Систолічний артеріальний тиск (САТ) дорівнював $118,22 \pm 0,71$ мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – $74,45 \pm 0,98$ мм рт. ст. У 40 (59,70 %) осіб визначався оптимальний АТ, у 24 (35,82 %) – нормальний АТ, але у 3 (4,48 %) жінок був визначений високий нормальний АТ. Під час об'єктивного обстеження аускультативні та перкуторні показники серця та легень були в межах вікової норми.

При аналізі електрокардіограм (ЕКГ) у жінок контрольної групи середня частота серцевого ритму становила $74,73 \pm 0,98$ за 1 хвилину, нормальна частота ритму визначалась у 51 (76,12%), синусова тахікардія – у 16 (23,88 %) осіб. Патологічних змін не виявлено. При ультразвуковому дослідженні серця та судин (ЕхоКГ) показники знаходились в межах вікових норм.

2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу

Діагноз ГХ було встановлено у 113 жінок на основі скарг, даних анамнезу, клінічного, лабораторного та інструментального обстеження. Критеріями включення у дослідження були: верифікований діагноз ГХ (з обов'язковим виключенням симптоматичного характеру АГ), наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), підтвердженої даними клінічного та

інструментальних обстежень (ЕКГ та ехокардіографії), наявність менопаузи за анамнестичними даними та лабораторними показниками. Критерії виключення: наявність симптомів та ознак, а також анамнестичних вказівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню артеріальної гіпертензії; наявність в анамнезі та за документами даних про перенесені ускладнення ГХ, такі як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу; наявність гемодинамічно значущих аритмій (фібриляції або тріпотіння передсердь, АВ блокади 2 та 3 ступеня, екстрасистолії високої градації), вторинної артеріальної гіпертензії; наявність хронічного обструктивного захворювання легень; ендокринних захворювань; системних захворювань сполучної тканини; порушень функції нирок (ШКФ за формулою СКД-ЕРІ не нижче 60 мл/хв) за рекомендаціями KDIGO, 2020. Ступінь артеріальної гіпертензії визначали за результатами клінічного трикратного вимірювання АТ. Час спостереження, необхідний для встановлення відповідності до критеріїв включення та обстеження учасників дослідження згідно протоколу, складав 3 доби. Для виключення діагнозу супутньої ІХС хворим на ГХ проводили оцінку по шкалі індивідуальної пре-тестової ймовірності захворювання. Особам, які скаржились на болі в ділянці серця (7 хворих з основної групи) проводили додаткову пробу – велоергометрію. Результати проб були негативні.

Серед хворих у 62 осіб було встановлено ГХ II стадії, середній вік $57,34 \pm 0,62$ років, тривалість захворювання $6,97 \pm 0,54$ років. Під час аналізу скарг цієї групи хворих виявлено, що 100 % жінок скаржились на загальну слабкість та швидку втомлюваність, 59 (95,16 %) – на головний біль, переважно при підйомі АТ, 17 (27,42 %) – на мерехтіння мушок перед очима, 8 (12,90 %) – на запаморочення, 19 (30,65 %) – на шум у голові, 14 (22,58 %) – на періодичне відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця. У ході проведення проби з 6-ти хвилинною ходою 10 (16,13 %) хворих продемонстрували толерантність до фізичного навантаження, яка характерна для ФК I. Але при детальному клінічному обстеженні ніяких інших симптомів

серцевої недостатності у цих хворих не виявили, тому їх включили у групу ГХ без ХСН.

При дослідженні анамнезу життя встановлено: 55 (88,71 %) жінок вели малорухливий спосіб життя, 10 (16,13 %) – палили, 60 (96,77 %) – дотримувались звичайної дієти без обмеження солі. При вивченні сімейного анамнезу визначено, що обтяжену спадковість по ГХ мали 43 (69,35 %) жінки. При дослідженні ІМТ було виявлено, що у жінок з ГХ II стадії нормальна маса тіла визначалась у 7 (11,29 %) осіб, надмірна вага тіла у 23 (37,10 %), ожиріння у 32 (51,61 %) осіб, причому ожиріння I ступеню виявлено у 21 (33,87 %), ожиріння II ступеня – 7 (11,29 %), ожиріння III ступеню – 4 (6,45 %) жінок.

Рівень САТ у жінок з ГХ II стадії дорівнював $159,52 \pm 1,48$ мм рт. ст., ДАТ – $96,21 \pm 0,81$ мм рт. ст.. I ступінь АГ реєструвався у 27 (43,55 %) хворих, II ступінь АГ – у 28 (45,16 %), III ступінь АГ – у 7 (11,29 %) осіб.

У ході об'єктивного обстеження жінок з ГХ II стадії було виявлено: розлитий серцевий поштовх у 32 (51,61 %) хворих, зміщення лівої межі серця у 62 (100 %) жінок, під час аускультативного ослаблення I тону над верхівкою серця у 47 (75,81 %), акцент II тону над аортою у 55 (88,71 %), систолічний шум над верхівкою серця у 4 (6,45%) осіб. Патологічних змін з боку дихальної системи та органів черевної порожнини при об'єктивному обстеженні жінок даної групи виявлено не було.

Аналіз ЕКГ дозволив встановити, що хворих на ГХ II середня частота серцевих скорочень становила $72,10 \pm 1,10$ за 1 хвилину, у 49 (79,03 %) жінок визначався нормальний серцевий ритм, у 10 (16,13 %) – синусова тахікардія, у 3 (4,84 %) – синусова брадикардія, у 59 (95,16 %) осіб виявлені електрокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ. Проте за даними ехокардіографії ГЛШ була виявлена у 62 (100 %) хворих, серед них 54 (87,10 %) особи мали адекватну масу міокарда лівого шлуночка, 8 (12,90 %) – неадекватну, яку розраховували за формулою de Simone. Переважала концентрична гіпертрофія 90,32 % (n=56) (середній ВТС = $0,46 \pm 0,01$), тільки 9,68 % (n=6) хворих мали ексцентричну гіпертрофію (ВТС $\leq 0,42$). У

45,16 % (n=28) хворих на ГХ II виявлена діастолічна дисфункція при збереженій систолічній функції, всі хворі мали ФВ \geq 50%. Нормальний тип трансмітрального кровотоку виявлений у 54,84 % (n=34), порушення релаксації – у 35,48 % (n=22), пседонормальний тип ТМК – у 9,68 % (n=6). Рестриктивний тип ТМК у цієї групи хворих не виявлено. Ангіопатія сітківки обох очей гіпертонічного генезу виявлена у 52 (83,87 %) хворих.

У 51 жінки було встановлено діагноз ГХ III стадії за рахунок ознак ХСН ПА стадії (за класифікацією АКУ/ВАФСН, 2017) в межах II-III функціональних класів за NYHA, що відповідає C-стадії за рекомендаціями АНА/ACC/HFSA, 2022 [58], середній вік становив 58,51 \pm 0,45 років. Тривалість захворювання 14,37 \pm 0,89 років, що достовірно вище ніж у хворих на ГХ II (p<0,001). Такий діагноз встановлювали при наявності суб'єктивних та об'єктивних ознак, властивих патології, на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Визначення функціонального класу СН здійснювали у відповідності з функціональною класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA, 1964), яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики і обмеженні фізичної активності та використовували загальноприйняті клінічні критерії хронічної недостатності кровообігу. За результатами обстеження хворим із ознаками ХСН II A стадії був встановлений II-III ФК за NYHA.

Всі хворі мали збережену систолічну функцію ФВ ЛШ \geq 40 %. Для більш детального аналізу систолічної функції міокарда ЛШ згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), 2021 [35] хворі були поділені на дві підгрупи. В першу увійшли хворі з ФВ ЛШ \geq 50 % (43,14 %, n=22); в другу – хворі з помірним зниженням ФВ ЛШ між 41 – 49 % (56,86 %, n=29).

Усі хворі ГХ III стадії з хронічною серцевою недостатністю II A стадії скаржились на загальну слабкість, збільшення часу, необхідного для відновлення після фізичного навантаження, задишку під час помірної фізичної активності, частий головний біль, особливо при підвищенні

тиску. У всіх хворих визначались симетричні, холодні на дотик, щільні набряки нижніх кінцівок, які виникали на кінець дня та розповсюджувались не вище верхньої третини гомілок; вищеописані набряки у 19 (37,25 %) осіб проходили на ранок, а у 32 (62,75 %) – зменшувались, але зберігались не вище рівня нижньої третини гомілок або в ділянці кісточок. Крім того, 46 (90,20 %) хворих скаржились на задишку у горизонтальному лежачому положенні, через це вони змушені спати в напівсидячому положенні (положення ортопное), 33 (64,71 %) – на дратівливість, 27 (52,94 %) – на запаморочення та мерехтіння мушок перед очима, 25 (49,02 %) – на відчуття шуму у голові, 34 (66,67 %) – порушення сну та періодичне безсоння. Біль в ділянці серця переважно колючого характеру, непов'язаний з фізичним навантаженням, турбував 27 (52,94 %) хворих, відчуття серцебиття незалежно від фізичного навантаження періодично виникало у 20 (39,22 %) осіб.

За даними анамнезу життя виявлено: 46 (90,20 %) осіб вели малорухомий спосіб життя, 49 (96,08 %) – не дотримувались дієти з обмеженням солі, 10 (19,61 %) – палили. Вивчаючи сімейний анамнез виявлено, що обтяжена спадковість по ГХ була в усіх 51 (100 %) осіб з ГХ III та ХСН.

Нормальну масу тіла мали 7 (13,73 %) жінок, надмірну масу тіла – 17 (33,33 %), ожиріння – 27 (52,94 %), причому ожиріння I ступеню – 17 (33,33 %), ожиріння II ступеню – 10 (19,61 %) жінок.

Середній рівень систолічного артеріального тиску при ГХ III стадії становив $165,92 \pm 2,02$ мм. рт. ст., середній рівень діастолічного артеріального тиску – $99,47 \pm 1,09$ мм. рт. ст. I ступінь АГ реєструвався у 16 (31,37 %) обстежуваних, II ступінь АГ визначалась у 21 (41,18 %) осіб, III ступінь – у 14 (27,57 %).

Під час проведення об'єктивного обстеження у всіх хворих реєструвалися розлитий серцевий поштовх, зміщення лівої межі серця. При аускультатії серця ослаблення I тону на верхівці виявлено у 51 (100 %), акцент II тону над аортою – у 49 (96,08 %), систолічний шум на верхівці – у 11

(21,57 %) осіб. При обстеженні органів дихання патологічних змін виявлено не було, лише у 7 (13,73 %) хворих вислуховувалось ослаблене везикулярне дихання над нижніми відділами легень. При обстеженні органів черевної порожнини у 47 (92,16 %) хворих нижній край печінки виступав нижче краю реберної дуги на 2-3 см по правій середньо-ключичній лінії. У 48 (94,12 %) хворих діагностована ангіопатія сітківки гіпертонічного генезу.

За даними ЕКГ дослідження у хворих з ГХ III стадії середня частота серцевих скорочень становила $77,29 \pm 1,67$ пошт./хв., нормальний серцевий ритм зареєстровано у 31 (60,79 %) хворих. Було виявлено наступні варіанти порушень ритму та провідності: у 18 (35,29 %) осіб – синусова тахікардія, у 2 (3,92 %) – синусова брадикардія, у 11 (21,57 %) – суправентрикулярна екстрасистоля, у 4 (7,84 %) – поодинокі шлуночкові екстрасистоли I градації по В. Lown (1971), у 3 (5,88 %) – блокада лівої ніжки пучка Гіса. ЕКГ - ознаки ГЛШ виявлені у 51 (100 %) хворих (за електрокардіографічними критеріями Соколова-Лайона). Згідно даних ехокардіографії (Ехо-КГ) у всіх хворих (100 %), виявлені ГЛШ та діастолічна дисфункція. Типи ремоделювання ЛШ та характер діастолічних порушень обстежуваних детально відображені у відповідних розділах.

Визнаними факторами ризику серцево-судинних захворювань є малорухливий спосіб життя, паління, дієта без обмеження солі, ожиріння. У хворих на ГХ достовірно частіше в порівнянні з контрольною групою виявлялись такі фактори ризику, як наявність обтяженої спадковості стосовно виникнення ГХ, ожиріння. Причому обтяжена спадковість виявлена у всіх (100 %) хворих на ГХ III з ХСН. Також ранній початок хвороби (до 40 р.) та її тривалість більше 10 років достовірно частіше виявлялися у хворих на ГХ, що ускладнена ХСН в порівнянні з ГХ II ст. (табл. 2.1).

Характеристика обстежених осіб за факторами ризику на ГХ, (%)

Показник	Група контролю (n = 67)	Хворі на ГХ без ХСН (n = 62)	Хворі на ГХ з ХСН ПА ст. (n = 51)	p
Вік, роки	56,43± 0,64	57,34± 0,62	58,51± 0,45	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ >0,05
Обтяжена спадковість	23,88 % (n=16)	69,35 % (n=43)	100 % (n=51)	p ₂₋₁ <0,0001 p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ <0,0001
Малорухомий спосіб життя	83,58% (n=56)	88,71% (n=55)	90,20% (n=46)	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05
Паління	11,94% (n=8)	16,13% (n=10)	19,61% (n=10)	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05
Дієта без обмеження солі	92,54% (n=62)	96,77% (n=60)	96,08% (n=49)	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05
Ожиріння (ІМТ>30,0 кг/м ²)	13,43 % (n=9)	51,61 % (n=32)	52,94 % (n=27)	p ₂₋₁ <0,0001 p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ >0,05
Ожиріння I ст. (ІМТ 30-34,9 кг/м ²)	13,43 % (n=9)	33,87 % (n=21)	33,33 % (n=17)	p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₁ <0,01 p ₃₋₂ >0,05
Ожиріння II ст. (ІМТ 35-39,9 кг/м ²)	-	11,29 % (n=7)	19,61 % (n=10)	p ₃₋₂ >0,05
Ожиріння III ст. (ІМТ>40,0 кг/м ²)	-	6,45 % (n=4)	-	-
Початок ГХ, до 40 років	-	8,06% (n=5)	35,29% (n=18)	p ₃₋₂ <0,003
Тривалість захворювання, більше 10 р.	-	24,19% (n=15)	72,55% (n=37)	p ₃₋₂ <0,0001

У хворих на ГХ рівні, як систолічного, так і діастолічного АТ, достовірно вищі, ніж у осіб із контрольної групи (p<0,05). Причому, у хворих на ГХ, що

ускладнена ХСН ІА стадії, рівні САТ і ДАТ є найвищими та достовірно відрізняються від таких у жінок контрольної групи та у хворих із неускладненою ГХ ІІ стадії (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Показники середніх рівнів артеріального тиску у обстежених жінок, (мм рт. см.)

Група дослідження	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.
Контрольна група (n=80)	118,22 ± 0,71	74,45 ± 0,98
Хворі на ГХ (n=113)	162,41±1,25	97,86±0,68
Хворі на ГХ без ХСН (n=62)	159,52 ± 1,48	96,21 ± 0,81
Хворі на ГХ з ХСН ІА стадії (n=51)	165,92 ± 2,02	99,47 ± 1,09
p<0,05	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₄₋₁ , p ₄₋₃	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₄₋₁ , p ₄₋₃

Визначено, що у хворих на ГХ без ХСН І та ІІ ступені АГ зустрічаються майже з однаковою частотою (43,55 n=27 та 45,16%, n=28 відповідно), а ІІІ ступінь АГ виявлена тільки у 7 (11,29%) . У хворих на ГХ з ХСН достовірної різниці в частоті зустрічаємості між ступенями артеріальної гіпертензії не виявлено (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Частота зустрічаємості різних ступенів артеріальної гіпертензії у обстежених жінок, (%)

Група	І ступінь	ІІ ступінь	ІІІ ступінь	p
Хворі на ГХ без ХСН (n=62)	43,55 % (n=27) (2)	45,16 % (n=28) (5)	11,29 % (n=7) (7)	p ₅₋₂ >0,05 p ₇₋₂ <0,01 p ₇₋₅ >0,05
Хворі на ГХ з ХСН (n=51)	31,37 % (n=16) (3)	41,18 % (n=21) (6)	27,57 % (n=14) (8)	p ₆₋₃ >0,05 p ₈₋₃ >0,05 p ₈₋₆ >0,05
p	p ₃₋₁ >0,05	p ₆₋₅ >0,05	p ₈₋₇ <0,03	

Наявність III ступеню АГ асоціюється з несприятливим перебігом ГХ та розвитком на її тлі ХСН ІІА стадії. Відношення шансів OR 3,375, 95 % CI 1,13-10,12; z statistic 2,17; $\chi^2=4,92$, p= 0,03

2.2. Методи дослідження, які використовували у роботі

2.2.1. Методика визначення генотипу гена галектину-3 шляхом полімеразної ланцюгової реакції

Забір крові для дослідження проводили натщесерце, із ліктьової вени, у кількості 4 мл цільної крові, одноразовою голкою за допомогою вакуумної системи забору, у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили етилендіамінтетраоцтову кислоту (1мг/1мл крові). Пробірки з матеріалом зберігали при температурі - 20°C не більше 6 місяців до початку аналізу.

Виділення зразків ДНК, для визначення поліморфізму гену галектину-3 (rs2274273), проводили з периферичної крові обстежуваних з використанням набору для виділення та очистки ДНК за допомогою екстракційних колонок (Ukrainian Genetic Technologies, Україна). Поліморфні алелі гену Galectin-3 (rs2274273) визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням специфічних праймерів та флуорогенних зондів з VIC та FAM в 25 мкл реакційної суміші, що містила: 12,5 мкл розчину для ампліфікації TaqMan™ Genotyping Master Mix, 1,25 мкл 20x-праймерів і зондів TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, USA) та розчин ДНК в вільній від нуклеаз воді для полімеразної ланцюгової реакції (Thermo Fisher Scientific, USA). Детекцію специфічних продуктів проводили в режимі реального часу при реєстрації флуорогенного сигналу від продуктів ампліфікації, що накопичуються впродовж циклів ПЛР, наступним чином: перший цикл – 95 °C/10 хвилини; 40 циклів – 95 °C/15 секунд; 60 °C/60 секунд, безпосередньо в ході реакції за каналами флюорисценції VIC та FAM з використанням системи для ПЛР у реальному часі CFX96™ Real Time PCR Detection System (BIO-RAD, USA).

2.2.2. Методика визначення концентрації галектину-3 в плазмі крові шляхом імуноферментного аналізу

Використовували метод ІФА з стандартним набором фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США). Концентрацію галектину-3 в плазмі крові досліджували за допомогою реактивів фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) та апарату для проведення імуноферментного аналізу «Stat Fact 330».

Дослідження проводили в клінічно-діагностичній лабораторії ПМП «Центр В». Відповідальний виконавець – завідувачий лабораторією С.О. Степанець (лабораторія атестована 05 березня 2014 р.). Дослідження рівня галектину-3 вказано в галузі атестації лабораторії.

Забір крові для дослідження проводили зранку натщесерце з ліктьової вени. Охолодженим до 0° С вакутейнером набирали 3 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові) та аprotинін (500 КОд на 1 мл крові). Цільну кров центрифугували протягом 15 хв. при 1600 об./хв. при температурі 0° С. Отриману після центрифугування плазму переносили у поліпропіленову пробірку типу Ependori. Гемолізовані зразки із дослідження виключали.

Матеріал зберігали при температурі -32 °С, тривалість зберігання не перевищувала 6 місяців. Перед використанням зразки та реагенти доводили до кімнатної температури (+18-25 °С). Інкубували при кімнатній температурі 10 хв. Потім додали по 100 мкл стоп-розчину у кожен комірок включаючи «Бланк». А далі визначили оптичну щільність комірок при довжині хвилі 450 нм та з диференційним фільтром 630 нм. У подальшому на імуноферментному аналізаторі будували калібрувальний графік та отримували результати.

2.2.3. Метод визначення концентрації мозкового-натрійуретичного пептиду (МНП) в плазмі крові

Рівень МНП у плазмі крові обстежуваних визначали методом ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) – плашковим твердофазним імуноферментним (точніше, імуносорбентним) методом. В основі даного метода лежить імунологічна реакція антигену з відповідним антитілом, в результаті якої утворюється комплекс антиген-антитіло. Для його виявлення використовують кон'югати антигену, антитіла або обидва компоненти цієї реакції з ферментами. Індикатором реакції є здатність ензимів викликати руйнування субстрату з утворенням забарвленого продукту.

Забір крові для дослідження проводили зранку натщесерце з ліктьової вени. Охолодженим до 0° С вакутейнером набирали 3 мл цільної крові у охоложені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові) та аprotинін (500 КОд на 1 мл крові). Цільну кров центрифугували протягом 15 хв. при 1600 об./хв. при температурі 0° С. Отриману після центрифугування плазму переносили у поліпропіленову пробірку типу Ependori. Гемолізовані зразки із дослідження виключали. Час від забору цільної крові до виділення плазми не перевищував 30 хвилин. Матеріал зберігали при температурі -32 °С, тривалість зберігання не перевищувала 6 місяців.

Для роботи було використано набір реактивів «Elabscience® Human BNP (Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit» (США).

Перед використанням зразки та реагенти доводили до кімнатної температури (+18-25 °С). У лунки планшетів вносили по 50 мкл стандарту та по 50 мкл підготовленого біотинільованого антитіла, планшети інкубували протягом 45 хв при температурі 37°С. Після інкубації зразків надлишок біотинільованого антитіла, що конкурентно не зв'язався, та надлишок реактивів видалявся шляхом промивання планшетів тричі. Потім в кожному лунку додавали по 100 мкл підготовленого розчину кон'югату стрептавідину з інкубацією 30 хвилин при температурі 37°С. Залишки реагента видалялись, планшети промивались п'ять разів згідно інструкції. Потім в кожному лунку

додавали по 90 мкл субстратного реагенту ТМВ, інкубували близько 15 хвилин (не більше 30 хв.) при температурі 37°C без доступу світла. Реакція фермент-субстрат закінчувалась додаванням по 50 мкл стоп-розчину в кожному лунку. Зміна кольору вимірювалась спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм ± 2 нм.

Для зчитування результатів використано стріповий імуноферментний аналізатор «Humareader single» (Німеччина).

2.2.4. Методика визначення концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в плазмі крові

Згідно з рекомендацій NICE NG23 [107] одним з маркерів менопаузи є плазмова концентрація фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Для її визначення використаний метод Elecsys (електрохемілюмінесцентний). Забір крові для дослідження проводили зранку натщесерце з ліктьової вени. Охолодженим до 0°С вакутейнером набирали 3 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові). Температура зберігання зразків складала 25°С.

Метод Elecsys заснований на детекції емісії світла, що виникла під впливом електричного поля. Мітка – рутенієвий комплекс (надзвичайно стабільна водорозчинна сіль), що здатний випромінювати світло на поверхні електрода при подачі на нього напруги (світіння досягає максимуму за доли секунди). В якості твердої фази використовуються найдрібніші (2,8 мкм), покриті стрептавідином магнітні частинки, які знаходяться у вигляді суспензії, забезпечуючи велику поверхню для іммобілізації імунних комплексів, що значно прискорює реакцію. Використана тест-система «Cobas® FSH Roche Diagnostics» (Німеччина) та аналізатор «Cobas e411». Референтні значення індикації постменопаузи по ФСГ становлять від 25.8 до 134.8 мМО/мл.

2.2.5. Методика велоергометричного дослідження

Діагностичний метод велоергометрії із застосуванням зростаючого ступінчастого фізичного навантаження проводили для виключення супутньої ІХС та визначення індивідуальної толерантності до фізичного навантаження. Використовували велоергометр «VKK-12» українського виробництва. Велоергометр «VKK-12» забезпечував автоматизований контроль безпеки обстежуваного по показниках ЧСС, АТ, ЕКГ. При досягненні межових значень вказаних параметрів та/чи виявленні неадекватних реакцій ССС, вмикався сигнал «Тривога».

Методика передбачає створення східчасто-зростаючого навантаження з однаковим кроком:

$$P/n/ = P/1/+ПН*(n-1),$$

де P/1/ - навантаження на 1 сходинці;

P/n/ - навантаження на n-ій сходинці;

ПН – приріст навантаження;

n – номер сходинки.

Початкова установка методики: число сходинок 7 (1-7), тривалість сходинки 3 хв., тривалість паузи 0 хв. Навантаження 1 сходинки 50 Вт.

Контроль безпеки по ЧСС здійснювався за допомогою контрольних, субмаксимальних та межових значень ЧСС. Межові значення ЧСС визначались за формулою: межова ЧСС=220 – вік.

Контроль безпеки по ЕКГ включав: зміщення або нахил сегменту ST (позитивний, негативний або горизонтальний більш ніж на 0,2 мВ в будь-якому відведенні), зміну амплітуди зубців R (зменшення амплітуди на 50% від вихідного рівня) та T (зміна зубця T на інверсний по відношенню до вихідного рівня в будь-якому відведенні та його амплітуда більше 0,15 мВ по абсолютній величині), наявність екстрасистол (частота перевищує 10%). При реєстрації вищевказаних змін вмикався сигнал «Тривога».

Контроль безпеки по АТ проводився шляхом моніторингу АТ. При досягненні значення 220/120 мм рт. ст., або падінні САТ на 20 мм рт. ст. від вихідного рівня при навантаженні, вмикався сигнал «Тривога».

При появі болю за грудиною чи в ділянці серця, втоми, задишки, при комбінації симптоматики з сигналом «Тривога» або лише при реєстрації сигналу «Тривога» тест розцінювався як позитивний і такі особи не включались у дослідження.

2.2.6. Методи дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки

Усім хворим проводили ЕКГ дослідження, згідно загальноприйнятої методики, за допомогою діагностичної системи «Кардіо+» у 12 відведеннях зі швидкістю 50 мм / с з подальшим комп'ютерним аналізом даних. Дослідження проводили після 10-15 хв. відпочинку, хворий знаходився в положенні лежачи на спині. Проводили аналіз ритму серцевих скорочень, ознак гіпертрофії міокарда різних відділів серця, порушень функцій збудливості та провідності.

Для оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ехокардіографічне обстеження, яке виконувалось на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA». В основному використовувались парастернальний та апікальний доступи, за необхідності - субкостальний та супрастернальний доступи. Спочатку виконувалося В-модальне дослідження, потім – М-модальне, яке завжди проводилося виключно із парастернального доступу з позиції довгої осі ЛШ.

Індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ, г/м^{2,7}) розраховували як відношення ММЛШ до зросту хворого в ступені 2,7 згідно із рекомендаціями по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) 2018 року [147]. Критерієм гіпертрофії ЛШ для жінок вважали іММЛШ ≥ 47 г/м^{2,7}.

Відповідність маси міокарда лівого шлуночка до рівня артеріального тиску розраховували згідно з отриманими ехокардіографічними параметрами за допомогою формули De Simone [Anstey 2016]:

$$LVMp = 55,37 + 6,64 \times [\text{зріст(м)}]^2 + 0,64SW - 18,07 \times \text{стать}$$

де LVMp – належна ММЛШ, SW- Stroke Work (гемодинамічне навантаження, або «ударна робота»), розрахована за формулою $SW = CAT \times SV \times 0,0144$, де SV- ударний об'єм (УО), стать – для жінок цей коефіцієнт дорівнює 2. У разі перевищення прогнозованих значень маса міокарда вважається неадекватною гемодинамічному навантаженню.

Типи структурно-геометричного ремоделювання визначали за показниками відносної товщини стінки з урахуванням іММЛШ:

- при ВТС ЛШ $\leq 0,42$ та іММЛШ $\leq 47 \text{ г/м}^{2,7}$ геометрію ЛШ вважали нормальною;
- при ВТС ЛШ $> 0,42$ та іММЛШ $\leq 47 \text{ г/м}^{2,7}$ – концентричне ремоделювання;
- при ВТС ЛШ $> 0,42$ та іММЛШ $> 47 \text{ г/м}^{2,7}$ – концентричну ГЛШ;
- при ВТС ЛШ $\leq 0,42$ та іММЛШ $> 47 \text{ г/м}^{2,7}$ – ексцентричну ГЛШ.

Оцінку систолічної функції міокарда ЛШ проводили за показниками фракції викиду (ФВ), яку розраховували за біплановим методом Симпсона. Систолічна функція вважалась зниженою при ФВ ЛШ $\leq 40\%$. Таких хворих в дослідженні не було виявлено. Усі хворі мали збережену ФВ. Але для більш детального аналізу згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), 2021 [16, 35] хворі були поділені на дві підгрупи. В першу увійшли хворі з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (43,14%, n=22 з 51); в другу – хворі з помірним зниженням ФВ ЛШ 41- 49% (56,86%, n=29 з 51).

Для визначення наявності діастолічної дисфункції використовували оновлені рекомендації Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (ASE/EACVI), 2016 року щодо ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночку [104].

Використовували наступні показники:

1. E, м/с - максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення
2. A, м/с - максимальну швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка, тобто максимальну швидкість у передсердну систолу
3. E/A - співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (N=0,8 – 2,0).
4. ЛП, мм – розмір лівого передсердя, тобто передньо-задній діаметр лівого передсердя (N=до 40 мм)
5. іОЛП, мл/м² – індекс об'єму лівого передсердя
6. e'- пікову швидкість руху мітрального кільця. Для аналізу брали середнє арифметичне швидкостей у латеральній та септальній частині мітрального кільця.
7. E/e'- співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та швидкості руху мітрального кільця

Аналіз руху фіброзного кільця мітрального клапана проводили з апікального доступу у 4-камерній позиції в режимі тканинної доплерографії.

Діастолічна функція не порушена, якщо більш ніж половина представлених показників перебувають у межах нормальних значень. Ступінь діастолічної дисфункції визначали за алгоритмом оновлених рекомендацій ASE/EACVI [104]. Жінки, у яких при наповненні шлуночка серця переважав кровообіг під час передсердної систоли, тобто $E/A \leq 0,8$ ум. од., при нормальному тиску в лівому передсерді були віднесені до групи хворих з діастолічною дисфункцією I ступеню – порушення релаксації, тобто уповільненого розслаблення. Такий тип ТМК зазвичай виявляється у осіб з початковими порушеннями діастолічної функції міокарда. Коли показники спектру трансклапанного кровотоку нагадували картину нормального потоку, тобто E/A в межах 0,8-2,0 ум. од., оцінювали співвідношення E/e' та індекс об'єму ЛП. У разі, якщо один із показників: або співвідношення E/e' становило >14, або індекс ЛП був >34 мл/м², таким хворим також встановлювали ДД I ступеню. Якщо ж обидва параметра перевищували межові значення, то у таких

осіб діагностували ДД II ступеню – псевдонормальний тип ТМК. У хворих, що мали $E/A \geq 2$, а індекс об'єму ЛП > 34 мл/м² встановлювали ДД III ступеню – рестриктивний тип ТМК. Цей тип ТМК відображає значне збільшення тиску у лівому передсерді та найважчі порушення діастолічної функції серця.

2.2.7. Методи математичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Первинні показники вносили в створену таблицю Microsoft Excel, де розраховували проміжні результати.

Математична обробка результатів включала наступні методи:

- розрахунок первинних статистичних показників, їх групування та узагальнення;
- виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками;
- встановлення взаємозв'язку між перемінними за допомогою параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу;
- аналіз частот варіантів генотипу гена галектину-3 та розрахунок таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 -Пірсона;
- дискримінантний аналіз;
- логістична регресія, ROC-аналіз;
- кластерний аналіз, метод k-середніх із перевіркою якості кластеризації за допомогою дисперсійного аналізу внутрішньо- та міжгрупових відмінностей.

За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (Версія 20.109; станом на 21 травня 2022) перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга ($HWE: p^2+2pq+q^2=1$). Розраховували відношення шансів (OR). $OR = 1$ розглядали як відсутність асоціації, $OR > 1$ – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології),

OR < 1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Для кількісних показників первинна статистична обробка включала розрахунок середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m), середньоквадратичного відхилення (σ). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t-критерієм Стьюдента (t) для незалежних вимірювань.

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховували за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 -Пірсона. Множинний покроковий регресійний аналіз здійснювали з використанням прямого покрокового методу та визначенням відносного ризику (RR) спектру предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ з 95 % СІ довірчим інтервалом (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація).

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

РОЗДІЛ 3
РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА
ГАЛЕКТИНУ-3 (rs2274273) ТА ПЛАЗМОВІ РІВНІ ГАЛЕКТИНУ-3 У
ЖІНОК БЕЗ ОЗНАК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ,
МЕШКАНОК ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

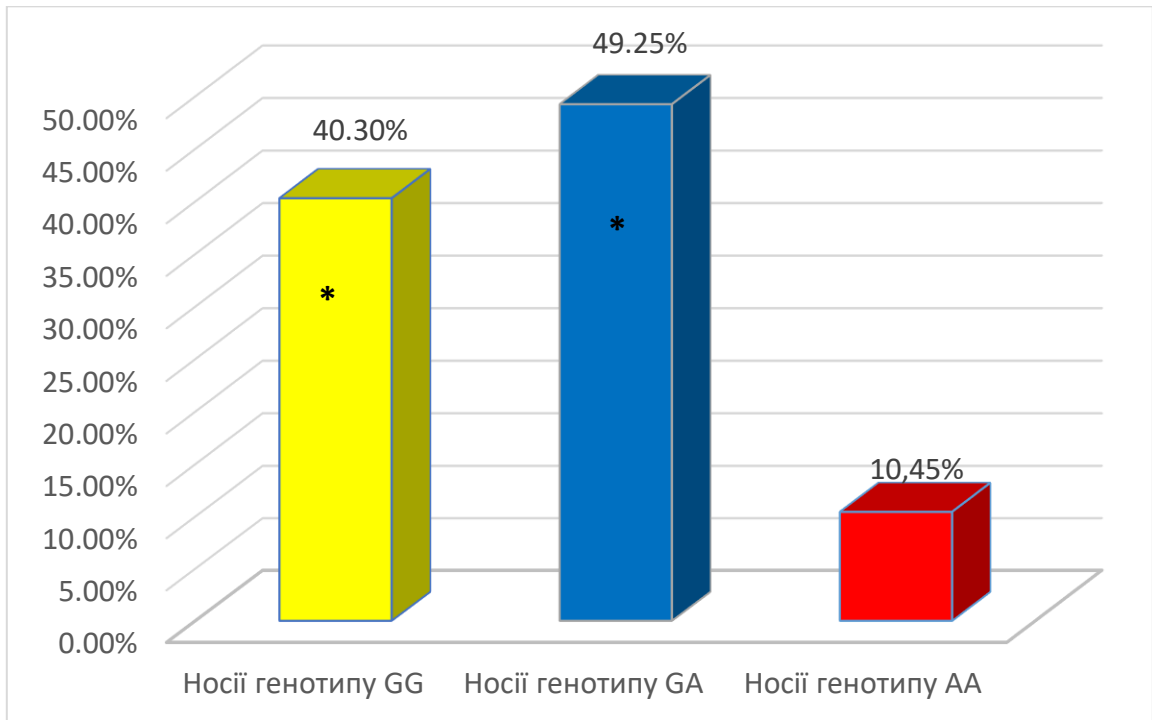
Сьогодні не піддається сумніву той факт, що ураження серця і судин зумовлені різними нейрогуморальними чинниками, активність яких є генетично детермінована. Дослідження Асоціації генома людини (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927 чоловіків, 1849 – жінок) [13] вперше виявило, що ген LGALS3 в локусі rs2274273 пов'язаний з циркулюючими рівнями білка галектину-3. Подібні дослідження були проведені у осіб різної статі, об'єднаних в одну групу, або у чоловіків. Вивчення розповсюдження поліморфних варіантів гена галектину-3 та відповідної його плазмової концентрації у мешканок одного регіону (тобто осіб, які проживають на даній території в третьому поколінні) в Україні не проводилося, хоча для ефективного застосування галектину-3 у якості діагностичного біомаркера структурно-функціонального стану міокарда такі дослідження потрібні.

3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології

Під час дослідження на базі КНП «ВОСКДРЗН ВОР» серед жінок постменопаузального віку мешканок Подільського регіону шляхом детального збору анамнезу та клінічних, інструментальних, лабораторних методів обстеження було відібрано 67 осіб без ознак серцево-судинної патології (група контролю) згідно критеріїв, приведених у розділі 2. Середній вік обстежуваних осіб даної групи складав $56,43 \pm 0,64$ років, який достовірно не відрізнявся від середнього віку жінок с ГХ ($57,34 \pm 0,62$ р., $p > 0,05$).

Виявлено, що у жінок без ознак серцево-судинної патології переважає варіант генотипу GA гена галектину-3 (rs 2274273), хоча достовірної різниці

між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG не відмічається: 49,25 % (n=33) та 40,30 % (n=27) відповідно. Варіант генотипу AA виявлено у 10,45 % (n=7) осіб, що достовірно менше по відношенню до інших варіантів ($p < 0,05$) (табл. 3.1). Частота розподілу генотипів відповідала рівновазі Харді-Вайнберга.



Примітка. * Різниця показників достовірна ($p < 0,01$) при порівнянні з носіями генотипу AA.

Рис. 3.1. Розподіл частот варіантів генотипів гена галектину-3 (LGALS-3) локус rs2274273 серед жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, (%).

При вивченні частотного розподілу алелей гена галектину-3 було встановлено, що серед осіб без серцево-судинної патології алель G зустрічається у 64,93 % (n=87), алель A (n=47) – у 35,07 %, виявлені розбіжності є достовірними ($p < 0,001$).

В зв'язку з низькою чисельністю носіїв генотипу AA, ми об'єднали носіїв генотипу GA та AA в одну групу – 2 група, 1 група включала носіїв генотипу GG. В частоті виявлення генотипу GG та носіїв алелі A відмічається достовірна різниця: 40,30 % (n=27) проти 59,70 % (n=40) ($p < 0,01$).

3.2. Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові серед жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273)

Наступним кроком нашого дослідження було визначення концентрації галектину-3 в плазмі крові при поліморфізмі кодуючого гена в локусі rs2274273. Враховуючи, що галектин-3 може відображати структурно-функціональний стан міокарда [15, 139, 144, 165, 167, 177], в якості перевірконого (еталонного) біомаркера було визначено концентрацію МНП в плазмі крові. Мозковий натрійуретичний пептид є загально визнаним біомаркером в стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування СН, а також ефективності лікування захворювання [4, 21, 30, 53].

За даними Американської асоціації кардіологів (ACCF/АНА, 2017) у плазмі здорової людини рівень галектину-3 складає в середньому 7,07 нг/мл (4,67-10,30 нг/мл). В дослідженні PRIDE у осіб контрольної групи плазмовий рівень галектину-3 становить менше 11,0 нг/мл [84]. Загальноприйнятий рівень МНУП в плазмі крові у осіб без ознак серцево-судинної патології складає для чоловіків – 22,8-24,2 пг/мл, для жінок – 18,4-26,6 пг/мл (ESC, 2018) [147]. За даними Akira Naga та співав. [56] у здорових дорослих рівень МНП складає менше 25 пг/мл.

Згідно отриманих даних у жінок без ознак серцево-судинної патології середні рівні галектину-3 та МНП знаходилися в межах визнаних норм та достовірно не відрізнялися у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (табл. 3.1).

В дослідженні В.О. Ружанської та співав. [200] у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону, середній рівень галектину-3 складав $7,03 \pm 0,12$ нг/мл, що достовірно не відрізнявся від отриманих показників у жінок того ж регіону. Отже, статевих відмінностей плазмових рівнів галектину-3 у осіб без ознак серцево-судинної патології не виявлено.

Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок без ознак серцево-судинної патології, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл; пг/мл)

Групи	Галектин -3, нг/мл	МНП, пг/мл
Група осіб без урахування генотипу (n=67)	6,68±0,30 (1)	21,55±0,60 (2)
Носії генотипу GG (n=27)	5,30± 0,33 (3)	21,80± 1,01 (4)
Носії алелі А (n=40)	7,62± 0,40 (5)	21,38± 0,75 (6)
p	p ₅₋₃ >0,05	p ₆₋₄ >0,05

3.3. Частота зустрічаємості факторів ризику гіпертонічної хвороби у жінок без ознак серцево-судинної патології при успадкуванні різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273)

Спадковість, навколишнє середовище, спосіб життя, харчування, надмірна вага – всі ці фактори впливають на рівень артеріального тиску. Тому було проведено аналіз частоти обтяженої спадковості стосовно ГХ серед родичів першого ступеню спорідненості у жінок без ознак серцево-судинної патології з різними варіантами генотипу гена галектину-3.

Встановлено, що у жінок без ознак серцево-судинної патології обтяжена спадковість стосовно ГХ, за даними анамнезу, виявлена у 23,88 % (n=16), необтяжена – у 76,12 % (n=51) осіб. Між даним співвідношенням є достовірна різниця (p<0,0001) (табл. 3.2). Але при порівнянні відсоткового складу осіб з необтяженою та обтяженою спадковістю між носіями генотипу GG та носіями алелі А достовірної різниці не виявлено ($\chi^2_{(3,4,5,6)}=0,72$; p=0,3977) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл частот варіантів генотипів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок без ознак серцево-судинної патології з різною спадковістю стосовно гіпертонічної хвороби, (%)

Групи	Необтяжена спадковість по ГХ	Обтяжена спадковість по ГХ	p
Група осіб без серцево-судинної патології (n=67)	76,12 % (n=51) (1)	23,88 % (n=16) (2)	p<0,0001
Носії генотипу GG (n=27)	81,48 % (n=22) (3)	18,52 % (n=5) (4)	p<0,0001
Носії генотипів GA+AA (n=40)	72,50% (n=29) (5)	27,50% (n=11) (6)	p<0,0001
p	p ₅₋₃ >0,05	p ₆₋₄ >0,05	
χ^2 p	$\chi^2_{(3,4,5,6)}=0,72; p=0,3977$		

В контрольній групі переважали жінки з надмірною масою тіла 61,20 % (n=41), нормальну масу тіла мали 25,37 % (n=17) жінок, тільки 13,43 % (n=9) – ожиріння I ступеню. Серед гомозигот GG гена галектину-3 не виявлено жінок з ожирінням, однак відсотковий склад осіб з нормальним ІМТ та надмірною вагою у них достовірно не відрізнявся від носіїв алелі А ($\chi^2_{(4,5,7,8)}=0,002; p=0,9643$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Частота зустрічаємості різного ІМТ у жінок без ознак серцево-судинної патології при успадкуванні різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (%)

Групи	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0-34,9 кг/м ² (ожиріння I ступеня)	p
Група осіб без урахування генотипу (n=67)	25,37 % (n=17) (1)	61,20 % (n=41) (2)	13,43 % (n=9) (3)	p ₂₋₁ <0,0001 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ <0,0001

Носії генотипу GG (n=27)	29,63 % (n=8) (4)	70,37 % (n=19) (5)	0% (6)	p ₅₋₄ <0,001
Носії алелі А (n=40)	22,50 % (n=9) (7)	55,00 % (n=22) (8)	22,50 % (n=9) (9)	p ₈₋₇ <0,001 p ₉₋₇ >0,05 p ₉₋₈ <0,001
p	p ₇₋₄ >0,05	p ₈₋₅ >0,05	-	
χ^2 p	$\chi^2_{(4,5,7,8)}=0,002$; p=0,96432941			

Одним із факторів безсимптомного ураження органів мішеней при ГХ є швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Відомо, що рівень галектину-3 залежить від функції нирок, підвищений рівень асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації ($r=-0,02$; $p<0,001$) [46]. За рекомендаціями KDIGO, 2020, референтні значення ШКФ за формулою СКД-ЕРІ – не нижче 60 мл/хв. З'ясовано, що показники ШКФ у жінок без ознак серцево-судинної патології знаходилися в межах визнаної норми, достовірно не відрізнялися у гомозигот GG і у носіїв алелі А гена галектину-3 та складали відповідно: $94,68 \pm 2,66$ мл/хв/ $1,73$ м² (n=27) і $90,47 \pm 2,10$ мл/хв/ $1,73$ м² (n=40) ($p>0,05$).

3.4. Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок постменопаузального віку з різною масою тіла

За даними літератури відомо, що ІМТ негативно корелює з плазмовою концентрацією МНП [18, 27, 49, 62, 118, 130] та позитивно корелює з плазмовою концентрацією галектину-3 [3, 182, 187, 191].

За отриманими даними у жінок без ознак серцево-судинної патології показники галектину-3 в плазмі крові були достовірно вищі у осіб з ожирінням в порівнянні з особами з нормальною масою тіла ($10,63 \pm 0,48$ кг/м² проти $4,10 \pm 0,20$ кг/м², $p<0,05$), більш високі показники галектину-3 в плазмі крові у осіб з надлишковою масою тіла по відношенню до осіб з нормальним ІМТ виявилися не достовірними ($p>0,05$) (табл. 3.4). У носіїв генотипу GG гена галектину-3 у досліджуваній групі не було осіб з ожирінням, але показники

плазмової концентрації галектину-3 у гомозигот як з нормальною, так і з надмірною масою тіла достовірно не відрізнялися від носіїв алелі А ($p>0,05$), (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Плазмова концентрація галектину-3 у жінок без ознак серцево-судинної патології при різному ІМТ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

Групи	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна вага)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Група осіб без урахування генотипу (n=67)	4,10±0,20 (n=17) (1)	6,89±0,28 (n=41) (2)	10,63±0,48 (n=9) (3)	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₁ <0,01 p ₃₋₂ > 0,05
Носії генотипу GG (n=27)	3,69±0,07 (n=8) (4)	5,98±0,38 (n=19) (5)	0 (6)	p ₅₋₄ > 0,05
Носії алелі А (n=40)	4,47±0,33 (n=9) (7)	7,67±0,32 (n=22) (8)	10,63±0,48 (n=9) (9)	p ₈₋₇ > 0,05 p ₉₋₇ <0,01 p ₉₋₈ >0,05
p	p ₇₋₄ >0,05	p ₈₋₅ >0,05	-	

Аналогічні результати отримала В.О. Ружанська та співав. [200] при дослідженні чоловіків, 49,01±0,73 років, мешканців Подільського регіону України, без ознак серцево-судинної патології. Плазмова концентрація галектину-3 виявилась достовірно вищою у чоловіків з надмірною вагою в порівнянні з чоловіками з нормальною масою тіла: 7,31±0,29 (n=29) нг/мл проти 6,4±0,36 нг/мл (n=50) ($p<0,05$), у досліджуваній групі осіб з ожирінням не було (табл. 3.5).

Порівняння плазмової концентрації галектину-3 у жінок та чоловіків (за даними В.О. Ружанської) без ознак серцево-судинної патології при різному ІМТ, (нг/мл)

Групи	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна вага)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Жінки без серцево-судинної патології (n=67)	4,10±0,20 (n=17) (1)	6,89±0,28 (n=41) (2)	10,63±0,48 (n=9) (3)	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₁ <0,01 p ₃₋₂ > 0,05
Чоловіки без серцево-судинної патології (n=79)	6,4±0,36 (n=50) (1)	7,31±0,29 (n=29) (2)	0 (3)	p ₂₋₁ <0,05
p	p> 0,05	p> 0,05	-	

Згідно отриманих даних концентрація МНП у жінок з надлишковою масою тіла і з ожирінням достовірно була нижчою в порівнянні з особами з нормальною масою тіла як у групі без урахування генотипу, так і у носіїв різних варіантів гена галектину-3 (p<0,05) (табл. 3.6). Аналіз отриманих даних показав їх відповідність результатам досліджень, які раніше були проведені співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова [188, 193, 204, 205, 209].

В той же час виявлено, що у жінок без серцево-судинної патології достовірної різниці в показниках плазмової концентрації МНП при різному ІМТ у носіїв GG генотипу та носіїв алелі А гена галектину-3 не виявлено (у осіб з нормальною вагою – 29,38 ±0,43 пг/мл проти 29,50 ±0,27 пг/мл, p>0,05; у осіб з надмірною вагою – 18,61 ±0,429 пг/мл проти 19,61 ±0,37 пг/мл, p>0,05) (табл. 3.6).

Плазмова концентрація МНП у жінок без ознак серцево-судинної патології при різному ІМТ, носіїв різних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (пг/мл)

Групи	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна вага)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Група осіб без урахування генотипу n=67)	29,44±0,47 (n=17) (1)	19,15±0,23 (n=41) (2)	17,60±0,44 (n=9) (3)	p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ >0,05
Носії генотипу GG (n=27)	29,38±0,43 (n=8) (4)	18,61±0,29 (n=19) (5)	0 (6)	p ₅₋₄ <0,05
Носії алелі А (n=40)	29,50±0,27 (n=9) (7)	19,61±0,37 (n=22) (8)	17,60±0,44 (n=9) (9)	p ₈₋₇ <0,05 p ₉₋₇ <0,05 p ₉₋₈ >0,05
p	p ₇₋₄ >0,05	p ₈₋₅ >0,05	-	

За результатами низки дослідників плазмова концентрація галектину-3 та МНП зростає з віком, незалежно від стану організму, у зв'язку з віковим зростанням маси серця та жорсткості міокарда [6, 71, 110]. За отриманими даними серед жінок без серцево-судинної патології подібної асоціації не спостерігалось.

3.5. Рівні галектину-3 і МНП в плазмі крові та структурно-функціональний стан міокарда у жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології

Для того, щоб в подальшому оцінити структурно-функціональний стан лівого шлуночка серця при ГХ, необхідно дослідити показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок без ознак серцево-судинної патології.

Вимірювання та аналіз показників гемодинаміки проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC 2018, 2021). У

жінок без ознак серцево-судинної патології переважав оптимальний тип артеріального тиску (59,70 %, n=40) та нормальний ритм серцевих скорочень. Середні рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску склали відповідно $118,22 \pm 0,71$ мм рт. ст. та $74,45 \pm 0,98$ мм рт. ст., середня частота пульсу – $74,73 \pm 0,98$ уд./хв. Причому достовірної різниці в показниках як артеріального тиску так і частоти серцевих скорочень при поліморфізмі гена галектину-3 не відмічалось.

Виявлено, що показники розмірів та об'ємів лівого шлуночка у кінці діастолі та в систолу (КДР, КСР та КДО, КСО), товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки, іММЛШ, показники систолічної та діастолічної функції серця у осіб без ознак серцево-судинної патології знаходилися в межах загально визначених норм і не відрізнялися у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273). Так середнє значення ФВ ЛШ у носіїв генотипу GG та носіїв алелі А достовірно не відрізнялося і відповідно дорівнювало: $64,90 \pm 1,07$ % та $63,08 \pm 0,85$ % ($p > 0,05$).

При дослідженні плазмової концентрації галектину-3 при різних рівнях артеріального тиску не виявлено достовірної її різниці в залежності від варіанту успадкування генотипу гена галектину-3 (rs2274273) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники плазмової концентрації галектину-3 при різних рівнях артеріального тиску при успадкуванні різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

Група	Оптимальний АГ 140-159/90-99 мм рт.ст.	Нормальний АГ 160-179/100-109 мм рт.ст.	Високий нормальний АГ $\geq 180/110$ мм рт.ст.	p
Без ознак серцево-судинної патології	$6,99 \pm 0,43$ (n=40) (1)	$6,26 \pm 0,43$ (n=24) (2)	$6,03 \pm 0,82$ (n=3) (n=7) (3)	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
Носії генотипу GG (n=24)	$5,07 \pm 0,46$ (n=15) (4)	$5,47 \pm 0,52$ (n=11) (5)	6,90 (n=1) (6)	$p_{5-4} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$ $p_{6-5} > 0,05$

Продовження таблиці 3.7

Носії алелі А (n=38)	7,14±0,52 (n=25) (7)	6,93±0,62 (n=13) (8)	5,60±1,20 (n=2) (9)	p ₈₋₇ >0,05 p ₉₋₇ >0,05 p ₉₋₈ >0,05
p	p ₇₋₄ >0,05	p ₈₋₆ >0,05	p ₉₋₆ >0,05	

Для оцінки взаємозв'язку між плазмовим рівнем біомаркерів та структурно-функціональними показниками серця нами проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (R). Критичне значення рівня значущості (p) набувало $\leq 0,05$ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники кореляції плазмового рівня галектину-3 та показників внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки у жінок без серцево-судинної патології (метод рангової кореляції Спірмена)

Показник	Галектин-3				
	R	p		R	p
ЧСС, за 1 хв.	+0,13	>0,05	іКСО, мл/м ²	+0,06	>0,05
САТ, мм рт. ст.	-0,10	>0,05	УІ, мл/м ²	-0,28	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	-0,06	>0,05	іММЛШ, г/м ^{2,7}	+0,03	>0,05
КДР, см	+0,07	>0,05	іММЛШ, г/м ²	-0,24	<0,05
КСР, см	+0,24	<0,05	СІ, л/(хв. · м ²)	-0,13	>0,05
ТЗСЛШ см	-0,06	>0,05	ФВ, %	-0,21	>0,05
ТМШП, см	-0,11	>0,05	Е, мс	+0,03	>0,05
ТМШП/ТЗСЛШ	-0,05	>0,05	А, мс	-0,05	>0,05
ВТС, ум. од.	-0,13	>0,05	Е/А, ум.од.	+0,03	>0,05
КДО	+0,07	>0,05	е', м/с	-0,07	>0,05
КСО	+0,24	<0,05	Е/е'	+0,06	>0,05
УО	-0,04	>0,05	ЛП см	+0,08	>0,05
іКДО, мл/м ²	-0,26	<0,05	іОЛП, мл/м ²	+0,08	>0,05

Примітка. R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Не виявлено суттєвої кореляції між рівнем галектину-3 в плазмі крові з більшістю показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок без ознак серцево-судинної патології. Однак, простежувались відносно слабкі але достовірні позитивної кореляції концентрації в плазмі крові галектину-3 з величиною КСО ($r=+0,24$, $p<0,05$) та негативної її кореляції з іКДО ($r=-0,26$, $p<0,05$), УІ ($r=-0,28$, $p<0,05$) і іММЛШ ($r=-0,24$, $p<0,05$). Тобто, плазмовий рівень галектину-3 відображає в певній мірі структурно-функціональний стан міокарда навіть у жінок без ознак серцево-судинної патології.

Підводячи підсумок можна зробити висновок, що у жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, варіанти генотипу GA та GG гена галектину-3 (rs2274273) зустрічаються майже з однаковою частотою: 49,25 % та 40,30 % відповідно ($p>0,05$). Достовірно рідше зустрічається генотип AA, який виявлено у 10,45 % осіб ($p<0,05$).

Не виявлено асоціації між носійством поліморфних варіантів гена галектину-3 та такими факторами ризику розвитку ГХ, як спадковість по ГХ ($\chi^2=0,72$; $p=0,3977$), надмірна маса тіла ($\chi^2_{(4,5,7,8)}=0,002$; $p=0,9643$).

Рівень галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок без серцево-судинної патології достовірно не відрізнявся у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 ($p>0,05$). Не виявлено статевих відмінностей в плазмовій концентрації галектину-3 у жінок та чоловіків віком 45-65 років, але вона була достовірно вища у осіб з ожирінням в порівнянні з особами з нормальною масою тіла.

Структурно-функціональні показники міокарда ЛШ у осіб без серцево-судинної патології носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 знаходилися в межах загальноновизнаних норм і достовірно не відрізнялися між собою. Виявлені кореляційні зв'язки плазмового рівня галектину-3 з рядом

структурно-функціональних показників міокарда вказують на його чутливість як біомаркера змін у серцевому м'язі.

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Поліщук, Т.В. Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуючого гена (LGALS-3, rs 2274273). Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022; 26(4):540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03 [196]
2. Поліщук Т. В. Поліморфізм гена галектину-3 (rs 2274273) та рівень його плазмової концентрації у жінок без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України. VI International Scientific and Practical Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world» 2023 February 13 – 15; Warsaw, Poland; 2023, С. 201-203.

РОЗДІЛ 4

ЧАСТОТА ЗУСТРІЧАЄМОСТІ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ГАЛЕКТИНУ-3 (rs2274273) ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХСН, МЕШКАНОК ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Впровадження методів молекулярно-генетичної діагностики у клінічну практику дає можливість виявлення спадкових полігенних компонентів, пов'язаних з розвитком гіпертрофії міокарда при гіпертонічній хворобі.

Фіброз міокарда є одним з основних факторів, що визначає зміни у серці при гіпертрофії лівого шлуночка на тлі ГХ і відповідні клінічні наслідки у вигляді ХСН. Галектин-3, як маркер фіброзу міокарда, включено до європейських та американських рекомендацій щодо СН [23, 35, 58]. Тому вивчення формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ базуючись на показники плазмового рівня галектину-3 при носійстві поліморфних варіантів кодуючого гена (LGALS-3 rs2274273) є необхідним з точки зору більш точної клінічної інтерпретації при використанні галектину-3 в якості біологічного маркера.

4.1. Розподіл частот генотипів гена галектину-3 (rs2274273) у жінок хворих на гіпертонічну хворобу, мешканок Подільського регіону України

Вивчено розподіл частот генотипів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України. Виявлено, що як у осіб без серцево-судинної патології, так і хворих на ГХ II та ГХ III достовірної різниці між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG не відмічається ($p > 0,05$). Варіант генотипу AA зустрічається достовірно рідше, ніж як GA, так і GG генотипи ($p < 0,01$). Розподіл частот генотипів відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Причому співвідношення між генотипами у хворих різних стадій достовірно не відрізняються від такого в контрольній групі ($p > 0,05$) ($\chi^2 = 0,8209$, $p = 0,9356$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл частот генотипів гена галектину-3 (LGALS-3 rs2274273) серед жінок хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону України, (%)

Групи	Генотип GA	Генотип GG	Генотип AA	p
1. Група осіб без ознак серцево-судинної патології (n=67)	49,25% (n=33) (1)	40,30% (n=27) (2)	10,45% (n=7) (3)	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₂ <0,01 p ₃₋₁ <0,01
2. Хворі на ГХ без ХСН (n=62)	48,39% (n=30) (4)	38,71% (n=24) (5)	12,90% (n=8) (6)	p ₅₋₄ >0,05 p ₆₋₅ <0,01 p ₆₋₄ <0,01
3. Хворі на ГХ з ХСН ІІА (n=51)	49,02% (n=25) (7)	35,29% (n=18) (8)	15,69% (n=8) (9)	p ₈₋₇ >0,05 p ₉₋₈ <0,01 p ₉₋₇ <0,01
p	p ₄₋₁ >0,05 p ₇₋₄ >0,05 p ₇₋₁ >0,05	p ₅₋₂ >0,05 p ₈₋₅ >0,05 p ₈₋₂ >0,05	p ₆₋₃ >0,05 p ₉₋₆ >0,05 p ₉₋₃ >0,05	
	$\chi^2 = 0,8209$, p=0,9356			

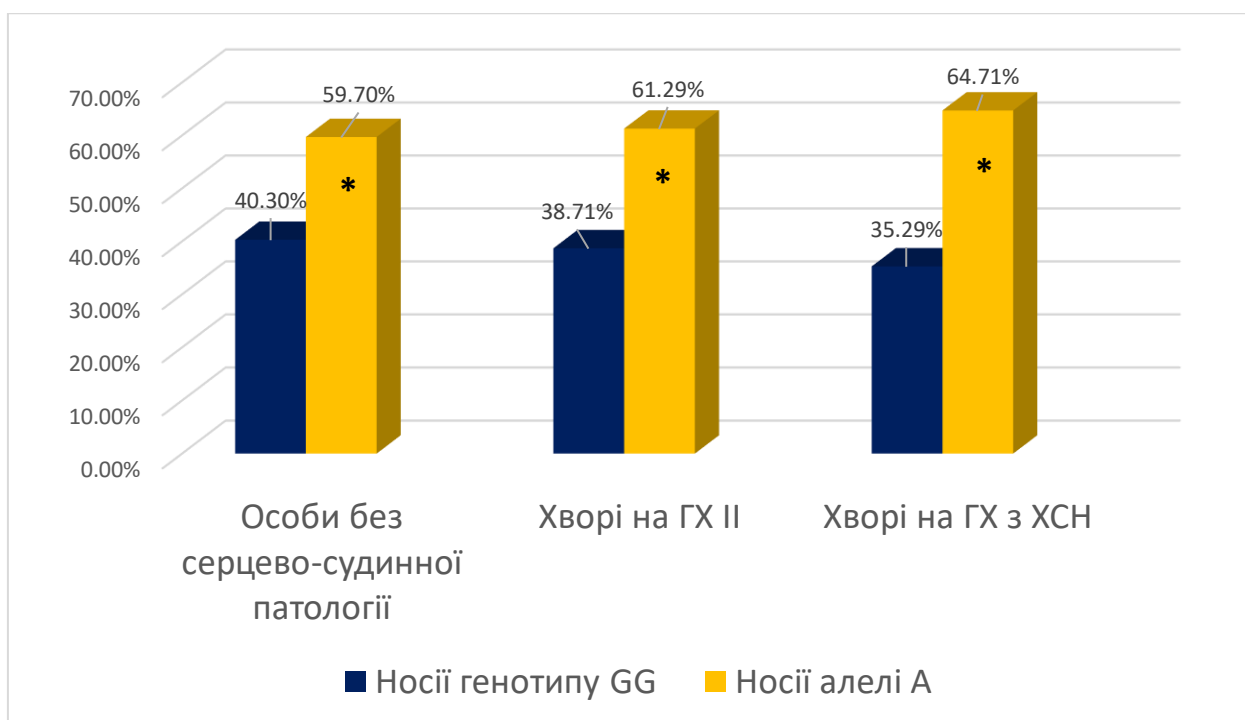
При вивченні частотного розподілу алелей гена галектину-3 було встановлено, що у контрольній групі та у хворих на ГХ ІІ і ГХ ІІІ алель G зустрічається достовірно частіше, ніж алель А (p<0,01). Але в усіх трьох групах достовірної різниці у співвідношенні алелей G та А не виявлено (p>0,05) ($\chi^2=0,7054$; p=0,7028) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Розподіл частот алелей гена галектину-3 (LGALS-3 rs2274273) серед жінок хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону України, (%)

Групи	Алель G	Алель А	p
1. Група осіб без ознак серцево-судинної патології (n=67), (n _{алелів} =134)	64,93% (n=87) (1)	35,07% (n=47) (2)	p<0,001
2. Хворі на ГХ без ХСН (n=62), (n _{алелів} =127)	61,42% (n=78) (3)	38,58% (n=49) (4)	p<0,001
3. Хворі на ГХ з ХСН ІІА (n=51), (n _{алелів} =102)	59,80% (n=61) (5)	40,20% (n=41) (6)	p<0,01
p	p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₅ >0,05 p ₅₋₁ >0,05	p ₄₋₂ >0,05 p ₄₋₆ >0,05 p ₆₋₂ >0,05	
χ^2 , p	$\chi^2=0,7054$; p=0,7028		

В зв'язку з низькою чисельністю носіїв генотипу AA, їх було об'єднано з носіями генотипу GA в одну групу 2 – носії алелі A, 1- група включала носіїв генотипу GG. Виявлено, що частота зустрічаємості носіїв алелі A достовірно більша, ніж носіїв генотипу GG у всіх досліджуваних групах, але достовірної різниці у їх співвідношенні як у осіб без серцево-судинної патології так і у хворих ГХ II і ГХ III не виявлено. Більша часта зустрічаємості носіїв алелі A та менша частота генотипу GG у хворих на гіпертонічну хворобу не є достовірною (рис. 4.1).



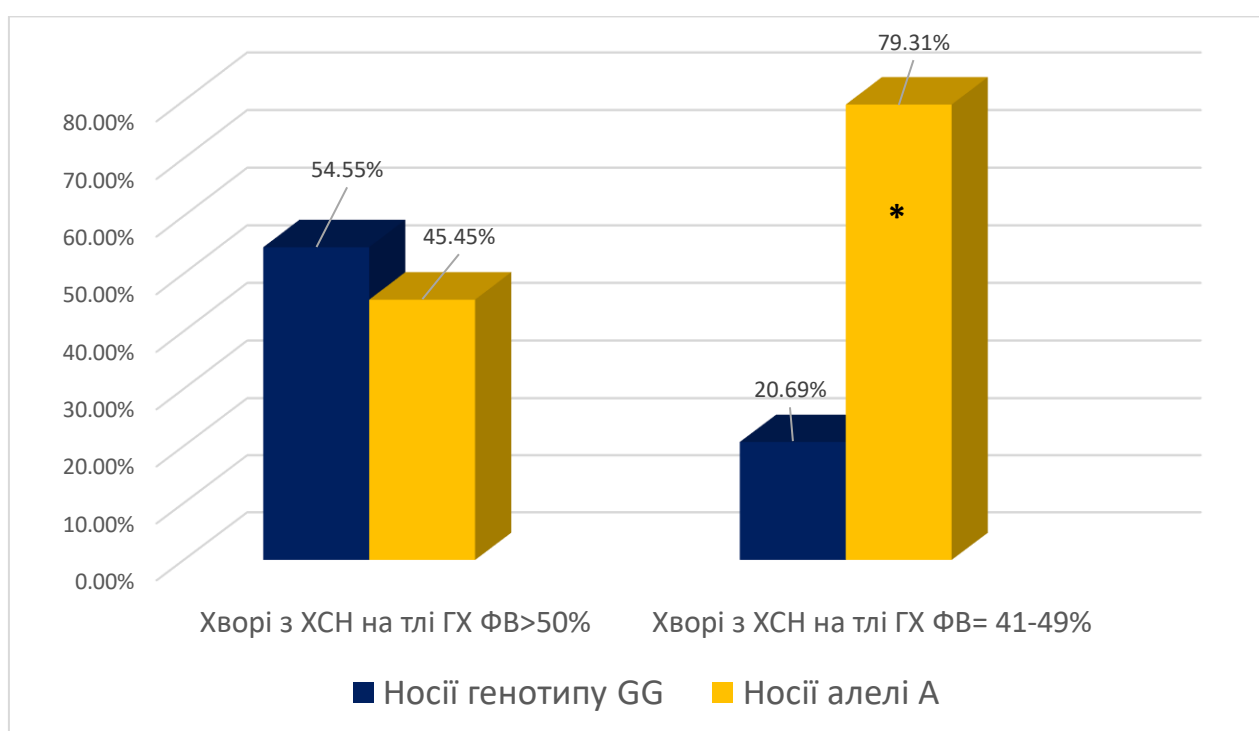
Примітка. * Різниця показників достовірна ($p < 0,01$) при порівнянні носіїв алелі A з носіями генотипу GG.

Рис. 4.1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена галектину-3 (LGALS-3, rs2274273) серед жінок хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону України, з розрахунку гомозиготи GG – носії алелі A, (%).

При розрахунку відношення шансів за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) не виявлено асоціації ризику розвитку ГЛШ при гіпертонічній хворобі у жінок постменопаузального віку,

мешканок Подільського регіону України, у разі носійства певного генотипу гена галектину-3 (rs2274273): OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; p=0,86

Але при ГХ, що ускладнилась ХСН, простежується відмінність між носіями різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) з різною фракцією викиду. Серед хворих з помірним зниженням ФВ ЛШ (41-49 %) 79,31 % (n=23) є носії алелі А, і тільки 20,69 % (n=6) – носії GG генотипу (p<0,01). В той час як, серед хворих з ФВ \geq 50% носії генотипу GG та носії алелі А зустрічаються майже з однаковою частотою: 54,55 % (n=12) проти 45,45 % (n=10) (p >0,05) (рис. 4.2).



Примітка. * Різниця показників достовірна (p<0,001) при порівнянні носіїв алелі А з носіями генотипу GG, $\chi^2=6,28$; p=0,0122.

Рис. 4.2. Розподіл частот поліморфних варіантів гена галектину-3 (LGALS-3 rs2274273) серед жінок хворих на ГХ з ХСН при різній ФВ ЛШ, (%).

Отримані дані дозволили провести розрахунок шансів ризику розвитку ХСН на тлі ГХ з ГЛШ за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) з урахуванням носійства

поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273). Виявлено, що варіант успадкування алелі А гена галектину-3 асоціюється з ризиком розвитку ХСН зі ФВ ЛШ = 41-49 %, що розвинулась на тлі ГХ: OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$ $\chi^2 = 6,28$; $p = 0,0122$.

Отже алель А гена галектину-3 не є предиктором ризику розвитку ГЛШ при ГХ, але, якщо ГЛШ розвивається, носії алелі А можуть мати більш виражені структурно-функціональні зміни в міокарді та вищий шанс розвитку ХСН в порівнянні з носіями GG генотипу.

Відомо, що значну роль у виникненні ГХ відіграє спадковість. Тому, було вирішено вивчити розподіл частот генотипів гена галектину-3 серед жінок, мешканців Подільського регіону України, з різним сімейним анамнезом щодо ГХ. До осіб з обтяженою спадковістю включали жінок, у сім'ї яких хоча б один із родичів першого ступеню спорідненості (батьки, рідні брати чи сестри) хворів на задокументовану ГХ.

Встановлено, що у жінок контрольної групи, за даними анамнезу, обтяжена спадковість стосовно ГХ виявлена у 23,88 % (n=16) осіб, а необтяжена – у 76,12 % (n=51) осіб, відмінність є достовірною ($p < 0,0001$). У жінок хворих на ГХ без ХСН спостерігається протилежна пропорція: 69,35 % (n=43) осіб мали обтяжену спадковість і тільки 30,65 % (n=19) осіб – необтяжену ($p < 0,0001$). У жінок хворих на ГХ з ХСН 100 % (n=51) хворих мали обтяжену спадковість.

При порівнянні наявності обтяженої спадковості у хворих на ГХ II представників різних генотипів гена галектину-3 виявлено, що відсоток обтяженої спадковості у представників алелі А більший, але достовірно не відрізняється від такого у носіїв генотипу GG: 76,32 % проти 58,33 % $p > 0,05$; $\chi^2 = 2,24$; $p = 0,1347$. Отже носійство певного поліморфного варіанту гена галектину-3 (rs2274273) не асоціюється з обтяженою спадковістю стосовно гіпертонічної хвороби.

4.2. Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові серед жінок постменопаузального віку хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3

Клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC), 2021 [35] та Європейського товариства гіпертонії (ESH), 2023 [23] і об'єднані рекомендації Американських коледжів кардіологів, Американської асоціації серця, Асоціації фахівців з серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA), 2022 [58] включають використання в рутинній клінічній практиці МНП та галектин-3 у якості біомаркерів для поліпшення рівня первинної діагностики ГСН та ХСН, стратифікації ризику виникнення і прогресування СН та поліпшення прогнозу СН незалежно від її етіології, клінічної форми або фенотипу, а також ефективності лікування захворювання. Ці пептиди визнані як біомаркери, які відбивають різні патофізіологічні стадії СН. Міокардіальне розтягнення є основним тригером синтезу та вивільнення МНП, а галектин-3 є біомаркером міокардіального фіброзу. Саме ці процеси наявні при формуванні гіпертрофії міокарда на тлі ГХ з подальшим розвитком ХСН.

Як зазначалось вище, рівень МНП в плазмі крові досліджувався в якості еталонного. За отриманими даними концентрації обох біомаркерів, як галектину-3 так і МНП, при ГХ II стадії були достовірно вищими ніж в контрольній групі ($p < 0,0001$), а при ХСН достовірно вищими, ніж при неускладненому перебігу хвороби ($p < 0,0001$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок хворих на ГХ різних стадій, (нг/мл; пг/мл)

Групи	Жінки без ознак серцево-судинної патології n=67	Хворі на ГХ II стадії n=62	Хворі на ГХ з ХСН n=51	$p < 0,0001$
Галектин-3 нг/мл	6,68±0,30 (1)	15,27±0,46 (2)	32,06±1,30 (3)	p_{2-1} p_{3-1} p_{3-2}
МНП пг/мл	21,55±0,60 (4)	68,67±1,88 (5)	198,58±4,44 (6)	p_{2-1} p_{3-1} p_{3-2}

Цікавим було прослідкувати можливі варіації плазмових рівнів галектину-3 та МНП у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273). Рівень галектину-3 в плазмі крові у жінок без ознак серцево-судинної патології достовірно не відрізнявся у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273): носії генотипу GG – $5,30 \pm 0,33$ нг/мл (n=27), носії алелі А – $7,62 \pm 0,40$ нг/мл (n=40) ($p > 0,05$). Але у хворих на ГХ II та III стадій носії алелі А мали достовірно вищі показники галектину-3 в плазмі крові ніж носії генотипу GG (табл. 4.4). Плазмовий рівень МНП у жінок контрольної групи також достовірно не відрізнявся у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. А у хворих основних груп він був достовірно вищим у носіїв алелі А, що, на нашу думку, пов'язано не з самим генотипом галектину-3, а більш вираженими структурно-функціональними змінами міокарда внаслідок захворювання (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Рівні галектину-3 та МНП в плазмі крові у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3, (нг/мл; пг/мл)

Групи	Галектин -3, нг/мл	МНП, пг/мл
Жінки без ознак серцево-судинної патології (n=67)		
Носії генотипу GG	$5,30 \pm 0,33$ (n=27)	$21,80 \pm 1,01$ (n=27)
Носії алелі А	$7,62 \pm 0,40$ (n=40)	$21,38 \pm 0,75$ (n=40)
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Хворі на ГХ II стадії (n=62)		
Носії генотипу GG	$12,82 \pm 0,52$ (n=24)	$62,24 \pm 2,71$ (n=24)
Носії алелі А	$16,82 \pm 0,54$ (n=38)	$72,73 \pm 2,35$ (n=38)
p	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Хворі на ГХ з ХСН (n=51)		
Носії генотипу GG	$25,39 \pm 1,38$ (n=18)	$186,88 \pm 5,00$ (n=18)
Носії алелі А	$35,70 \pm 1,53$ (n=33)	$204,96 \pm 6,07$ (n=33)
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Межові рівні галектину-3 для діагностики ХСН різняться у різних дослідників. Тому, за допомогою методу ROC-аналізу було розраховані межові рівні плазмових концентрацій галектину-3, що свідчать про наявність ГЛШ у жінок з ГХ та при розвитку на її тлі ХСН.

Встановлено, що для діагностики наявності ГЛШ, що розвинулась на тлі ГХ, перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові становить $\geq 11,35$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) (рис. 4.3.1). Площа під кривою AUC складає $0,94 \pm 0,026$ [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,89 до 0,99;], що свідчить про відмінну якість отриманої моделі.

Для діагностики ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові становить $\geq 17,95$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) (рис. 4.3.2). Площа під кривою AUC складає $0,976 \pm 0,011$ [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,95 до 0,997;], що свідчить про відмінну якість отриманої моделі.

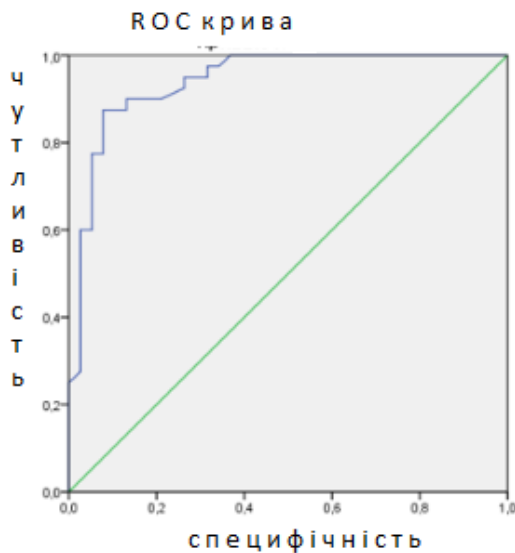


Рис. 4.3.1

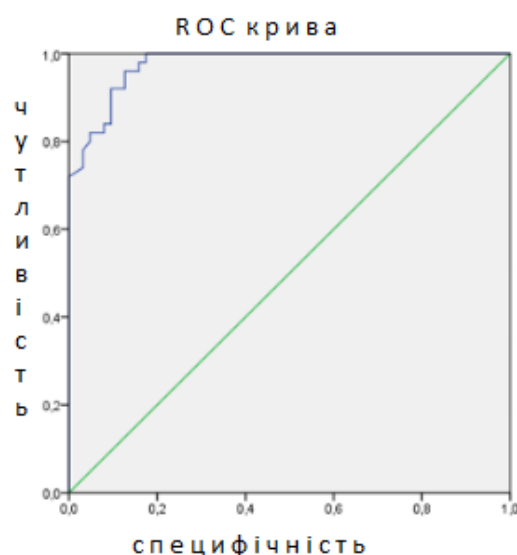


Рис. 4.3.2

Рис. 4.3. ROC-крива для визначення межового рівня галектину-3 в плазмі крові для діагностики: **4.3.1.** ГЛШ на тлі ГХ. **4.3.2.** ХСН на тлі ГХ.

Як відзначено вище плазмова концентрація галектину-3 відрізняється у жінок носіїв різних поліморфних варіантів генотипів гена галектину-3. Отже,

потрібно врахувати також можливі відхилення межових рівнів у відповідних підгрупах.

Визначення межових рівнів галектину-3 для діагностики ГЛШ на тлі ГХ за даними ROC-аналізу у носіїв генотипу GG представлено на рис.4.4.1. Площа під кривою AUC складає $0,99 \pm 0,007$ [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,98 до 1,0;], що свідчить про відмінну якість отриманої моделі. У носіїв алелі А – на рис. 4.4.2. Площа під кривою AUC складає $0,98 \pm 0,009$ [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,962 до 0,997;], що свідчить про відмінну якість отриманої моделі.

Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові для діагностики наявності ГЛШ, що розвинулась на тлі ГХ для носіїв варіанту генотипу GG становить $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість – 79 %, специфічність – 100 %), для носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність – 100 %).

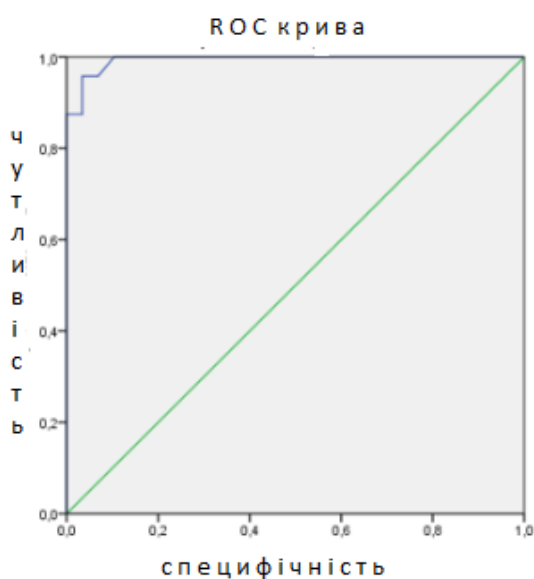


Рис. 4.4.1.

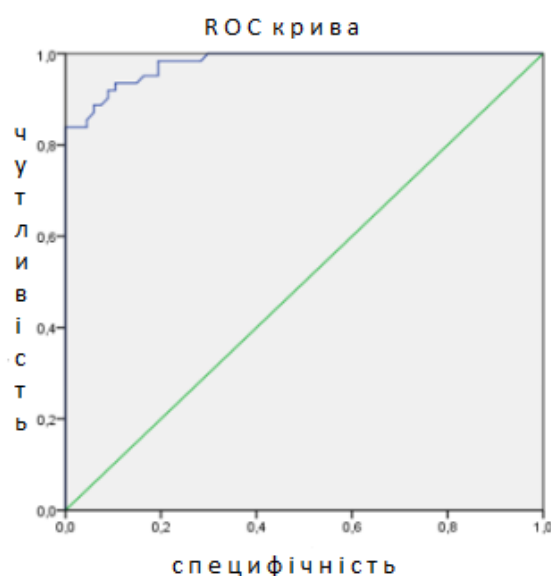


Рис. 4.4.2.

Рис. 4.4. ROC-крива для визначення межового рівня галектину-3 в плазмі крові для розвитку ГЛШ на тлі ГХ у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. **4.4.1.** Носії генотипу GG. **4.4.2.** Носії алелі А.

Визначення межових рівнів для діагностики ХСН на тлі ГХ у носіїв генотипу GG представлено на рис. 4.5.1. Площа під кривою AUC складає $0,98 \pm 0,016$ [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,94 до 1,0;], що свідчить про відмінну якість отриманої моделі. У носіїв алелі А – на рис. 4.5.2. Площа під

кривою AUC складає $0,986 \pm 0,010$ [95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,967 до 1,0;] що свідчить про відмінну якість отриманої моделі.

Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові, що дозволяє діагностувати ХСН для носіїв варіанту генотипу GG становить $\geq 15,5$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %), а для носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість – 91 %, специфічність – 97 %).

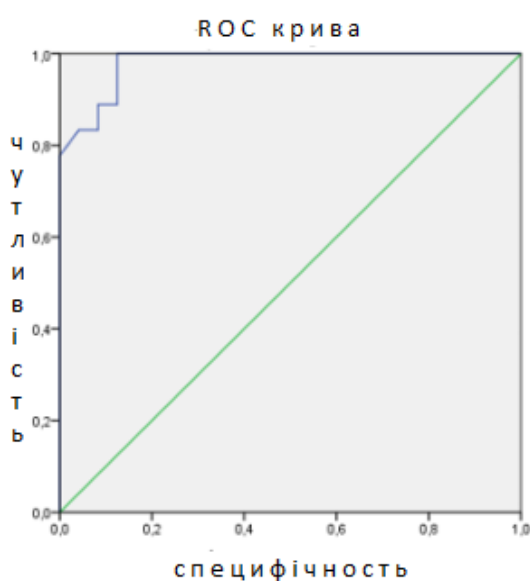


Рис. 4.5.1.

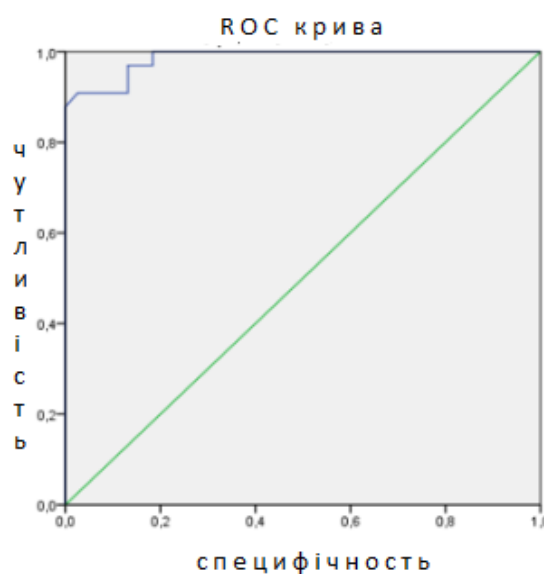


Рис. 4.5.2.

Рис. 4.5. ROC-крива для визначення межового рівня галектину-3 в плазмі крові для розвитку ХСН на тлі ГХ у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3: **4.5.1.** Носії генотипу GG. **4.5.2.** Носії алелі А.

Встановлені межові рівні можуть бути використано під час скринінг дослідження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію.

4.3. Рівні галектину-3 в плазмі крові у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 з урахуванням маси тіла та віку

Серед хворих на ГХ II та III стадій переважають жінки з ожирінням, найменший відсоток займають жінки з нормальною масою тіла. Подібні

співвідношення у носіїв генотипу GG та у носіїв алелі А достовірно не відрізнялися між собою (ГХ II – $\chi^2_{(GG-A)}=0,5434$ $p=0,76$; ГХ III – $\chi^2_{(GG-A)}=2,6003$ $p=0,27$) (табл. 4.5), тобто носійство поліморфних варіантів генотипу гена галектину-3 не пов'язані з масою тіла жінок.

Таблиця 4.5

Частота зустрічаємості різного ІМТ у жінок хворих на ГХ II та ГХ III з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (%)

Група	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0 - 34,9 кг/м ² (ожиріння)	p
Хворі на ГХ II				
Хворі на ГХ II без урахування генотипу (n =62)	11,29 % (n=7) (1)	37,10 % (n=23) (2)	51,61 % (n=32) (3)	$p_{2-1}<0,001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,05$
Носії генотипу GG (n=24)	8,33 % (n=2) (4)	41,67 % (n=10) (5)	50,00 % (n=12) (6)	$p_{5-4}<0,01$ $p_{6-4}<0,001$ $p_{6-5}>0,05$
Носії алелі А (n=38)	13,16 % (n=5) (7)	34,21 % (n=13) (8)	52,63 % (n=20) (9)	$p_{8-7}<0,05$ $p_{9-7}<0,001$ $p_{9-8}<0,05$
p	$p_{7-4}>0,05$	$p_{8-5}>0,05$	$p_{9-6}>0,05$	
χ^2 p	$\chi^2_{(GG-A)}=0,5434$ $p=0,762069$			
Хворі на ГХ з ХСН				
Хворі на ГХ III без урахування генотипу(n=51)	13,73 % (n=7) (1)	33,33 % (n=17) (2)	52,94 % (n=27) (3)	$p_{2-1}<0,01$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,05$
Носії генотипу GG (n=18)	5,56 % (n=1) (4)	27,78 % (n=5) (5)	66,67 % (n=12) (6)	$p_{5-4}<0,05$ $p_{6-4}<0,0001$ $p_{6-5}<0,01$
Носії алелі А (n=33)	18,18 % (n=6) (7)	36,36 % (n=12) (8)	45,45 % (n=15) (9)	$p_{8-7}<0,05$ $p_{9-7}<0,01$ $p_{9-8}>0,05$
p	$p_{7-4}>0,05$	$p_{8-5}>0,05$	$p_{9-6}>0,05$	
χ^2 p	$\chi^2_{(GG-A)}=2,6003$ $p=0,272492$			

Потрібно враховувати певні обмеження діагностичних та прогностичних цінностей МНП та галектину-3. Багато дослідників вказують на їх залежність від статевих, вікових особливостей [28, 71, 72, 77, 130,], від стану видільної функції нирок [46, 136, 187], обміну жирів, ожиріння [49, 65]. Прослідковується кореляція плазмових концентрацій галектину-3 та МНП від індексу маси тіла. Для галектину-3 ця кореляція позитивна [187, 191, 192, 199], а для МНП – негативна [18, 49, 204, 205].

В проведеному дослідженні позитивна кореляція плазмового рівня галектину-3 з ІМТ прослідковується тільки в контрольній групі ($p < 0,01$). Як показано в розділі 3, у жінок без ознак серцево-судинної патології показники галектину-3 в плазмі крові були достовірно вищі у осіб з ожирінням в порівнянні з особами з нормальною масою тіла ($10,63 \pm 0,48$ кг/м² проти $4,10 \pm 0,20$ кг/м², $p < 0,05$). У хворих на ГХ II достовірної відмінності в показниках галектину-3 в плазмі крові у жінок з різною масою тіла, як без урахування варіанту генотипу гена галектину-3 так і при носійстві різних його поліморфних варіантів, не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Плазмова концентрація галектину-3 у жінок хворих на ГХ II при різному ІМТ з урахуванням носійства різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

Групи	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (норм. маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна вага)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Хворі на ГХ II ст. без урахування генотипу (n=62)	13,71±1,20 (n=7) (1)	14,36±0,81 (n=23) (2)	16,27±0,59 (n=32) (3)	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Носії генотипу GG (n=24)	12,00±0,70 (n=2) (4)	11,70±0,83 (n=10) (5)	13,89±0,73 (n=12) (6)	p ₅₋₄ > 0,05 p ₆₋₄ > 0,05 p ₆₋₅ > 0,05
Носії алелі А (n=38)	14,40±1,60 (n=5) (7)	16,41±0,96 (n=13) (8)	17,70±0,67 (n=20) (9)	p ₈₋₇ > 0,05 p ₉₋₇ > 0,05 p ₉₋₈ > 0,05
p	p ₇₋₄ < 0,05	p ₈₋₅ < 0,05	p ₉₋₆ < 0,05	

У хворих на ГХ з ХСН без урахування варіанту генотипу гена галектину-3 та у носіїв алелі А при надмірній вазі тіла та ожирінні ці показники виявилися навіть достовірно нижчими ніж у жінок з нормальною масою тіла ($p < 0,05$) (табл. 4.7). Очевидно, переважають інші фактори, які впливають на рівень галектину-3, наприклад, тип та ступінь ГЛШ, наявність та ступінь діастолічної дисфункції або наявність систолічної дисфункції.

Показники галектину-3 в плазмі крові у хворих, як на ГХ II стадії так і на ГХ з ХСН, в усіх трьох групах з різним ІМТ достовірно більші у носіїв алелі А в порівнянні з гомозиготами алелі G ($p < 0,05$) (табл. 4.6, 4.7).

Таблиця 4.7

Плазмова концентрація галектину-3 у жінок хворих на ГХ з ХСН при різному ІМТ з урахуванням носійства різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

Групи	ІМТ 18,5-24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0-29,9 кг/м ² (надмірна вага)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Хворі на ГХ з ХСН без урахування генотипу n=51)	35,59±4,06 (n=7) (1)	33,97±2,46 (n=17) (2)	29,94±1,55 (n=27) (3)	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$
Носії генотипу GG (n=18)	20,80 (n=1) (4)	24,66±2,80 (n=5) (5)	26,08±1,74 (n=12) (6)	$p_{5-4} > 0,05$ $p_{6-4} > 0,05$ $p_{6-5} > 0,05$
Носії алелі А (n=33)	38,05±3,81 (n=6) (7)	37,85±2,58 (n=12) (8)	33,04±2,15 (n=15) (9)	$p_{8-7} > 0,05$ $p_{9-7} < 0,05$ $p_{9-8} < 0,01$
p	$p_{7-4} < 0,001$	$p_{8-5} < 0,0001$	$p_{9-6} < 0,0001$	

Серед жінок без ознак серцево-судинної патології достовірної різниці між плазмовими рівнями галектину-3 у різних вікових групах не виявлено. Серед хворих на ГХ спостерігалися більш високі показники концентрації галектину-3 в плазмі крові з віком, які виявилася достовірними у жінок з ГХ

III віком старше 60 років при порівнянні з жінками у віці 50-54 роки та 55-60 років (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Плазмова концентрація галектину-3 у жінок без ознак серцево-судинної патології та хворих на ГХ в залежності від віку, (нг/мл)

Група	45-49 pp	50-54 pp	55-60 pp	Більше 60 p	p
Хворі без ознак серцево-судинної патології (n=67)	6,15±1,43 (n=4) (1)	5,72±0,44 (n=23) (4)	6,67±0,59 (n=19) (7)	7,85±0,52 (n=21) (10)	p ₄₋₁ > 0,05 p ₇₋₁ > 0,05 p ₁₀₋₁ > 0,05 p ₇₋₄ > 0,05 p ₁₀₋₄ > 0,05 p ₁₀₋₇ > 0,05
Хворі на ГХ II стадії (n=62)	13,17±1,87 (n=3) (2)	13,68 ±0,77 (n=16) (5)	15,94±0,84 (n=16) (8)	16,06±0,75 (n=27) (11)	p ₅₋₂ > 0,05 p ₈₋₂ > 0,05 p ₁₁₋₂ > 0,05 p ₈₋₅ > 0,05 p ₁₁₋₅ > 0,05 p ₁₁₋₈ > 0,05
Хворі на ГХ з ХСН (n=51)	(n=0) (3)	27,03±2,45 (n=7) (6)	28,71 ±1,86 (n=11) (9)	34,25±1,75 (n=33) (12)	p ₉₋₆ > 0,05 p ₁₂₋₆ <0,01 p ₁₂₋₉ <0,01
p	p ₂₋₁ > 0,05	p ₅₋₄ <0,0001 p ₆₋₄ <0,0001 p ₆₋₅ <0,0001	p ₈₋₇ <0,0001 p ₉₋₇ <0,0001 p ₉₋₈ <0,0001	p ₁₁₋₁₀ <0,0001 p ₁₂₋₁₀ <0,0001 p ₁₂₋₁₁ <0,0001	

Серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, розподіл частот варіантів генотипу гена галектину-3 (ген LGALS-3 rs2274273) достовірно не відрізнявся у осіб без серцево-судинної патології та у хворих на ГХ II і ГХ III стадій та відповідав рівновазі Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 0,8209$, $p=0,9356$). В усіх досліджуваних групах варіанти генотипів GG та AA зустрічалися майже з однаковою частотою, а варіант генотипу AA – достовірно рідше. Не виявлено асоціації ризику розвитку ГЛШ при гіпертонічній хворобі у жінок постменопаузального віку мешканок Подільського регіону України у разі носійства певного генотипу гена

галектину-3 (rs2274273): OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; $p=0,86$. Але алель А гена галектину-3 (rs2274273) асоціюється з вищим ризиком розвитку ХСН зі ФВ ЛШ = 41-49 %, що розвинулась на тлі ГХ (OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p<0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$)

Не виявлено асоціації між поліморфізмом гена галектину-3 та такими факторами ризику розвитку ГХ як обтяжена спадковість ($\chi^2_{GG-A}=2,24$; $p=0,1347$), надмірна маса тіла ($\chi^2_{GG-A}=2,6003$ $p=0,272492$).

У хворих на ГХ різних стадій виявлена залежність плазмової концентрації галектину-3 від поліморфізму кодуєчого гена в локусі rs2274273. Носії алелі А мали достовірно вищі показники галектину-3 в плазмі крові ніж носії генотипу GG (ГХ II – $16,82\pm 0,54$ нг/мл проти $12,82\pm 0,54$ нг/мл, $p<0,05$; ГХ з ХСН – $35,70\pm 1,53$ нг/мл проти $25,39\pm 1,38$ нг/мл, $p<0,05$). В той час як, рівень МНП в плазмі крові носіїв різних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) достовірно не відрізнявся.

Встановлені межові рівні галектину-3, які можуть бути використано під час скринінг дослідження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію. Пороговий рівень галектну-3 в плазмі крові $\geq 11,35$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) можна використовувати для діагностики ГЛШ, що розвинулась на тлі високого артеріального тиску. Пороговий рівень галектну-3 в плазмі крові $\geq 17,95$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 82,5%) можна використовувати для діагностики ХСН, що розвинулась на тлі ГХ.

Оскільки плазмозна концентрація галектину-3 відрізняється у носіїв різних варіантів гена галектину-3, потрібно врахувати відхилення межових рівнів у відповідних підгрупах. Для діагностики наявності ГЛШ межовий рівень галектину-3 в плазмі крові у носіїв генотипу GG складав $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість – 79 %, специфічність – 100 %), а носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність – 100 %). Для діагностики ХСН, що розвинулась на тлі ГХ межовий рівень галектину-3 в плазмі крові у носіїв

генотипу GG складав $\geq 15,5$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %), а носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість – 91 %, специфічність – 97 %).

Позитивна кореляція плазмового рівня галектину-3 з ІМТ прослідковувалась тільки в контрольній групі ($p < 0,05$). Відсутність такої кореляції у хворих на ГХ, на нашу думку, пов'язана з більш вираженим впливом на рівень галектину-3 в плазмі крові структурно-функціональних порушень міокарда серця під час захворювання ніж ІМТ.

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Поліщук Т. В., Жебель В. М. Плазмові концентрації галектину-3 у жінок хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, мешканок Подільського регіону України носіїв різних поліморфних варіантів кодуючого гена. XXIII International Scientific and Practical Conference «Scientific trend, solutions, theories and methods of development»; 2023 June 12 – 14; Bilbao, Spain June; 2023, С. 172-177.
2. Поліщук Т.В., Жебель В.М., Старжинська О.Л., Франчук С.В., Матохнюк М.О., Сакович О.О. Асоціація плазмової концентрації галектина-3 та носимого поліморфного варіанту гена LGALS3 (RS2274273) у жінок з гіпертонічною хворобою та ХСН. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 2023 вересень 19—22 вересня; Київ, 2023, С.131-132

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ І ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ВІДПОВІДНІ ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХСН, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ГАЛЕКТИНУ-3

Структурно-функціональна перебудова серця при ГХ характеризується симптомокомплексом, що має назву «гіпертензивне серце», одним з характерних проявів якого є гіпертрофія міокарда. Достатньо докладно досліджено патогенез формування «гіпертензивного серця» у хворих на ГХ. Чітко встановлена роль гемодинамічних факторів, а саме ступеню гемодинамічного перевантаження лівого шлуночка, роль тригерів гіпертрофії кардіоміоцитів (катехоламінів, ангіотензину II, факторів клітинного росту, тощо) в ініціації і прогресуванні ураження міокарда під час ГХ [140, 160, 180, 186]. Однією з можливих ланок патогенезу серцевої недостатності на тлі ГХ є процеси запалення та фіброзу міокарда, індуктором яких є галектин-3. Але на сьогоднішній день недостатньо вивчені генетичні фактори, що сприяють ремоделюванню і гіпертрофії міокарда у хворих на ГХ.

5.1. Показники системної гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ різних стадій

Проведено аналіз системної гемодинаміки у хворих на ГХ при носійстві різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273). Вимірювання та аналіз показників проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC 2021, 2023). У хворих на ГХ без ХСН артеріальна гіпертензія I-го і II-го ступенів зустрічалась майже з однаковою частотою: відповідно 43,55 % (n=27) і 45,16 % (n=28), (p>0,05). Артеріальну гіпертензію III-го ступеню виявлено тільки у 11,29 % (n=7) хворих, що достовірно рідше ніж відсоток артеріальної гіпертензії I-го та II-го ступенів (p<0,05). Причому у

носіїв генотипу GG та носіїв алелі А розподіл ступенів артеріальної гіпертензії достовірно не відрізнявся ($p>0,05$) (табл. 5.1).

У хворих на ГХ з ХСН без урахування генотипу достовірної різниці між частотою зустрічаємості артеріальної гіпертензії різних ступенів не виявлено. Але у представників генотипу GG переважає I-а ступінь артеріальної гіпертензії 50,00% (n=9), яка зустрічається достовірно частіше в порівнянні з АГ III-го ступеню 16,67 % (n=3), ($p<0,01$) та в порівнянні з АГ I-го ступеню у носіїв алелі А 21,21 % (n=7) ($p<0,05$). Адаже у носіїв алелі А найчастіше зустрічається II-а ступінь АГ 45,45% (n=15) (табл. 5.1). Отже, носії алелі А мають більш виражену ступінь артеріальної гіпертензії.

Таблиця 5.1

Частота розподілу різних ступенів артеріальної гіпертензії у жінок хворих на ГХ з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (%)

Група	I ступінь АГ 140-159/90-99 мм рт.ст.	II ступінь АГ 160-179/100- 109 мм рт.ст.	III ступінь АГ ≥ 180/110 мм рт.ст.	p
Хворі на ГХ II стадії без урахування генотипу n=62)	43,55 % (n=27) (1)	45,16 % (n=28) (2)	11,29 % (n=7) (3)	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,0001$
Носії генотипу GG (n=24)	45,83 % (n=11) (4)	45,83 % (n=11) (5)	8,34 % (n=2) (6)	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}<0,0001$ $p_{6-5}<0,0001$
Носії алелі А (n=38)	42,11 % (n=16) (7)	44,74 % (n=17) (8)	13,16 % (n=5) (9)	$p_{8-7}>0,05$ $p_{9-7}<0,0001$ $p_{9-8}<0,0001$
p	$p_{7-4}>0,05$	$p_{8-6}>0,05$	$p_{9-6}>0,05$	
$p \chi^2$	$\chi^2_{(GG-A)}=0,3541$; $p=0,837729$			
Хворі на ГХ III стадії без урахування генотипу n=51)	31,37 % (n=16) (1)	41,18 % (n=21) (2)	27,57 % (n=14) (3)	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$
Носії генотипу GG (n=18)	50,00 % (n=9) (4)	33,33% (n=6) (5)	16,67 % (n=3) (6)	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}<0,01$ $p_{6-5}>0,05$

Продовження таблиці 5.1

Носії алелі А (n=33)	21,21 % (n=7) (7)	45,45 % (n=15) (8)	33,34 % (n=11) (9)	p ₈₋₇ <0,05 p ₉₋₇ >0,05 p ₉₋₈ >0,05
p	p ₇₋₄ <0,05	p ₈₋₆ >0,05	p ₉₋₆ >0,05	
χ^2 , p	$\chi^2_{(GG-A)}=4,6709$; p=0,096769			

Відношення шансів (OR) ризику розвитку ХСН у хворих III-го ступеню АГ в порівнянні з I-м складає 3,375; 95 % CI 1,1257 - 10,1187; z statistic 2,171; $\chi^2=4,92$ p=0,0266).

У хворих на ГХ з ХСН носіїв генотипу GG як систолічний так і діастолічний артеріальні тиски були достовірно нижчими ніж у носіїв алелі А (САТ – носії генотипу GG = 160,00 ± 3,73 мм рт. ст., носії алелі А=169,15 мм рт.ст., p<0,05; ДАТ – носії генотипу GG = 96,39 ± 1, 89 мм рт. ст., носії алелі А =101,15 ± 1, 26 мм рт.ст., p<0,05).

Проведено аналіз структурно-функціональних показників міокарда в усіх обстежених жінок. Показники системної гемодинаміки, показники розмірів та об'ємів лівого шлуночка у кінці діастоли та в систолу (КДР, КСР та КДО, КСО), товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки, іММЛШ достовірно вищі у жінок хворих на ГХ II стадії ніж у осіб контрольної групи, а у хворих на ГХ з ХСН достовірно вищі в порівнянні як з контрольною групою так і з хворими на ГХ II стадії незалежно від носійства варіанта гена галектину-3 rs2274273 (p<0,05) (Табл. 5.2). У всіх хворих на ГХ іММЛШ перевищує показник 47 г/м^{2,7}, що згідно із рекомендаціями по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH), 2023 [23] та Європейського товариства кардіологів (ESC), 2018 року [147] є ехокардіографічною ознакою гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у жінок. Отже, всі досліджувані хворі на ГХ мали гіпертрофію міокарда лівого шлуночка. ФВ ЛШ у хворих на ГХ достовірно нижча ніж в контрольній групі (59,81±81 % проти 63,81±0,67 %), а у хворих з ХСН виявлено помірно знижену ФВ ЛШ (48,68±0,44 %).

**Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у жінок
постменопаузального віку хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону
України, (M±m)**

Показник	1.Контрольна група (n=67)	2.Група хворих на ГХ II стадії (n=62)	3.Група хворих на ГХ з ХСН (n=51)	p<0,05 або p<0,01
вік	56,43±0,64	57,34±0,45	57,63±0,59	p ₃₋₁ p ₃₋₂
САТ	118,22±0,71	159,52±1,48	165,92±2,02	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
ДАТ	74,45±0,98	96,21±0,81	99,47±1,09	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
ЧСС, за 1 хв.	74,73±0,98	72,10± 1,10	77,29±1,67	p ₂₋₁ p ₃₋₂
КДР,см	4,39±0,02	4,84±0,03	5,19±0,03	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
КСР,см	2,87±0,02	3,29±0,03	3,90±0,03	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
ТЗСЛЖ,см	0,89±0,01	1,11±0,01	1,19±0,02	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
ТМШП,см	0,89±0,01	1,12±0,01	1,19±0,01	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
ТЗСЛЖ/ ТМШП	1,01±0,009	1,01±0,007	1,00±0,008	-
ВТС, ум.од.	0,405±0,002	0,463±0,004	0,460±0,005	p ₂₋₁ p ₃₋₁
ММЛШ	146,40±2,12	242,26±3,59	299,43±6,00	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
iММЛШ г/м ^{2,7}	37,05±0,53	65,27±1,22	79,37±1,64	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
КДО, мл	87,47±1,00	109,74±1,34	129,03±1,58	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
КСО, мл	31,61±0,66	44,22±1,08	66,41±1,21	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
УО, мл	55,86±0,90	65,51±1,04	62,62±0,66	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
iКДО, мл/м ²	47,51±0,54	59,68±1,19	69,65±1,55	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
iКСО, мл/м ²	17,19±0,37	24,00±0,67	35,94±1,01	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
УІ, мл/м ²	30,33±0,47	35,68±0,84	33,71±0,62	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂
СІ, л/(хв.·м ²)	2,27±0,05	2,58±0,07	2,60±0,07	p ₂₋₁ p ₃₋₁
ФВ, %	63,81±0,67	59,81±0,77	48,68±0,44	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₃₋₂

Звертає на себе увагу те, що носійство поліморфних варіантів гена галектину-3 асоційоване з більшістю показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. А саме у хворих на ГХ II носіїв алелі А порівняно з гомозиготами алелі G всі вище перераховані показники лівого шлуночка достовірно вищі ($p < 0,05$), зокрема, показник іММЛШ: $69,36 \pm 1,37$ г/м^{2,7} проти $58,78 \pm 1,55$ г/м^{2,7}, $p < 0,001$; а показник ФВ ЛШ достовірно нижчий: $57,13 \pm 0,75$ проти $64,05 \pm 1,17$, $p < 0,001$. Отже, носії алелі А мають більш виражену гіпертрофію міокарда ЛШ (табл. 5.3).

У хворих на ГХ з ХСН показники маси, розмірів та об'ємів лівого шлуночка також достовірно вищі у носіїв алелі А гена галектину-3 ніж у GG гомозигот ($p < 0,05$), так іММЛШ відповідно: $81,75 \pm 1,56$ г/м^{2,7} проти $75,02 \pm 3,51$ г/м^{2,7}, $p < 0,005$. При цьому товщина стінок ЛШ суттєво не відрізняється у носіїв різних генотипів гена галектину-3, а показник ВТС у носіїв алелі А нижчий ніж у гомозигот алелі G: відповідно 0,45 проти 0,47, $p < 0,01$, що відображає тенденцію до розвитку ремоделювання міокарда з ексцентричною ГЛШ та формуванням порушень насосної функції ЛШ. Показник ФВ ЛШ достовірно нижчий у носіїв алелі А в порівнянні з носіями генотипу GG: відповідно $47,63 \pm 0,49$ проти $50,61 \pm 0,63$, $p < 0,05$ (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (M±m)

Показники	Хворі на ГХ II стадії		Хворі на ГХ з ХСН		p<0,05 або p<0,01
	1.Носії генотипу GG (n=24)	2.Носії алелі А (n=38)	1.Носії генотипу GG (n=18)	2.Носії алелі А (n=33)	
	1	2	3	4	
ЧСС	67,83±1,23	67,50±1,23	72,00±1,84	74,30±1,86	-
САТ	159,38±2,65	158,61±1,75	168,22±2,82	169,27±1,99	-
ДАТ	98,96±1,47	99,00±1,10	102,44±1,64	102,85±1,12	-

Продовження таблиці 5.3

	1	2	3	4	
КДР, см	4,75±0,04	4,89±0,03	5,06±0,05	5,25±0,03	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
КСР, см	3,09±0,05	3,42±0,03	3,75±0,04	3,99±0,03	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
ТЗСЛШ, см	1,09±0,02	1,13±0,01	1,20±0,03	1,19±0,02	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂
ТМШП, см	1,09±0,01	1,15±0,01	1,20±0,03	1,18±0,01	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂
ТЗСЛШ/ ТМШП	1,01±0,01	1,01±0,01	1,01±0,01	0,99±0,01	-
ВТС, ум.од.	0,46±0,005	0,47±0,006	0,47±0,01	0,45±0,01	p ₄₋₂ p ₄₋₃
ММЛШ Г	225,24±5,29	253,00±3,96	291,34±11,66	303,84±6,77	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂
iММЛШ Г/М ^{2,7}	58,78±1,55	69,36±1,37	75,02±3,51	81,75±1,56	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
КДО, мл	105,16±1,79	112,63±1,74	122,02±2,56	132,85±1,68	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
КСО, мл	37,81±1,39	48,28±1,12	61,43±2,03	70,70±1,36	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
УО, мл	67,34±1,68	64,35±1,31	61,70±1,39	63,13±0,69	-
iКДО, мл/м ²	56,44±1,64	61,72±1,57	62,47±1,86	73,57±1,86	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
iКСО, мл/м ²	20,21±0,78	26,39±0,75	30,88±1,04	38,69±1,22	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
УІ, мл/м ²	36,23±1,36	35,34 ±1,09	31,59±0,99	34,88±0,73	p ₃₋₁ p ₄₋₃
СІ	2,44±0,08	2,39±0,09	2,26±0,08	2,59±0,08	p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃
ФВ, %	64,05±1,17	57,13±0,75	50,61±0,63	47,63±0,49	p ₂₋₁ p ₃₋₁ p ₄₋₂ p ₄₋₃

Під час статистичного аналізу розподілу геометричних моделей лівого шлуночка встановлено, що у жінок ГХ II стадії 90,32 % (n=56) зустрічається концентрична гіпертрофія, в той час як ексцентрична гіпертрофія виявлена всього у 9,68 % (n=6) хворих. Серед хворих на ГХ з ХСН також достовірно переважає концентрична гіпертрофія лівого шлуночка над ексцентричною:

68,63 %, (n=37) проти 31,37 %, (n=14) відповідно, $\chi^2=8,40$; $p=0,0038$, але відсоток хворих з ексцентричною гіпертрофією достовірно переважає над таким у хворих на ГХ ІІ (31,37 % проти 9,68 %) (табл. 5.4).

При порівнянні носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 виявилось, що у хворих на ГХ ІІ та ГХ з ХСН концентричний тип гіпертрофії достовірно переважає як у носіїв генотипу GG так і у носіїв алелі А. Але достовірної різниці у відсотках концентричної та ексцентричної гіпертрофії у носіїв обох генотипів хворих на ГХ, як без ХСН так і з ХСН, виявлено не було (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Тип гіпертрофії міокарда серед жінок хворих на ГХ ІІ та ГХ з ХСН (ГХ ІІІ), носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (%)

	Концентрична гіпертрофія	Ексцентрична гіпертрофія	p
Хворі на ГХ ІІ без урахування генотипу (n=62)	90,32% (n=56)	9,68% (n=6)	$p<0,0001$
Носії генотипу GG (n=24)	95,83% (n=23)	4,17% (n=1)	$p<0,0001$
Носії алелі А (n=38)	86,84% (n=33)	13,16% (n=5)	$p<0,0001$
p (GG-алель А)	$p>0,05$	$p>0,05$	
χ^2 , p (GG-алель А)	$\chi^2=1,36$; $p=0,2435$		
Хворі на ГХ ІІІ без урахування генотипу (n=51)	68,63% (n=35)	31,37% (n=16)	$p<0,0001$
Носії генотипу GG (n=18)	77,78% (n=14)	22,22% (n=4)	$p<0,001$
Носії алелі А (n=33)	63,64% (n=21)	36,36% (n=12)	$p<0,01$
p (GG-алель А)	$p>0,05$	$p>0,05$	
χ^2 , p (GG-алель А)	$\chi^2=1,08$; $p=0,2983$		
χ^2 , p (ГХ ІІ-ГХ ІІІ)	$\chi^2=8,40$; $p=0,0038$		

Причому серед осіб з ексцентричною гіпертрофією, яка вважається гемодинамічно неефективним типом ремоделювання ЛШ, 93,75 % (n=15) жінок мали ФВ ЛШ від 41-49 %, $\chi^2=12,93$; $p=0,0003$.

Отже, поліморфізм гена галектину-3 асоціюється зі змінами морфофункціональних показників міокарда лівого шлуночка, але не відбивається на схильності до формування певного типу гіпертрофії міокарда, яка розвивається у жінок хворих на ГХ різних стадій.

Ранньою ознакою порушення гемодинаміки у хворих на ГХ є діастолічна дисфункція як початковий етап ремоделювання ЛШ внаслідок фіброзу міокарда. Найбільше гемодинамічне перевантаження при діастолічній дисфункції припадає на ліве передсердя (ЛП).

У хворих на ГХ без ХСН середні показники діастолічної функції серця достовірно відрізнялися від таких у контролі: розмір лівого передсердя та індекс об'єму лівого передсердя були достовірно вищими (ЛП – $3,57 \pm 0,05$ см проти $3,31 \pm 0,03$ см, іОЛП – $30,37 \pm 0,41$ мл/м² проти $28,14 \pm 0,28$ мл/м²), пікова швидкість руху мітрального кільця – достовірно нижчою ($e' - 0,074 \pm 0,003$ м/с проти $0,158 \pm 0,002$ м/с), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та швидкості руху мітрального кільця – достовірно вищим ($E/e' - 9,83 \pm 0,46$ проти $4,82 \pm 0,09$). Незважаючи на те, що зазначені середні показники не перевищували референтні значення, вказані зміни припускають наявність діастолічної дисфункції у певного відсотка хворих. Під час детального аналізу кожної хворої виявлено, що у 45,16 % хворих виявлена діастолічна дисфункція.

У хворих на ГХ з ХСН вище зазначені показники діастолічної функції аналогічно достовірно відрізнялися від таких у контролі та хворих на ГХ II і виходили за межі референтних значень: ЛП – $4,15 \pm 0,04$ см, іОЛП – $35,27 \pm 0,31$ мл/м², $e' - 0,055 \pm 0,002$ м/с, співвідношення $E/e' - 13,43 \pm 0,73$, що демонструє наявність діастолічної дисфункції (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Показники діастолічної функції у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ II стадії та на ГХ з ХСН, (M±m)

Показники	1.Контрольна група (n=67)	2.Група хворих на ГХ II стадії (n=62)	2.Група хворих на ГХ з ХСН (n=51)	p<0,05 або p<0,01
	1	2	3	
E, м/с	0,75±0,01	0,68±0,02	0,69±0,02	p ₂₋₁ , p ₃₋₁
A, м/с	0,59±0,01	0,64±0,01	0,67±0,02	p ₂₋₁ , p ₃₋₁
E/A ум.од.	1,28±0,02	1,08±0,03	1,09±0,06	p ₂₋₁ , p ₃₋₁
e', м/с	0,158 ±0,002	0,074±0,003	0,055±0,002	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₃₋₂
E/e'	4,82±0,09	9,83±0,46	13,43±0,73	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₃₋₂
ЛП см	3,31±0,03	3,57±0,05	4,15±0,04	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₃₋₂
iОЛП мл/м ²	28,14±0,28	30,37±0,41	35,27±0,31	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₃₋₂

Аналогічне дослідження провели у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Виявлено, що у хворих як на ГХ II, так і на ГХ з ХСН носіїв алелі А показники діастолічної функції достовірно відрізнялися від таких у носіїв GG генотипу: розмір лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (iОЛП), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та швидкості руху мітрального кільця (E/e') були достовірно вищими, а пікова швидкість руху мітрального кільця – достовірно нижчою. Причому у хворих на ГХ, що ускладнилася ХСН зазначені показники у носіїв алелі А перевищували референтні значення (табл.5.6).

Показники діастолічної функції у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ II стадії та ГХ з ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (M±m)

Показники	Хворі на ГХ II стадії (n=62)		Хворі на ГХ з ХСН (n=51)		p<0,05
	Носії генотипу GG (n=24)	Носії алелі А (n=38)	Носії генотипу GG (n=18)	Носії алелі А (n=33)	
	1	2	3	4	
Е, м/с	0,69±0,03	0,67±0,02	0,61±0,03	0,73±0,03	p ₃₋₁ , p ₄₋₂ , p ₄₋₃
А, м/с	0,63±0,01	0,65±0,01	0,72±0,03	0,64±0,02	p ₃₋₁ , p ₃₋₂ , p ₄₋₃
Е/А ум.од.	1,11±0,06	1,06±0,04	0,86±0,06	1,22±0,08	p ₃₋₁ , p ₃₋₂ , p ₄₋₂ , p ₄₋₃
е', м/с	0,086±0,005	0,066±0,003	0,062±0,003	0,051±0,002	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₄₋₂ , p ₄₋₃
Е/е'	8,30±0,37	10,79±0,67	10,52±1,03	15,01±0,87	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₄₋₁ , p ₄₋₂ , p ₄₋₃
ЛП см	3,47±0,08	3,64±0,06	4,02±0,06	4,22±0,04	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₄₋₁ p ₃₋₂ , p ₄₋₂ , p ₄₋₃
іОЛП, мл/м ²	29,52±0,65	30,91±0,52	34,14±0,52	35,88 ±0,35	p ₂₋₁ , p ₃₋₁ , p ₄₋₁ , p ₃₋₂ , p ₄₋₂ , p ₄₋₃

Ступінь діастолічної дисфункції визначали за алгоритмом оновлених рекомендацій Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (ASE/EACVI, 2016) [104] (дивись розділ 2).

Серед хворих на ГХ II нормальний тип трансмітрального кровотоку (ТМК) виявлений у 54,84 % (n= 34) осіб, а у 45, 16 % (n=28) жінок діагностована діастолічна дисфункція (p<0,05). Причому у 35,48 % (n=22) осіб відмічався I ступінь діастолічної дисфункції, який проявляється порушенням релаксації або гіпертрофічний тип ТМК. У 9,68 % (n=6) хворих реєстрували II ступінь діастолічної дисфункції, тобто псевдонормальний тип ТМК. III

ступінь діастолічної дисфункції, тобто рестриктивний тип ТМК у цієї категорії хворих не зареєстрований (табл. 5.7).

У хворих на ГХ, ускладнену ХСН ІА стадії нормальний ТМК не виявлений (табл. 5.7), тобто діастолічна дисфункція виявлена у всіх досліджуваних хворих (100 %): порушення релаксації реєструвалося у 52,94% (n=27) хворих, псевдонормальний тип ТМК – у 41,18% (n=21) жінок, ІІІ ступінь діастолічної дисфункції тобто рестриктивний тип ТМК виявлено тільки 3 осіб (5,88%), які були носіями алель А гена галектину-3 та мали помірне зниження систолічної функції (ФВ ЛШ – 41-49 %): 2 особи з генотипом АА, та 1 особа з генотипом GА. Отже, під час розвитку ХСН на тлі ГХ ступінь діастолічної дисфункції підвищується.

Таблиця 5.7

Типи трансмітрального кровотоку у жінок постменопаузального віку хворих на гіпертонічну хворобу різних стадій, (%)

Групи	1. Особи з нормальним типом ТМК	2. Особи з порушення релаксації ЛШ	3. Особи з псевдонормальним типом ТМК	4. Особи з рестриктивним типом ТМК	p
Хворі на ГХ ІІ (n=62)	54,84% (n=34) (1)	35,48% (n=22) (2)	9,68% (n=6) (3)	0% (4)	p ₂₋₁ <0,01 p ₃₋₂ <0,001 p ₃₋₁ <0,0001
Хворі на ГХ з ХСН (n=51)	0% (5)	52,94% (n=27) (6)	41,18% (n=21) (7)	5,88% (n=3) (8)	p ₇₋₆ >0,05 p ₈₋₇ <0,0001 p ₈₋₆ <0,0001
p		p ₆₋₂ <0,05	p ₇₋₃ <0,0001		
χ ² , p	χ ² =39,0839; p=0,00001				

Отримані результати дали підставу для подальшого вивчення порушень діастолічної функції серця у хворих, які увійшли до даної групи дослідження в залежності від величини ФВ ЛШ (табл. 5.8). Так серед хворих із ФВ ЛШ ≥50 % у 95,45 % (n = 21) осіб виявлено тип ТМК з порушенням релаксації; у 4,55% (n = 1) – псевдонормальний тип ТМК; рестриктивний тип ТМК – відсутній. У жінок із помірно зниженою ФВ ЛШ (41-49 %) порушення

релаксації реєструвалося у 20,69 % (n = 6), достовірно частіше виявлений II ступінь діастолічної дисфункції ЛШ тобто псевдонормальний тип ТМК – 68,97 % (n = 20), рестриктивний тип виявлено у 10,34 % (n = 3) жінок. Отже, систолічна дисфункція ЛШ поєднується із більш вираженими змінами діастолічної дисфункції ЛШ у вигляді псевдонормального та рестриктивного типів ТМК.

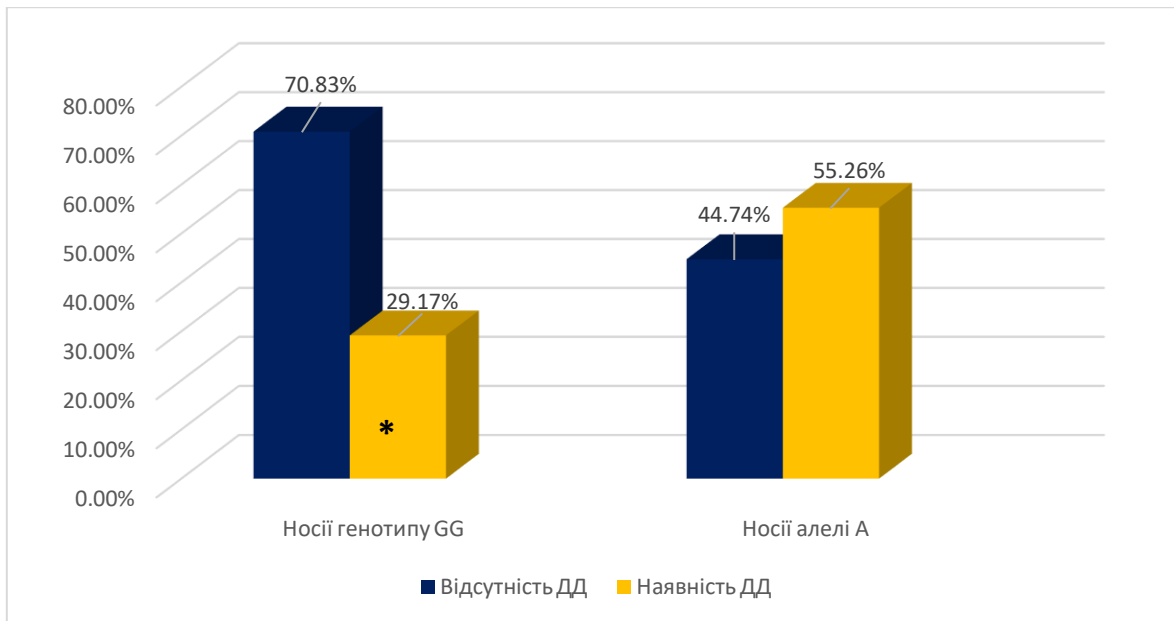
Таблиця 5.8

Типи трансмітрального кровотоку у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ з ХСН при різній ФВ ЛШ, (%)

Групи	1. Особи з ТМК – порушення релаксації ЛШ	3. Особи з псевдонормальним типом ТМК	4. Особи з рестриктивним типом ТМК	p
1. Хворі на ГХ з ФВ ≥ 50 % 43,14 % (n=22)	95,45% (n=21) (1)	4,55% (n=1) (2)	0% (3)	$p_{2-1} < 0,0001$
2. Хворі на ГХ з ФВ 41 - 49 % 56,86 % (n=29)	20,69% (n=6) (4)	68,97% (n=20) (5)	10,34% (n=3) (6)	$p_{5-4} < 0,0001$ $p_{6-5} < 0,0001$ $p_{6-4} > 0,05$
$p > 0,05$	$p_{4-1} < 0,0001$	$p_{5-2} < 0,0001$		
χ^2, p	$\chi^2 = 26,1801; p = 0,00001$			

Отримані результати відображають закономірні зміни у стані діастолічної функції серця у хворих в процесі розвитку хронічної серцевої недостатності.

При вивченні діастолічної функції лівого шлуночка виявлено достовірні відмінності у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Більшість хворих на ГХ II стадії носіїв генотипу GG (70,83 %, n=17) не мали діастолічної дисфункції. У 29,17 % (n=7) осіб реєструвався I ступінь діастолічної дисфункції – порушення релаксації лівого шлуночка. Псевдонормальний і рестриктивний типи ТМК у цієї групи осіб не були виявлені. В той час як, у носіїв алелі А наявність та відсутність діастолічної дисфункції зустрічалась майже з однаковою частотою: 44,74 % (n=17) проти 55,26 % (n=21) ($p > 0,05$) (рис. 5.1).



Примітка. * Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні відсутності та наявності ДД у хворих на ГХ II, $\chi^2=4,05$; $p=0,04$.

Рис. 5.1. Частота виявлення діастолічної дисфункції у жінок хворих на ГХ II стадії, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3, (%).

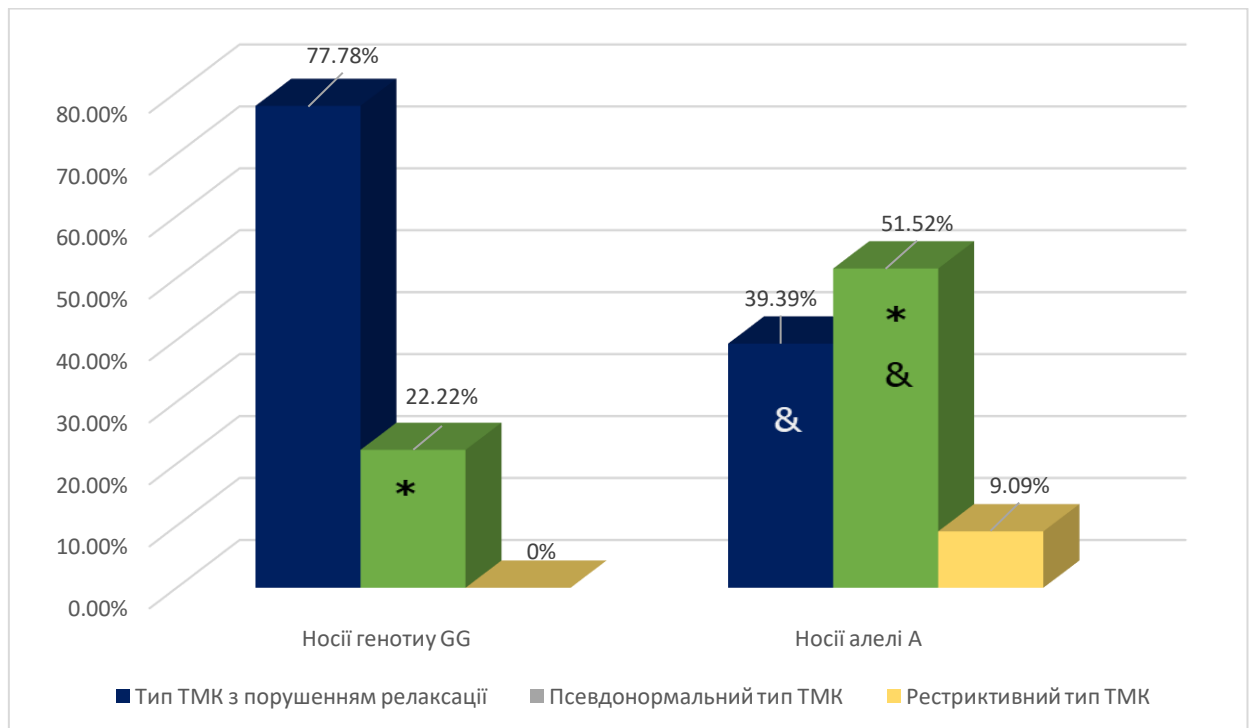
Серед хворих з діастолічною дисфункцією, у носіїв алелі А, також переважав тип ТМК, пов'язаний з порушенням релаксації – 39,47 % ($n = 15$), а у 15,79 % ($n = 6$) був виявлений псевдонормальний тип ТМК (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Розподіл частоти виявлення різних типів ТМК у жінок хворих на ГХ II, носіїв різних варіантів генотипу гена галектину-3 (rs2274273), (%)

Генотипи	1. Особи з нормальним типом ТМК	2. Особи з порушенням релаксації ЛШ	3. Особи з псевдонормальним типом ТМК	4. Особи з рестриктивним типом ТМК	p
1. Носії генотипу GG ($n=24$)	70,83% ($n=17$) (1)	29,17% ($n=7$) (2)	0% (3)	0% (4)	$p_{2-1} < 0,01$
2. Носії алелі А ($n=38$)	44,74% ($n=17$) (5)	39,47% ($n=15$) (6)	15,79% ($n=6$) (7)	0% (8)	$p_{6-5} > 0,05$ $p_{7-5} < 0,001$ $p_{7-6} < 0,05$
χ^2, p	$\chi^2=3,9669$; $p=0,137594$				

У хворих на ГХ з ХСН носіїв генотипу GG, достовірно частіше зустрічався тип ТМК, пов'язаний з порушенням релаксації 77,78% (n = 14), а у 22,22% (n = 4) осіб виявлений псевдонормальний тип ТМК. Причому у всіх хворих з псевдонормальним типом ТМК носіїв генотипу GG виявили помірно знижену ФВ ЛШ (41-49 %). Рестриктивний тип не зустрічався. У носіїв алелі А спостерігався наступний розподіл типів ТМК: порушення релаксації 39,39 % (n = 13), псевдонормальний тип – 51,52 % (n = 17), рестриктивний тип – 9,09 % (n = 3) (рис. 5.2).



Примітка. * Різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні псевдонормального типу ТМК з ТМК з порушенням релаксації в межах кожної групи; & Різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні рестриктивного типу ТМК з псевдонормальним ТМК та ТМК з порушенням релаксації у носіїв алелі А, $\chi^2 = 6,89$; $p = 0,01$

Рис. 5.2. Частота виявлення різних типів ТМК у жінок хворих на ГХ з ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (%).

Отже, поліморфізм гена галектину-3 (rs2274273) асоціюється з розвитком ДД та з несприятливими змінами більшості значущих ехокардіографічних показників у жінок хворих на ГХ II та ГХ з ХСН.

5.2. Рівні галектину-3 в плазмі крові у жінок хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 з урахуванням показників системної гемодинаміки та структурно-функціональних показників міокарда.

В 4 розділі було проведено аналіз залежності плазмових рівнів галектину-3 від ступеню важкості захворювання, поліморфізму гена галектину-3, ІМТ та віку хворих, ниркової фільтрації. Але в клінічній практиці важливо вивчити корелятивні зв'язки галектину-3 зі структурно-функціональними показниками міокарда, що дасть можливість більш чітко визначити його біомаркерні можливості змін гемодинаміки і стану міокарда. З цією метою було використано кореляційний аналіз за Спірменом.

У хворих на ГХ II виявлена достовірно позитивна кореляція плазмових рівнів галектину-3 з КДР, КСР, КДО, КСО та його індексом, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ $г/м^{2,7}$ і негативна кореляція з ФВ ЛШ ($r=-0,40$, $p<0,05$). Також відмічається достовірна позитивна кореляція з передньо-заднім діаметром лівого передсердя, індексом об'єму лівого передсердя ($r= +0,44$, $p<0,05$), співвідношенням максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості мітрального кільця (E/e') ($r= +0,49$, $p<0,05$) та негативна кореляція з ранньою діастолічною швидкістю руху мітрального кільця (e') ($r= -0,48$, $p<0,05$) (табл. 5.10). Отримані кореляції припускають збільшення рівня галектину-3 в плазмі крові при формування гіпертрофії міокарда та розвитку діастолічної і систолічної дисфункцій.

У хворих на ГХ з ХСН зареєстрована позитивна кореляція плазмового рівня галектину-3 як з систолічним так і з діастолічним артеріальним тиском ($r=+0,50$ $p<0,05$). Позитивна кореляція виявлена між рівнем галектину-3 в плазмі крові з КДР, КСР, КДО, КДО, іКДО, іКСО, УІ та негативна кореляція з ВТС ($r = - 0,45$, $p<0,05$) і ФВ ЛШ ($r= -0,63$, $p<0,05$). Крім того, виявлені корелятивні зв'язки з показниками діастолічної функції лівого шлуночка: позитивна кореляція галектину-3 з розміром і об'ємом лівого передсердя, з співвідношеннями швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення

лівого шлуночка (E/A) ($r = +83$, $p < 0,05$) та максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості мітрального кільця (E/e') ($r = +80$, $p < 0,05$) і негативна кореляція з ранньою діастолічною швидкістю руху мітрального кільця (e') ($r = -0,76$, $p < 0,05$) (табл. 5.10). Відомо, що зменшення показника ВТС свідчить про розтягнення і витончення стінок серця та дилатацію його камер з формуванням ексцентричного ремоделювання лівого шлуночка. Отже, існує ймовірність більш високих показників галектину-3 в плазмі крові у хворих з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка та вищим ступенем діастолічної дисфункції.

Таблиця 5.10

Показники кореляції рівня галектину-3 в плазмі крові з показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок хворих на ГХ II і III стадій (метод рангової кореляції Спірмена)

Показник	Хворі на ГХ II стадії (n=62)		Хворі на ГХ з ХСН (n=51)	
	R	p	R	p
1	2	3	4	5
ЧСС, за 1 хв.	+0,015	>0,05	+0,12	>0,05
САТ, мм рт. ст.	-0,14	>0,05	+0,50	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	-0,15	>0,05	+0,50	<0,05
КДР, см	+ 0,26	<0,05	+ 0,47	<0,05
КСР, см	+0,42	<0,05	+ 0,63	<0,05
ТЗСЛШ см	+0,36	<0,05	- 0,25	>0,05
ТМШП, см	+0,25	<0,05	- 0,21	>0,05
ТМШП /ТЗСЛШ	+0,11	>0,05	+0,18	>0,05
ВТС, ум. од.	+0,12	>0,05	- 0,45	<0,05
КДО	+0,26	<0,05	+0,47	<0,05
КСО	+0,42	<0,05	+0,63	<0,05
УО	-0,11	>0,05	-0,004	>0,05
іКДО, мл/м ²	+0,13	>0,05	+0,53	<0,05
іКСО, мл/м ²	+0,37	<0,05	+0,63	<0,05

1	2	3	4	5
УІ, мл/м ²	-0,15	>0,05	+0,30	<0,05
ММЛШ, г	+0,38	<0,05	+ 0,009	>0,05
іММЛШ, г/м ^{2,7}	+0,50	<0,05	+ 0,20	>0,05
СІ, л/(хв.·м ²)	-0,09	>0,05	+0,34	<0,05
ФВ, %	-0,40	<0,05	-0,63	<0,05
Е, мс	+0,02	>0,05	+0,82	<0,05
А, мс	+0,21	>0,05	-0,63	<0,05
Е/А, ум.од.	-0,06	>0,05	+0,83	<0,05
е', м/с	-0,48	<0,05	-0,76	<0,05
Е/е'	+0,49	<0,05	+0,80	<0,05
ЛП см	+0,44	<0,05	+0,74	<0,05
іОЛП, мл/м ²	+0,44	<0,05	+0,74	<0,05

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Враховуючи достовірні відмінності між структурно-функціональними показниками серця у хворих на ГХ представників різних поліморфних варіантів гена галектину-3 було вирішено провести кореляційний аналіз цих показників з концентрацією галектину-3 в плазмі крові при поліморфізмі кодуєчого гена. При неускладненій ГХ виявлені кореляційні зв'язки між плазмовими рівнями галектину-3 з ознаками гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а саме позитивна кореляція галектину-3 в плазмі крові з КДР, КСР, КДО, КДО, іКДО, іКСО, УІ, ВТС ($p < 0,05$); з ознаками діастолічної дисфункції: позитивна кореляція галектину-3 з розміром і об'ємом лівого передсердя, з співвідношенням максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення до швидкості мітрального кільця (E/e') ($p < 0,05$) і негативна кореляція з ранньою діастолічною швидкістю руху мітрального кільця (e') ($p < 0,05$) та співвідношенням швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (E/A); а при ГХ ускладненій ХСН ще й з ознаками систолічної дисфункції, тобто негативна кореляція з ФВ ЛШ ($p < 0,05$). У носіїв алелі А зазначені кореляційні зв'язки були більш значущими ніж у гомозигот алелі G (табл. 5.11, 5.12).

Таблиця 5.11

Показники кореляції рівня галектину-3 в плазмі крові з показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок хворих на ГХ II стадії з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (метод рангової кореляції Спірмена)

Показник	Хворі на ГХ стадії			
	Носії генотипу GG		Носії алелі А	
	R	p	R	p
1	2	3	4	5
ЧСС, за 1 хв.	- 0,07	>0,05	-0,12	>0,05
САТ, мм рт. ст.	+0,74	<0,05	+0,76	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	+0,73	<0,05	+0,75	<0,05
КДР, см	+0,80	<0,05	+0,88	<0,05
КСР, см	+0,79	<0,05	+0,90	<0,05
ТЗСЛШ, см	+0,82	<0,05	+0,74	<0,05
ТМШП, см	+0,81	<0,05	+0,72	<0,05
ТМШП/ТЗСЛШ	-0,277	<0,05	-0,125	<0,05
ВТС, ум. од.	+0,68	<0,05	+0,45	<0,05
КДО	+0,80	<0,05	+ 0,88	<0,05
КСО	+0,79	<0,05	+ 0,90	<0,05
УО	+0,22	>0,05	+ 0,44	<0,05
іКДО, мл/м ²	+0,64	<0,05	+0,76	<0,05
іКСО, мл/м ²	+0,73	<0,05	+0,86	<0,05
УІ, мл/м ²	-0,04	>0,05	+0,39	<0,05
іММЛШ, г/м ^{2,7}	+0,84	<0,05	+ 0,85	<0,05
СІ, л/(хв.·м ²)	-0,04	>0,05	+0,38	<0,05
ФВ, %	-0,62	<0,05	-0,79	<0,05
Е, мс	-0,40	<0,05	+0,04	>0,05
А, мс	+0,45	<0,05	+0,16	>0,05
Е/А, ум.од.	-0,44	<0,05	+0,02	>0,05
е', м/с	-0,84	<0,05	-0,87	<0,05
Е/е'	+0,80	<0,05	+0,87	<0,05
ЛП, см	+0,68	<0,05	+0,79	<0,05
іОЛП, мл/м ²	+0,68	<0,05	+0,79	<0,05

Таблиця 5.12

Показники кореляції рівня галектину-3 в плазмі крові з показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок хворих на ГХ з ХСН з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (метод рангової кореляції Спірмена)

Показник	Хворі на ГХ з ХСН			
	Носії генотипу GG		Носії алелі А	
	R	p	R	p
1	2	3	4	5
ЧСС, за 1 хв.	- 0,07	>0,05	+0,12	>0,05
САТ, мм рт. ст.	+0,74	<0,05	+0,76	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	+0,73	<0,05	+0,75	<0,05
КДР, см	+ 0,80	<0,05	+0,88	<0,05
КСР, см	+0,79	<0,05	+0,90	<0,05
ТЗСЛШ см	+0,82	<0,05	+0,74	<0,05
ТМШП, см	+0,81	<0,05	+0,73	<0,05
ТМШП/ТЗСЛШ	+0,28	<0,05	+0,344	<0,05
ВТС, ум. од.	+0,68	<0,05	+0,45	<0,05
КДО	+0,80	<0,05	+ 0,88	<0,05
КСО	+0,79	<0,05	+ 0,90	<0,05
УО	+0,22	>0,05	+0,44	<0,05
іКДО, мл/м ²	+0,64	<0,05	+0,76	<0,05
іКСО, мл/м ²	+0,73	<0,05	+0,86	<0,05
УІ, мл/м ²	-0,04	>0,05	+0,39	<0,05
іММЛШ, г/м ^{2,7}	+0,84	<0,05	+ 0,86	<0,05
СІ, л/(хв. · м ²)	-0,04	>0,05	+0,38	<0,05
ФВ, %	-0,62	<0,05	-0,79	<0,05
Е, мс	-0,40	<0,05	+0,04	>0,05
А, мс	+0,45	<0,05	+0,16	>0,05
Е/А, ум.од.	-0,44	<0,05	+0,02	>0,05
е', м/с	-0,84	<0,05	-0,87	<0,05
Е/е'	+0,80	<0,05	+0,87	<0,05
ЛП см	+0,68	<0,05	+0,79	<0,05
іОЛП, мл/м ²	+0,68	<0,05	+0,79	<0,05

Отже, виявлені кореляційні зв'язки між плазмовими рівнями галектину-3 та структурно-функціональними показниками серця були приводом для більш детального вивчення зазначених проблем.

При дослідженні показників плазмової концентрації галектину-3 у хворих на ГХ II стадії без урахування варіанту генотипу гена галектину-3 не виявлено достовірної їх відмінності при різних ступенях артеріальної гіпертензії ($p>0,05$). Але у носіїв алелі А рівні галектину-3 у плазмі крові виявилися достовірно вищими ніж у GG гомозигот при кожному ступені АГ ($p<0,05$) (табл. 5.13).

У хворих на ГХ III без урахування варіанту генотипу гена галектину-3 плазмовий рівень галектину-3 виявився найвищим у осіб з III-м ступенем АГ, що достовірно відрізнявся від такого у осіб I-го та II-го ступенів АГ. Крім того, у носіїв алелі А рівні галектину-3 у плазмі крові виявилися достовірно вищими ніж у GG гомозигот при кожному ступені АГ ($p<0,05$) (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

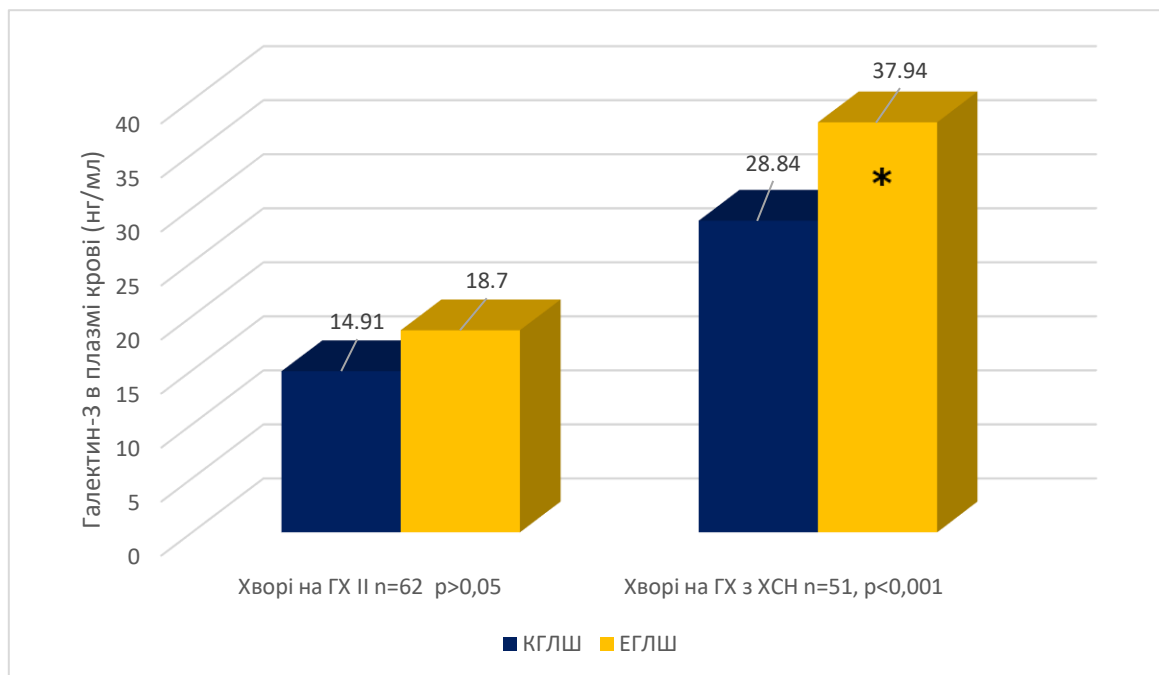
Показники плазмової концентрації галектину-3 у хворих на ГХ при різних ступенях артеріальної гіпертензії, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

Група	I ступінь АГ 140-159/90-99 мм рт.ст.	II ступінь АГ 160-179/100- 109 мм рт.ст.	III ступінь АГ $\geq 180/110$ мм рт.ст.	p
Хворі на ГХ II стадії без урахування генотипу n=62)	15,76 \pm 0,59 (n=27) (1)	14,82 \pm 0,73 (n=28) (2)	15,21 \pm 1,83 (n=7) (3)	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$
Носії генотипу GG (n=24)	13,48 \pm 0,78 (n=11) (4)	12,37 \pm 0,86 (n=11) (5)	11,65 \pm 0,85 (n=2) (6)	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}>0,05$ $p_{6-5}>0,05$
Носії алелі А (n=38)	17,33 \pm 0,59 (n=16) (7)	16,40 \pm 0,89 (n=17) (8)	16,64 \pm 2,28 (n=5) (9)	$p_{8-7}>0,05$ $p_{9-7}>0,05$ $p_{9-8}>0,05$
p	$p_{7-4}<0,05$	$p_{8-6}<0,05$	$p_{9-6}<0,05$	
Хворі на ГХ III стадії без урахування генотипу n=51)	25,75 \pm 1,08 (n=16) (1)	32,81 \pm 2,26 (n=21) (2)	38,15 \pm 1,97 (n=14) (3)	$p_{2-1}<0,0001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,01$
Носії генотипу GG (n=18)	23,21 \pm 0,74 (n=9) (4)	26,07 \pm 3,41 (n=6) (5)	30,57 \pm 3,44 (n=3) (6)	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}<0,01$ $p_{6-5}>0,05$

Носії алелі А (n=33)	29,01±1,61 (n=7) (7)	35,51±2,60 (n=15) (8)	40,21±1,95 (n=11) (9)	p ₈₋₇ <0,01 p ₉₋₇ <0,0001 p ₉₋₈ <0,001
p	p ₇₋₄ <0,01	p ₈₋₆ <0,0001	p ₉₋₆ <0,01	

Отже, вищі плазмові рівні галектину-3 асоціюються як зі ступенем артеріальної гіпертензії так і з носійством алелі А гена галектину-3

На рівень галектину-3 в плазмі крові суттєво впливає тип гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Так при ексцентричній гіпертрофії лівого шлуночка (ЕГЛШ) він достовірно вищий ніж при концентричному типі (КГЛШ) у хворих на ГХ з ХСН: 37,94±12,46 нг/мл проти 28,84±12,35 нг/мл (p<0,001) (рис. 5.3). Це вказує на наявність більш вираженого фіброзу міокарда у таких хворих.



Примітка. * Різниця показників достовірна (p<0,001) при порівнянні ексцентричного та концентричного типів гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Рис. 5.3. Плазмова концентрація галектину-3 у жінок хворих на ГХ при різних типах гіпертрофії лівого шлуночка, (нг/мл).

Варіант генотипу гена галектину-3 (rs2274273) також впливає на рівень галектину-3 в плазмі крові при різних типах гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Наявність алелі А достовірно асоціюється з більш високими плазмовими показниками галектину-3 в порівнянні з носіями генотипу GG (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Плазмова концентрація галектину-3 у жінок хворих на ГХ при різних типах гіпертрофії лівого шлуночка, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

Групи хворих	Носії генотипу GG	Носії алелі А	p
1. Хворі на ГХ II ст. з КГЛШ (n=56)	12,91±0,56 (n=23)	16,30±0,55 (n=33)	p<0,01
2. Хворі на ГХ II ст. з ЕГЛШ (n=6)	10,80 (n=1)	20,28±1,19 (n=5)	p<0,05
	p ₂₋₁ >0,05	p ₂₋₁ >0,05	
3. Хворі на ГХ з ХСН та КГЛШ (n=35)	23,81±1,05 (n=14)	33,93±1,89 (n=21)	p<0,001
4. Хворі на ГХ з ХСН та ЕГЛШ (n=16)	30,93±4,35 (n=4)	38,80±2,48 (n=12)	p<0,01
	p ₄₋₃ <0,01	p ₄₋₃ <0,01	

У хворих на серцеву недостатність плазмова концентрація галектину-3 співвідноситься з її важкістю: чим вищий функціональний клас, тим вище рівень галектину-3 та тим вищими є показники смертності [25, 81, 84, 94, 187]. Тому проведено дослідження рівнів галектину-3 при різних типах діастолічної дисфункції. У хворих на ГХ II при порушенні релаксації лівого шлуночка показники галектину-3 достовірно не відрізнялися від таких з нормальним типом ТМК (15,80±0,64 нг/мл проти 14,02±0,54 нг/мл), найбільша його плазмова концентрація виявлена при псевдонормальному типі ТМК – 20,45±1,57 нг/мл. У хворих на ГХ з ХСН найбільші показники виявлені у

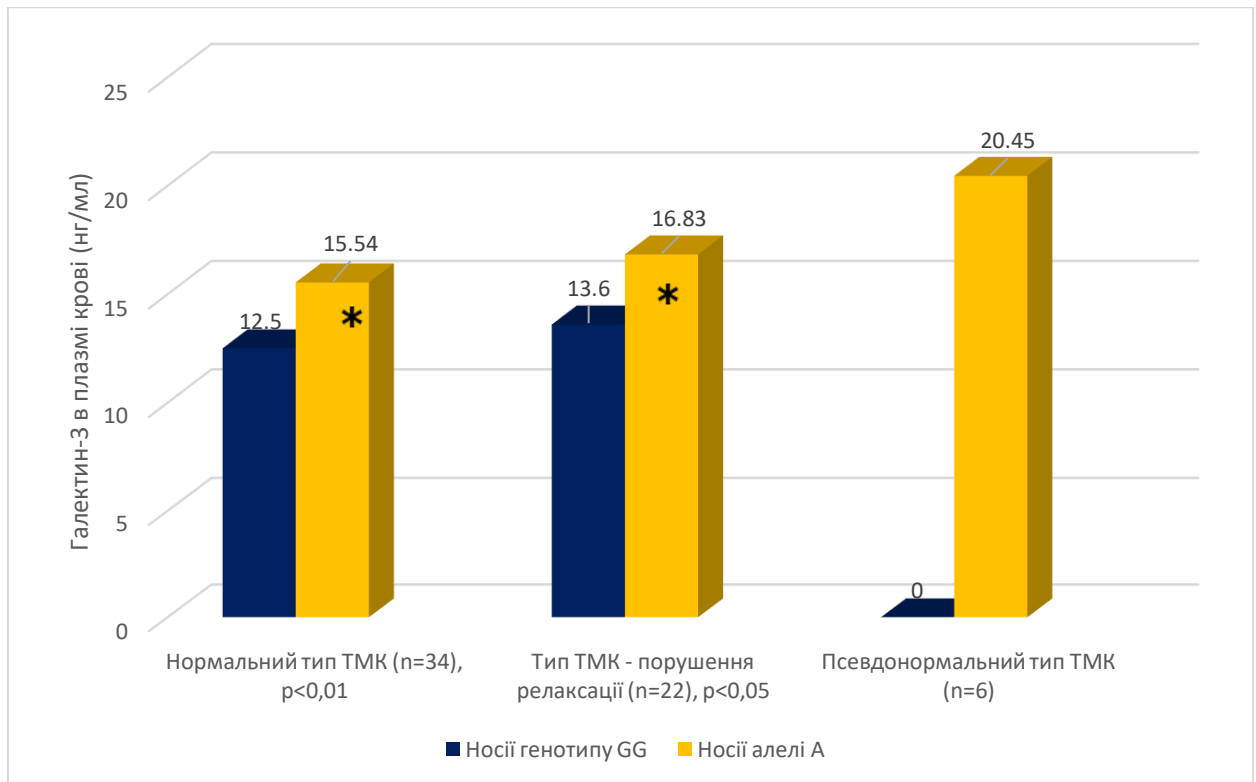
хворих з рестриктивним типом ТМК ($50,80 \pm 1,75$ нг/мл), який достовірно відрізнявся від таких, як при типі порушення релаксації лівого шлуночка ($24,86 \pm 0,08$ нг/мл), так і при псевдонормальному типі ТМК ($38,64 \pm 1,06$ нг/мл) (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Рівень галектину-3 у плазмі крові у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ з різними типами ТМК, (нг/мл)

Тип ТМК	Хворі на ГХ II	Хворі на ГХ з ХСН	p
1. Нормальний тип ТМК	$14,02 \pm 0,54$ (n=34)	-	
2. ТМК – порушення релаксації	$15,80 \pm 0,64$ (n=22)	$24,86 \pm 0,08$ (n=27)	$p < 0,01$
3. Псевдонормальний тип ТМК	$20,45 \pm 1,57$ (n=6)	$38,64 \pm 1,06$ (n=21)	$p < 0,01$
4. Рестриктивний тип ТМК	-	$50,80 \pm 1,75$ (n=3)	
p	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,01$ $p_{3-1} < 0,0001$	$p_{3-2} < 0,0001$ $p_{4-3} < 0,0001$ $p_{4-2} < 0,0001$	

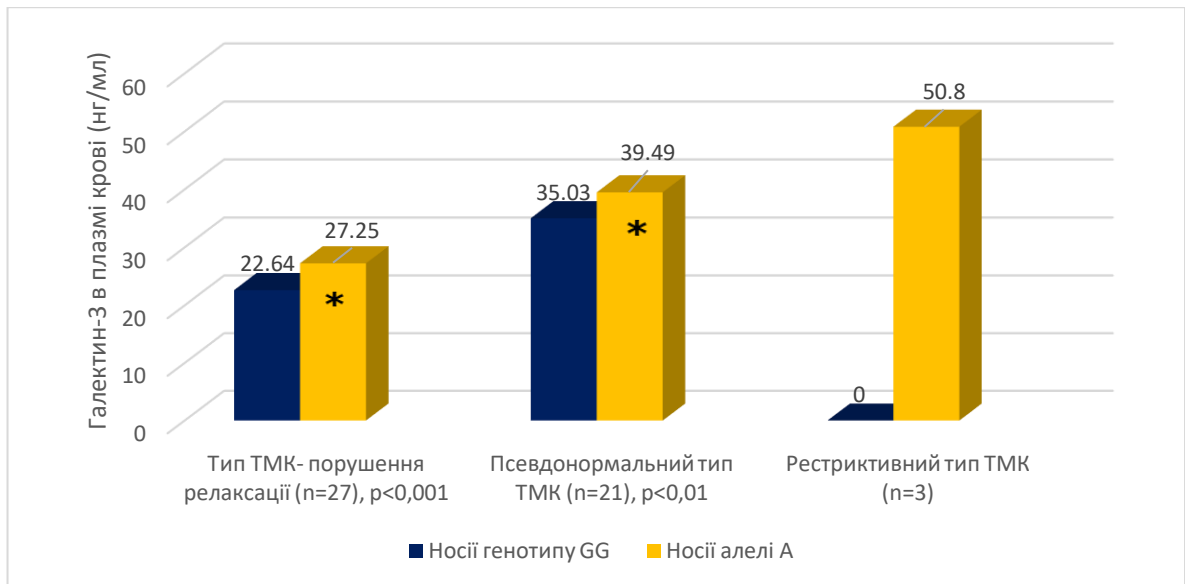
Серед хворих на ГХ II з нормальним типом ТМК носії генотипу GG та носії алелі А зустрічалися з однаковою частотою: 50 % (n=17) та 50 % (n=17). Серед хворих з порушенням релаксації відповідне співвідношення складало: 31,82 % (n=7) та 68,18 % (n=15). Плазмова концентрація галектину-3 при зазначених типах трансітрального кровотоку у носіїв алелі А була достовірно вищою в порівнянні з носіями генотипу GG (при нормальному типі ТМК: $15,54 \pm 0,53$ нг/мл проти $12,5 \pm 0,47$ нг/мл; при типі ТМК з порушенням релаксації $16,83 \pm 1,17$ нг/мл проти $13,6 \pm 0,51$ нг/мл). Псевдонормальний тип ТМК виявлено тільки у 6 хворих, носіїв алелі А, у яких плазмова концентрація галектину-3 складала $20,45 \pm 1,57$ нг/мл (рис. 5.4).



Примітка. * Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні носіїв алелі А з носіями генотипу GG.

Рис. 5.4. Рівень галектину-3 у плазмі крові у хворих на ГХ II стадії при різних типах ТМК, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл).

У хворих на ГХ з ХСН нормальний тип ТМК не виявлено. Співвідношення між носіями генотипу GG та носіями алелі А при типі ТМК з порушенням релаксації складало 51,85 % (n=14) та 48,15 % (n=13), а при псевдонормальному типі – 19,05 % (n=4) та 80,95 % (n=17). Плазмова концентрація галектину-3 при зазначених типах трансмітрального кровотоку у носіїв алелі А була достовірно вищою в порівнянні з носіями генотипу GG (при типі ТМК з порушенням релаксації – $27,25 \pm 1,21$ нг/мл проти $22,64 \pm 0,66$ нг/мл; при псевдонормальному типі ТМК – $39,49 \pm 1,18$ нг/мл проти $35,03 \pm 1,51$ нг/мл). Рестриктивний тип ТМК виявлено тільки у 3 хворих, носіїв алелі А, у яких плазмова концентрація галектину-3 складала $50,80 \pm 1,74$ нг/мл (рис. 5.5.).



Примітка. * Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні носіїв алелі А з носіями генотипу GG.

Рис. 5.5. Рівень галектину-3 у плазмі крові у жінок хворих на ГХ з ХСН при різних типах ТМК, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273), (нг/мл)

У хворих зі зниженою скоротливою функцією лівого шлуночка (ФВ ЛШ 41 - 49 %) показники галектину-3 достовірно вищі ніж у хворих з ФВ ЛШ $\geq 50\%$. Також реєструються достовірно вищі показники галектину-3 в плазмі крові у носіїв алелі А в порівнянні з гомозиготами алелі G (табл. 5.16).

Таблиця 5.16

Плазмова концентрація галектину-3 у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ при різних значеннях ФВ ЛШ, (нг/мл)

Групи	ФВ $\geq 50\%$	ФВ 41% - 49%	p
1. Хворі на ГХ з ХСН без урахування генотипу (n= 51)	25,52 \pm 1,00 (n=22)	37,02 \pm 1,64 (n=29)	p<0,001
2. Хворі на ГХ з ХСН носії генотипу GG (n= 18)	23,78 \pm 1,23 (n=12)	28,60 \pm 3,12 (n=6)	p<0,05
3. Хворі на ГХ з ХСН носії алелі А (n= 33)	27,61 \pm 1,42 (n=10)	39,22 \pm 1,64 (n=23)	p<0,001
p	p ₂₋₃ <0,05	p ₂₋₃ <0,001	

У всіх хворих на ГХ (100 %) розвинулась гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, іММЛШ перевищує показник $47 \text{ г/м}^{2,7}$. Носійство генотипу GG гена галектину-3 (rs2274273) є маркером обмежених змін у структурі міокарда в процесі перебігу ГХ, у той час як носійство алелі А асоціюється з більш вираженими процесами ремоделювання лівого шлуночка, гіршими структурно-функціональними показниками серця з достовірним зниженням його ФВ ($47,63 \pm 0,49\%$ проти $50,61 \pm 0,63\%$, $p < 0,03$). Відношення шансів ризику розвитку ХСН зі ФВ ЛШ $< 50\%$ у носіїв алелі становить OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$ $p = 0,0150$. Гірша ступінь ремоделювання лівого шлуночка зі зниженням його систолічної функції асоціюється з більш високими плазмовими рівнями галектину-3 та клінічними проявами хронічної серцевої недостатності.

Більшість хворих на ГХ II без ХСН незалежно від поліморфізму гена галектину-3 (rs2274273) не мали діастолічної дисфункції, вона виявлена у 45,16 % ($n=28$) жінок. В той час як діастолічна дисфункція зареєстрована у всіх хворих на ГХ з ХСН. Причому виявлена достовірна відмінність у ступені ДД у представників різних варіантів генотипу гена галектину-3, алель А асоціюється з більш вираженим порушенням діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ГХ з ХСН. Плазмова концентрація галектину-3 при зазначених типах трансмітрального кровотоку у носіїв алелі А була достовірно вищою в порівнянні з носіями генотипу GG:

Причому асоціація генотипу гена галектину-3 з його концентрацією в плазмі крові є закономірною реакцією на підвищення експресії галектину-3 в міокарді, що, на нашу думку, пов'язана з інтерстиціальним фіброзом міокарда. Отримані дані відносно асоціативних змін структурно-функціональних показників міокарда і плазмових рівнів галектину-3 при ГХ стали передумовою їх застосування в прогнозуванні розвитку ГЛШ і виникнення ХСН на тлі ГХ. Відповідні розрахунки представлено у розділі 6.

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:
Поліщук, Т.В. Жебель, В.М. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023; 27(2): 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2) [197].

РОЗДІЛ 6

ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ ГАЛЕКТИНУ-3 ЯК ОДИН З ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ ГЛШ ТА ХСН У ЖІНОК З ГХ

Фенотип – сукупність усіх ознак і властивостей організму, що формується внаслідок взаємодії генотипу з факторами зовнішнього середовища. Тому ідентичність одного чи кількох відомих алелів не завжди відповідає прогнозу, заснованому на фенотипі. Отже, будь який фенотип контролюється певними генами, невеликі відмінності у будові деяких з них, відомі як одиничні поліморфізми, можуть мати відношення до формування того чи іншого фенотипу, але прояв цих відмінностей залежить від способу життя. [40, 57]. Поліморфізм гена галектину-3, який контролює процеси фіброзу міокарда є однією з ланок розвитку ГХ та її ускладнення у вигляді ХСН.

6.1. Предиктори розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця при ГХ та ХСН на її тлі

Основним проявом ГХ є ураження серця з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка. В розділі 5 вказується, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) виявлена у всіх досліджуваних хворих. Причому встановлено, що ступінь структурно-функціональних змін серця, тяжкість діастолічної дисфункції, розвиток систолічної дисфункції асоціюються з поліморфізмом гена галектину-3, тобто мають генетичне підґрунтя. Крім того, виявлено, що на тяжкість захворювання впливають обтяжена спадковість по ГХ, вік та ІМТ хворих. За допомогою кореляційного аналізу за Спірменом виявлена залежність концентрації галектину-3 від структурно-функціональних показників міокарда.

Для визначення ролі спадковості, способу життя, показників біомаркерів в плазмі крові та гемодинамічних параметрів у розвитку ГЛШ і в подальшому ХСН на тлі ГХ було застосовано множинний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків з 95 % СІ довірчим інтервалом. Завдяки такому аналізу

в подальшому в процесі лікування захворювання можливо досліджувати лише ті показники, які відбивають клінічно значимі патологічні процеси. До спектру предикторів увійшли наступні показники: варіант генотипу гена галектину-3, рівень галектину-3 в плазмі крові, обтяжена спадковість по ГХ, початок, тривалість та ступінь захворювання, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, ІМТ, паління. Результати представлено на рис. 6.1. та 6.2.

Отримані результати умовно можна розділити на три підгрупи: перша – біомаркери стану міокарда, друга – структурно-функціональні показники міокарда і третя – антропометричні та біосоціальні показники (вік, обтяжена спадковість по ГХ, наявність ожиріння, шкідливі звички).

Встановлено, що з розвитком ГЛШ у хворих на ГХ асоціюються такі показники як ожиріння, обтяжена спадковість по ГХ, ступінь артеріальної гіпертензії, концентрація галектину-3 $\geq 11,35$ нг/мл в плазмі крові, наявність діастолічної дисфункції ЛШ. Причому найбільш вагомими показниками є ступінь артеріальної гіпертензії, діастолічна дисфункція ЛШ, концентрація галектину-3 в плазмі крові (рис. 6.1). З розвитком ХСН асоціюються такі показники як ожиріння, обтяжена спадковість по ГХ, початок захворювання на ГХ до 40 років, тривалість захворювання більше 10 років, артеріальна гіпертензія III ступеню, наявність діастолічної дисфункції ЛШ, систолічної дисфункції (ФВ ЛШ < 50), ексцентрична гіпертрофія ЛШ, неадекватна ММЛШ, розмір лівого передсердя > 40 мм, концентрація в плазмі крові галектину-3 $\geq 17,95$ нг/мл. Причому найбільш вагомими показниками є систолічна та діастолічна дисфункція, збільшення розмірів ЛП > 40 мм, концентрація в плазмі крові галектину-3 $\geq 17,95$ нг/мл, та обтяжена спадковість стосовно ГХ (рис 6.2).

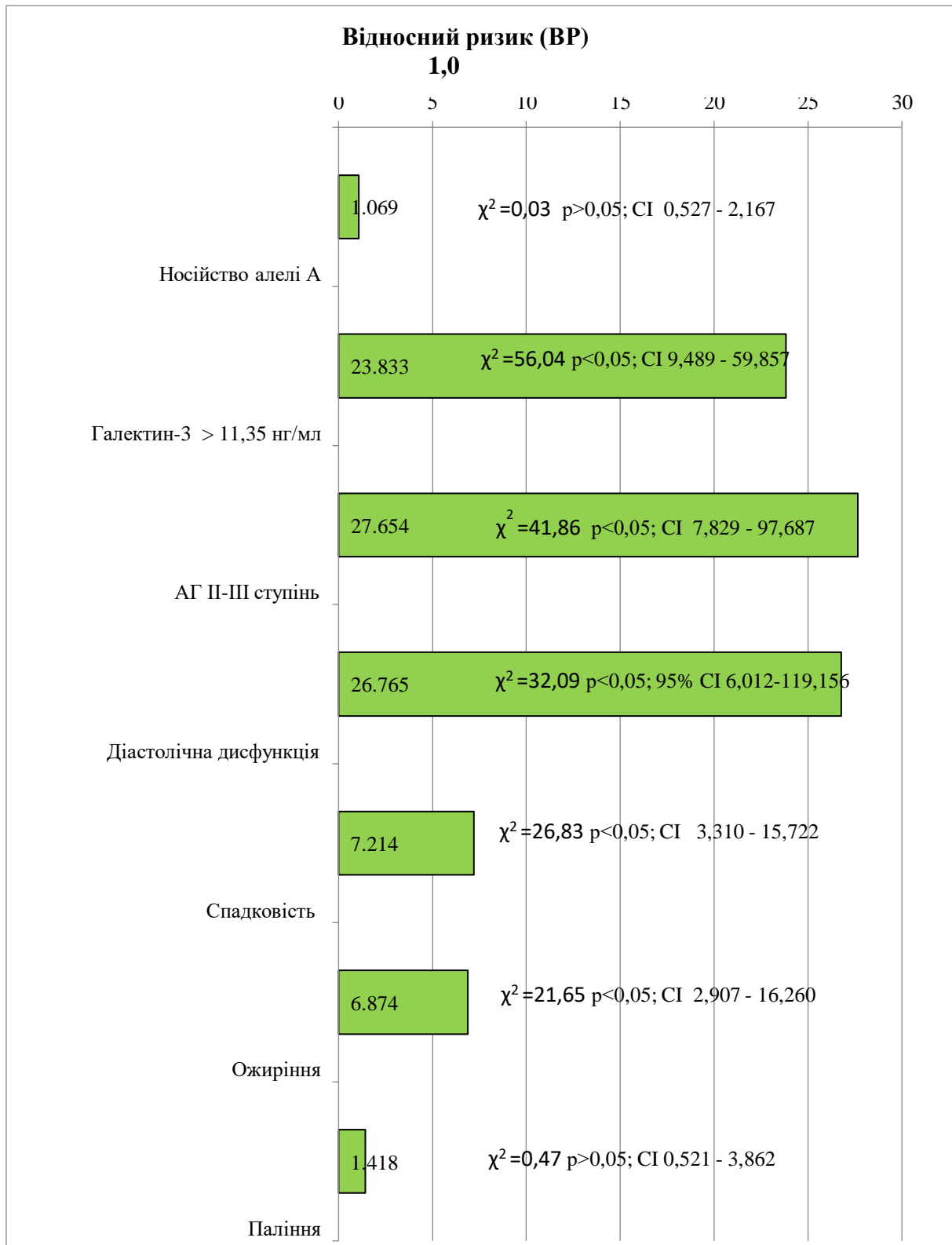


Рис. 6.1. Показники відносного ризику (ВР) розвитку ГЛШ у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону України (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 – підвищений ризик патології, ВР < 1 – негативна асоціація).

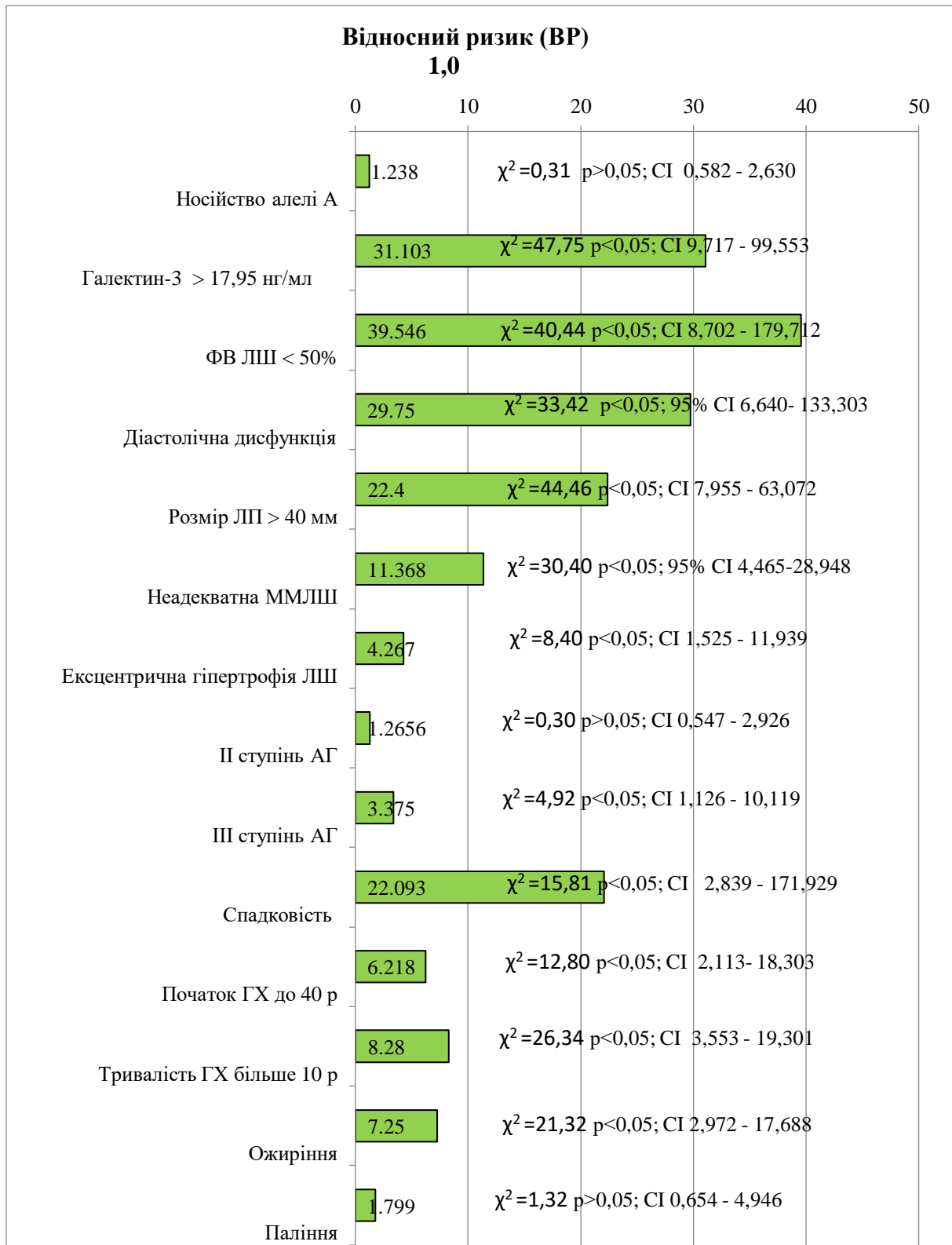


Рис. 6.2. Показники відносного ризику (ВР) розвитку ХСН у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону України (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 – підвищений ризик патології, ВР < 1 – негативна асоціація).

Результати даної статистичної методики вказують на предикторне значення плазмового рівня галектину-3 на розвиток ГЛШ та ХСН на тлі ГХ. Відсутність такого результату для носійства поліморфних варіантів генотипу GG чи алелі А гена галектину-3 стало приводом для застосування інших методів, які могли б поглибити та доповнити прогностичний алгоритм.

6.2. Прогностичне моделювання розвитку ХСН, що розвинулись на тлі ГХ

Проведено лінійний дискримінантний аналіз із створенням математичної моделі прогнозу розвитку ХСН на тлі ГХ з урахуванням носійства жінками поліморфних варіантів гена галектину-3 у вигляді системи класифікаційних рівнянь. Дискримінантний аналіз дозволив за характерними показниками віднести досліджуваних осіб до певної клінічної групи.

За результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків носійство генотипу GG або алелі А не ввійшло в перелік основних предикторів ризику розвитку ГЛШ чи ХСН, що виникли на тлі ГХ. Отже, в даній моделі у якості одного з предикторів був використаний факт носійства поліморфного варіанту гена галектину-3.

Для побудови математичної моделі відібрано параметри, які можуть у найбільшій мірі характеризувати патологічні процеси, що вивчаються. Відібрані показники були переведені в інтервальну шкалу.

В матрицю для дискримінантного аналізу ГХ та ХСН, що розвинулася на її тлі, були включені наступні інтервальні (кодові) показники: варіант генотипу гена галектину-3, концентрація галектину-3 в плазмі крові, обтяжена спадковість по ГХ, ІМТ, ступінь АГ, початок та тривалість захворювання, наявність діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ.

Використовуючи результати аналізу дискримінантної функції (d) були створені класифікаційні рівняння. Підставляючи в кожне рівняння значення кодів симптомів конкретної особи, можна розрахувати лінійні класифікаційні

функції (ЛКФ), після чого віднести досліджуваного до конкретної групи по найбільшому значенню.

Всі учасники дослідження були розділені на три клінічні групи:

1. Жінки без ознак серцево-судинної патології – при найбільшому значенні у рівнянні d_1
2. Хворі на ГХ без ознак ХСН – при найбільшому значенні у рівнянні d_2
3. Хворі на ГХ з ХСН – при найбільшому значенні у рівнянні d_3

$$d_1 = -36,7307 + 1,7266 \cdot x_6 + 19,6332 \cdot x_8 + 4,2601 \cdot x_2 - 14,9302 \cdot x_9 - 2,6467 \cdot x_7 + 12,8493 \cdot x_3 + 3,3180 \cdot x_1 + 5,9865 \cdot x_4 + 7,9385 \cdot x_5;$$

$$d_2 = -71,5149 + 10,7066 \cdot x_6 + 6,2313 \cdot x_8 + 13,1168 \cdot x_2 - 19,9652 \cdot x_9 + 5,3143 \cdot x_7 + 13,6121 \cdot x_3 + 1,2657 \cdot x_1 + 5,4920 \cdot x_4 + 8,2122 \cdot x_5;$$

$$d_3 = -87,4140 + 9,3025 \cdot x_6 + 7,1115 \cdot x_8 + 12,6621 \cdot x_2 - 7,0447 \cdot x_9 + 4,5655 \cdot x_7 + 16,9129 \cdot x_3 - 0,5034 \cdot x_1 + 8,1007 \cdot x_4 + 9,4538 \cdot x_5;$$

x_{1-9} – показники-предиктори розвитку ГХ та ХСН, які підставляються в рівняння, для цього всі числові дані було перетворено у інтервальні (рангові):

x_1 – варіант генотипу гена галектину-3 (1- носії генотипу GG, 2- носії алелі А);

x_2 – плазмовий рівень галектину-3 за розрахованим межевим рівнем для діагностики ХСН (1 - $<17,95$ нг/мл, 2 - $\geq 17,95$ нг/мл);

x_3 – спадковість по ГХ (1- немає, 2- є);

x_4 – ІМТ (1- ІМТ в межах 18,5-24,9, 2- ІМТ в межах 25-29,9, 3- ІМТ 30,0 і вище);

x_5 – ступінь АГ (1- оптимальний АТ, 2- нормальний АТ, 3- високий нормальний АТ, 4- I ступінь АГ, 5- II ступінь АГ, 6- III ступінь АГ);

x_6 – початок ГХ (0- ГХ немає, 1- після 40 років, 2- до 40 років);

x_7 – тривалість ГХ (0- ГХ немає, 1- до 10 років, 2- більше 10 років);

x_8 – діастолічна дисфункція (0 - немає, 1- ДД по типу порушення релаксації, 2- ДД по псевдонормальному типу, 3- ДД по рестриктивному типу)

x_9 – ФВ ЛШ (1- ФВ $\geq 50\%$, ФВ= 41-49 %)

Середні результати рівнянь наведені у Табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Значення рівнянь прогностичної моделі наявності ГХ та ХСН у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, з урахуванням поліморфізму гена галектину-3 (rs2274273)

Клінічні групи	d_1	d_1	d_1
1. Жінки без серцево-судинної патології (n=67)	31,96	19,55	29,83
2. Хворі на ГХ II ст. (n=62)	7,31	17,27	16,66
3. Хворі на ГХ з ХСН ПА (n=51)	1,05	51,21	86,75

Значення Willks' Lambda =0,0295019; $F=(20,336) = 81,01019$; $p=0,0001$, загальна точність методу 91,6667 % свідчать про достовірність моделі.

Чим вище значення коефіцієнта Willks' Lambda, тим більш бажана ця змінна в процедурі дискримінації. Часткова лямда характеризує поодинокий внесок відповідної змінної в роздільну силу моделі. Чим більше це значення, тим більший внесок цієї змінної у загальну дискримінацію.

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

6.3. Фенотипи гіпертонічної хвороби за даними кластерного аналізу

З метою більш повного врахування результатів обстеження для основної групи жінок (113 осіб: 62 жінки із ГХ II стадії та 51 жінки з ХСН) було проведено кластерний аналіз з урахуванням розбіжностей у клінічних групах, виділених під час множинного регресійного покрокового та дискримінантного аналізів. Виділені показники були ранжовані у вигляді кодів:

- плазмовий рівень галектину-3 за розрахованим межовим рівнем для діагностики ХСН (1 - $<17,95$ нг/мл, 2 - $\geq 17,95$ нг/мл);
- ступінь АГ (1 – I ступінь АГ, 2 – II ступінь АГ, 3 – III ступінь АГ);
- передньо-задній розмір лівого передсердя (1- $\leq 4,0$ см., 2 - $>4,0$ см);
- маса міокарда лівого шлуночка за формулою De Simone, (1- адекватна 2 – неадекватна);
- ФВ ЛШ (1- ФВ $\geq 50\%$, ФВ = 41-49 %)
- діастолічна дисфункція (0 - немає, 1- ДД по типу порушення релаксації, 2- ДД по псевдонормальному типу, 3- ДД по рестриктивному типу)
- тривалість ГХ (1- до 10 років, 2- більше 10 років).

Після стандартизації усіх показників кластеризацію проведено методом k-means із формуванням 2 фенотипових кластерів.

До фенотипу 1 (кластер 1) увійшло 57 жінок з них 6 осіб з неускладненою ГХ та 51 особа з ХСН, що розвинулась на тлі ГХ. До фенотипу 2 (кластер 2) увійшло 56 осіб з неускладненою ГХ. Кількісний склад у кластерах відповідає існуючим сформованим групам: 62 особи з ГХ II стадії та 51 жінка з ГХ, що ускладнилася ХСН. Дисперсійний аналіз запропонованих параметрів показав високу достовірність їх відмінностей за критерієм Фішера ($p < 0,01$), що свідчить про ефективність проведеного аналізу та доречність його використання в практичних цілях.

Графік параметрів виділених кластерів представлено на рис. 6.3.

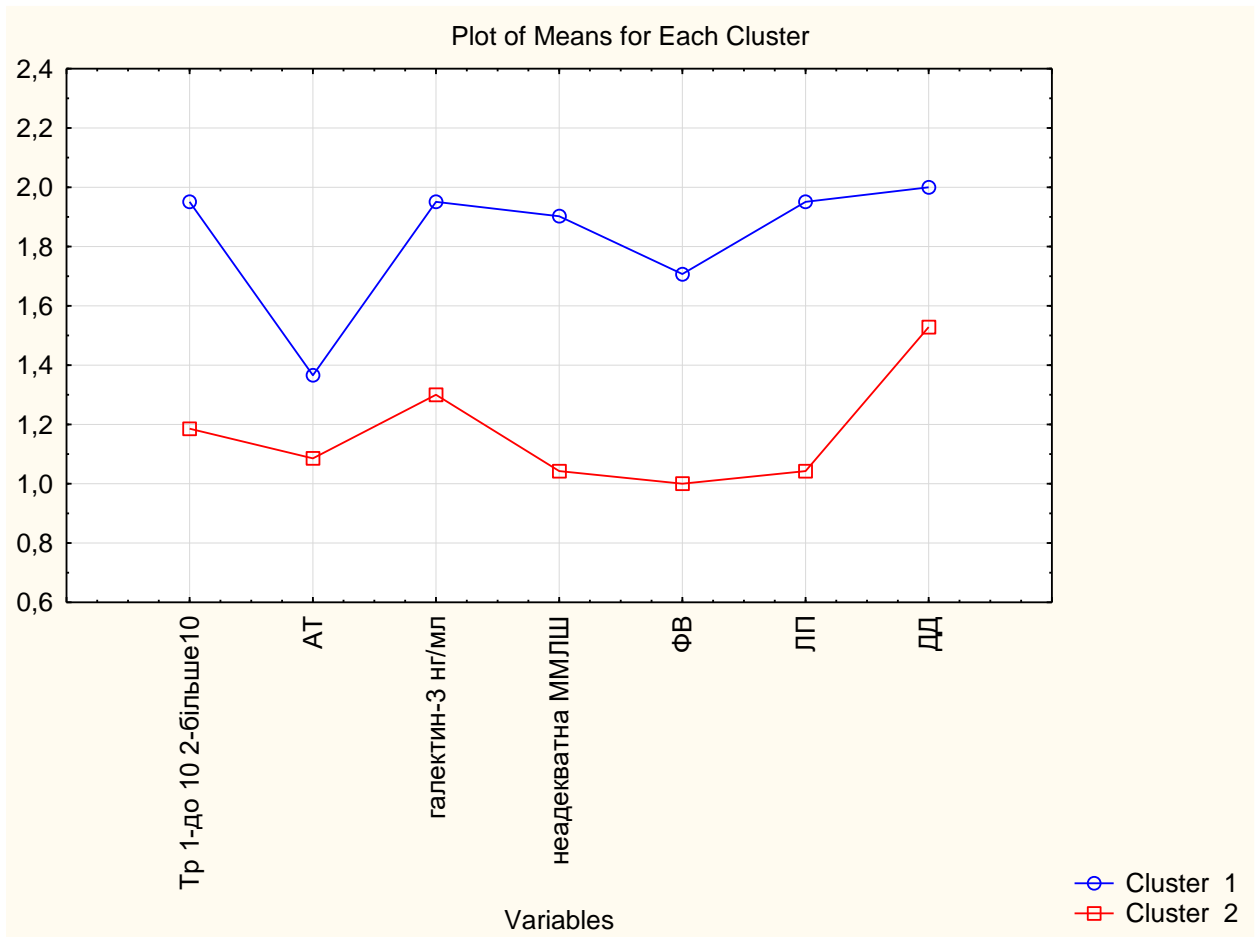


Рис. 6.3. Значення параметрів виділених кластерів.

Враховуючи отримані дані, наступним кроком стало визначення відсоткових співвідношень зазначених показників в кожному з кластерів (табл.6.2).

Таблиця 6.2

Відсоткове співвідношення показників в кожному з кластерів

Показники	Коди	Кластер 1 n=57	Кластер 2 n=56	χ^2	p
Галектин-3 за межовим рівнем	<17,95 нг/мл	3,85 % n=2	89,29 % n=50	85,67%	0,0001
	≥17,95нг/мл	96,49% n=55	10,71 % n=6		
Ступінь АГ	I	31,58 % n=18	44,64% n=25	7,08%	0,0291
	II	40,35 % n=23	46,43 % n=26		
	III	28,07 % n=16	8,93 % n=5		

Тривалість ГХ	до 10 років	26,32 % n=15	83,93 % n=47	37,86%	0,0001
	більше 10 років	73,68 % n=42	16,07 % n=9		
МЛШ	адекватна	33,33 % n=19	96,43 % n=54	49,18%	0,0001
	неадекватна	66,67 % n=38	3,57 % n=2		
ЛП	≤4.0 см	26,32 % n=15	100 % n=56	61,95%	0,0001
	>4.0 см	73,68 % n=42	0 %		
Діастолічна дисфункція	немає	0 %	60,71 % n=34	45,93%	0,0001
	порушення релаксації	47,37 % n=27	44,90 % n=22		
	псевдонормальний тип	47,37 % n=27	0 %		
	рестриктивний тип	5,26 % n=3	0%		
ФВ ЛШ	≥50%,	49,12 % n=28	100 % n=56	35,47%	0,0001
	<50%,	50,88 % n=29	0 %		

За допомогою кластерного портрета (рис. 6.3, табл. 6.2.) можна визначити, що до 1-го кластеру відносяться жінки з більшою тривалістю захворювання, з вищим ступенем АГ, більшими розмірами ЛП, неадекватною МЛШ, нижчою ФВ ЛШ, більш вираженою ДД, вищою плазмовою концентрацією галектину-3, тобто даний фенотип може вказувати про несприятливий перебіг ГХ. Варто відмітити, що найбільшу розбіжність між кластерами було зафіксовано щодо плазмового рівня галектину-3, розмірів лівого передсердя та наявності неадекватної маси лівого шлуночка, що в даному випадку робить їх ключовими параметрами використаної моделі фенотипування.

Під час вивчення частоти розподілу поліморфних варіантів гена галектину-3 в даних кластерах визначено, що у несприятливому кластері 1

достовірно частіше зустрічаються носії алелі А гена галектину-3, в той час як у кластері 2 з більш сприятливим перебігом хвороби носії генотипу GG та носії алелі А зустрічаються майже з однаковою частотою (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Частотний розподіл поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) у досліджуваних кластерах, (%)

	Носії генотипу GG	Носії алелі А	p
Кластер 1 (n=57)	31,58 % (n=18)	68,42 % (n=39)	p<0,0001
Кластер 2 (n=56)	42,86 % (n=24)	57,14 % (n=32)	p>0,05
p	p>0,05	p>0,05	
χ^2 , p	$\chi^2=1,54$; p=0,2148		

Отже, алель А гена галектину-3 (rs2274273) асоціюється з більш тяжким перебігом ГХ з розвитком ГЛШ, а в подальшому виникненні ХСН.

За допомогою статистичного методу із застосуванням множинного регресійного покрокового аналізу пропорційних ризиків з 95 % СІ довірчим інтервалом встановлено, що найбільш вагомими показниками, які асоціюються з розвитком ГЛШ у хворих на ГХ є діастолічна дисфункція, концентрація галектину-3 в плазмі крові $\geq 11,35$ нг/мл; а з розвитком ХСН на тлі ГХ є систолічна та діастолічна дисфункція, збільшення розмірів ЛП > 40 мм, концентрація в плазмі крові галектину-3 $\geq 17,95$ нг/мл та обтяжена спадковість стосовно ГХ.

Проведений лінійний дискримінантний аналіз із створенням математичної моделі прогнозу розвитку ХСН на тлі ГХ з урахуванням носійства жінками поліморфних варіантів гена галектину-3 на основі загальноклінічних даних, структурно-функціональних показників міокарда дає

можливість виявити достовірно патогномонічні ознаки критичного ураження серця і передбачити більш тяжкий перебіг хвороби.

За допомогою кластерного аналізу виявлено, що більш тяжкий перебіг ГХ з розвитком ГЛШ, а в подальшому виникненям ХСН асоціюється з носійством алелі А гена галектину-3 (rs2274273)

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Поліщук, Т.В. Жебель, В.М. Поліморфізм кодуючого гена LGALS-3, rs2274273 як ендогенний фактор прогностичної ефективності плазмової концентрації галектину-3 відносно ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у жінок. Буковинський медичний вісник. 2023; 27,3 (107): 93-99. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16 [198]
2. Поліщук Т.В., Старжинська О.Л., Франчук С.В. Матохнюк М.О. Антонюк Я.О., Сакович О.О., Жебель В.М., Поліморфізм гена галектину-3 LGALS3 (rs2274273) як фактор прогнозу розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок з гіпертонічною хворобою. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів. м. Київ, 2023 вересень 19—22 вересня; Київ, 2023 р., С.132-133

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Високий рівень розповсюдженості гіпертонічної хвороби в світі, особливо серед популяції літніх людей, з великим відсотком ускладнень та летальних випадків, робить її однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Основним проявом структурно-функціональної перебудови серця при гіпертонічній хворобі є гіпертрофія міокарда, яка в подальшому приводить до хронічної серцевої недостатності. Але клінічні прояви цих ускладнень мають значну варіабельність в окремих індивідумів з приблизно однаковим рівнем артеріального тиску. Можна припустити, що механізм їх розвитку визначається на генетичному рівні. Тому пошук генетичної основи змін структурно-функціонального стану серця у хворих з різною важкістю ГХ наразі представляється перспективним підходом.

В останні роки все більший інтерес викликає проблема статевих відмінностей у розвитку та перебігу кардіальної патології, в тому числі гіпертонічної хвороби. Зокрема, більше уваги стали приділяти менопаузальному стану як особливому чиннику, що сприяє виникненню ГХ. За даними українського популяційного дослідження, з настанням менопаузи поширеність ГХ зростає вдвічі порівняно з жінками репродуктивного віку [190].

Існують певні особливості клінічного перебігу, динаміки та прогнозу ССЗ, зумовлені статтю. Так, підвищений АТ, порушення обміну глюкози та високий рівень тригліцеридів надають більш виражений вплив на серцево-судинний ризик у жінок, порівняно з чоловіками [51, 99]. ГХ у жінок достовірно частіше має кризовий перебіг, хоча ускладнення перебігу хвороби пов'язані із кардіоваскулярними катастрофами відбуваються рідше, ніж у чоловіків [55, 186]. У більшого відсотка жінок із ГХ фіксується супутнє ожиріння, в той час як у осіб чоловічої статі серед супутніх станів переважають гіперурікемія та патологія шлунково-кишкового тракту [180]. В цілому, маніфестація ССЗ у жінок відбувається приблизно на 10 років пізніше,

порівняно з чоловіками, що також обумовлює різницю в клінічному перебігу захворювань [102].

Найсучаснішим біомаркером формування гіпертрофії лівого шлуночка серця (ГЛШ) та розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) на тлі хронічного підвищення артеріального тиску є галектин-3. Він відіграє центральну роль в прогресуванні позаклітинного ремоделювання та накопиченні екстрацелюлярного матриксу, що сприяє фіброзу та порушенню глобальної контрактильної та релаксаційної здатності міокарда [12, 101, 129, 135, 187]. Плазмовий рівень галектину-3 є біомаркером фіброзу міокарда. З іншого боку, виявлена залежність його плазмової концентрації від успадкування певного варіанту гена, що кодує швидкість його експресії. Під час дослідження асоціації всього генома (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927 – чоловіків, 1849 – жінок) R.A. de Voer та спів. [13] вперше виявили, що ген галектину-3 в локусі rs2274273 пов'язаний з циркулюючими рівнями білка галектину-3.

Проведене дослідження ставило за мету покращити ранню діагностику гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ базуючись на показник плазмового рівня галектину-3 при носійстві поліморфних варіантів кодуючого гена LGALS-3 (rs2274273).

У жінок, мешканок Подільського регіону України, подібних досліджень раніше не проводилось, хоча відповідні дані можуть сприяти прогнозуванню як ГЛШ при ГХ, так і розвитку ХСН.

Для досягнення мети дослідження обстежено 180 жінок постменопаузального віку, (середній вік $57,43 \pm 0,43$), мешканок Подільського регіону України, які проживали на даній території у третьому поколінні. До контрольної групи увійшло 67 жінок, які при обстеженні не мали ознак серцево-судинної патології та гіпертрофії міокарда за інших причин. До основної групи увійшло 113 жінок, яким був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби, з них 62 особи, (середній вік $57,34 \pm 0,62$), хворіли на

гіпертонічну хворобу без серцевої недостатності (ГХ II), 51 особа, (середній вік $58,51 \pm 0,45$), хворіла на гіпертонічну хворобу, що ускладнилась ХСН ІІА стадії (за класифікацією АКУ/ВАФСН, 2017) із функціональним класом (ФК) не вище II-III за NYHA, що відповідає С-стадії за рекомендаціями АНА/ACC/HFSA, 2022 [58]. Діагноз гіпертонічної хвороби та її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з серцевої недостатності [171], Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) [35], Європейського товариства гіпертонії (ESH, 2023) [23] та Американських товариств кардіологів (АНА/ACC/HFSA, 2022) [58] на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, враховуючи плазмовий рівень МНП.

Залучення жінок у дослідження відбувалося після згоди взяти у ньому участь у відповідності з критеріями включення / виключення. Протокол дослідження схвалений комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП “ВОКСДРЗН ВОР”, нині КНП “ВОКМРЦВВРЗН ВОР” з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [59].

Для визначення ролі успадкування різних поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) на формування певних фенотипових проявів при ГХ та ХСН було проведено аналіз розподілу цих варіантів у загальній популяції та серед жінок хворих на ГХ. Частота розподілу генотипів та алелей гена галектину-3 (rs2274273) відповідала рівновазі Хайді-Вайнберга. Виявлено, що у жінок без серцево-судинної патології переважає генотип GA гена галектину-3 (rs2274273), хоча достовірної різниці між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG не відмічається: 49,25 % (n=33) та 40,30 % (n=27) відповідно. Найбільш рідкісним варіантом є генотип AA, який виявлено у 10,45 % (n=7) осіб. У зв'язку з відносно малою чисельністю носіїв генотипу AA для проведення подальшого аналізу було вирішено об'єднати гетерозигот

GA гена галектину-3 та гомозигот AA в спільну групу – носіїв алелі А (GA+AA). Виявили наступний розподіл: GG – 40,30 % (n=27); носії алелі А – 59,70 % (n=40).

Схожі результати отримали Yuhui Zhang та співав. [155] при проведенні генотипування поліморфізмів гена LGALS3 (rs2274273) серед 363 здорових осіб китайської популяції із Північної Хані: генотип GG 63,71 %, (n=230), генотип AG - 31,86 % (n=115), генотип AA (4,43 %, n=16). При об'єднанні носіїв алелі А виявлений наступний розподіл GG – 63,71 % (n=230); AA+AG – 36,29 % (n=131). Ана Djordjevic та співав. [32] серед 167 осіб сербської національності виявила наступний розподіл генотипів гена галектину-3 (rs2274273): GG – 37,95 % (n=63); GA – 50,00 % (n=84); AA – 12,05 % (n=20).

При порівнянні розподілу частот поліморфних варіантів гена галектину-3 (rs2274273) серед жінок без ознак серцево-судинної патології та жінок хворих на ГХ з ГЛШ як без ХСН, так і ускладнену ХСН, достовірної різниці у їх співвідношенні не виявлено. Відношення шансів не виявило асоціації ризику розвитку ГЛШ на тлі гіпертонічної хвороби у разі носійства певного генотипу гена галектину-3 (rs2274273): OR =0,88; 95 % CI 0,47 - 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; p=0,86 (Розрахунок проводили за допомогою MedCalc Software Ltd., https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Також поліморфізм гена галектину-3 не асоціюється з обтяженою спадковістю стосовно ГХ: OR 2,3016; 95 % CI 0,7634 - 6,9391; z statistic 1,481; $\chi^2 =2,24$; p=0,1347)

За даними Ана Djordjevic та співав. [31, 34] не було встановлено асоціації гена галектину-3 (rs2274273) з ризиком розвитку прогресуючого атеросклерозу сонних артерії і його ускладнень при дослідженні 785 жителів Сербії чоловічої та жіночої статі, серед яких 485 мали вказане захворювання.

Ремоделювання та гіпертрофія лівого шлуночка є основним проявом ураження серця при ГХ. Ремоделювання серця включає комплекс змін розмірів і форми порожнин, структури, біохімічних та функціональних

властивостей міокарда під впливом різних чинників, в тому числі підвищеного АТ [184, 185]. Вважається, що гіпертрофія міокарда має адаптивний характер при пропорційному збільшенні кардіоміоцитів і екстрацелюлярного матриксу. Однак, при наростанні фіброзу порушується метаболізм і функція міокарда, розвивається ХСН. Відомо, що рівень серцево-судинної смертності у хворих на ГХ з наявністю ГЛШ в кілька разів вище в порівнянні з особами без ознак ГЛШ [181, 186].

Проведено аналіз структурно-функціональних показників міокарда у жінок післяменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, без ознак серцево-судинної патології та у хворих на ГХ різних стадій при поліморфізмі гена галектину-3 (rs2274273). Виявлено, що у осіб контрольної групи показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки знаходяться в межах загальновизнаних норм і не відрізняються у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3.

У всіх жінок хворих на ГХ виявлена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, іММЛШ перевищував показник $47 \text{ г/м}^{2,7}$. При обстеженні іншими дослідниками чоловіків, мешканців Подільського регіону України, також у всіх хворих на ГХ виявлена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, іММЛШ перевищував показник $50 \text{ г/м}^{2,7}$ [98, 123].

У жінок хворих на ГХ II стадії показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки достовірно вищі ніж у осіб контрольної групи незалежно від носійства варіанту гена галектину-3 ($p < 0,05$). Причому всі структурно-функціональні показники серця достовірно вищі у носіїв алелі А гена галектину-3 (rs2274273) порівняно з гомозиготами алелі G ($p < 0,05$). Наприклад, іММЛШ відповідно дорівнює: $69,36 \pm 1,37 \text{ г/м}^{2,7}$ проти $58,78 \pm 1,55 \text{ г/м}^{2,7}$, $p < 0,001$. В той час як, середні показники ФВ ЛШ достовірно нижчі у носіїв алелі А в порівнянні з носіями генотипу GG і відповідно дорівнюють: $57,13 \pm 0,75$ та $64,05 \pm 1,17$, $p < 0,001$.

У жінок з ХСН на тлі ГХ показники системної гемодинаміки достовірно вищі в порівнянні як з контрольною групою, так і з хворими на ГХ

II стадії незалежно від носійства варіанту гена галектину-3 (rs2274273) ($p < 0,05$). Причому найвищими ці показники були у носіїв алелі А та достовірно відрізнялися від носіїв GG генотипу ($p < 0,05$). Так, показник іММЛШ достовірно вищий у носіїв алелі А ніж у GG гомозигот відповідно: $81,75 \pm 1,56 \text{ г/м}^{2,7}$ проти $75,02 \pm 3,51 \text{ г/м}^{2,7}$, $p < 0,005$. А показник ФВ ЛШ достовірно нижчий у носіїв алелі А в порівнянні з носіями генотипу GG відповідно: $47,63 \pm 0,49$ та $50,61 \pm 0,63$, $p < 0,03$.

При ГХ, що ускладнилась ХСН, виявлено, що серед хворих з помірним зниженням ФВ ЛШ (41 % - 49 %) 79,31 % ($n=23$) є носії алелі А, і тільки 20,69 % ($n=6$) – носії GG генотипу ($p < 0,001$). В той час як, серед хворих з $\text{ФВ} \geq 50\%$ носії генотипу GG та носії алелі А зустрічаються майже з однаковою частотою: 54,55 % ($n=12$) проти 45,45 % ($n=10$) ($p > 0,05$). Відношення шансів ризику розвитку ХСН з $\text{ФВ ЛШ} < 50\%$ на тлі ГХ у носіїв алелі А гена галектину-3 становить: OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$, при розрахунку за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Отже, носійство різних поліморфних варіантів гена галектину-3 не впливає на ризик розвитку ГЛШ при ГХ, але якщо хвороба виникає, у носіїв алелі А спостерігається більш тяжкий її перебіг з більш вираженими процесами ремоделювання лівого шлуночка, з достовірним зниженням його ФВ.

Подібні результати отримали Yuhui Zhang та співав. [155] під час вивчення впливу поліморфізму гена LGALS3 на сприйнятливість і прогноз дилатаційної кардіоміопатії в популяції північно-ханських китайців. Генотип AA гена галектину-3 (rs2274273) був пов'язаний з нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (рецесивна модель, $p=0,018$; адитивна модель, $p=0,039$). Ана Djordjevic з співав. [32, 33] у хворих з неадаптивним ремоделюванням лівого шлуночка (LVR), що розвинулось протягом 6 місяців після інфаркту міокарда виявили, що у носіїв рідкісних варіантів rs2274273T, rs17128183 гена LGALS-3 виявляються збільшення розмірів ЛШ (діаметр $p=0,037$ і об'єм $p=0,034$), порушення систолічної функції ЛШ.

Особливості перебігу захворювання визначаються не тільки підвищеним артеріальним тиском, але й характером гіпертрофії.

Встановлено, що у жінок хворих на ГХ концентрична гіпертрофія ЛШ шлуночка переважає над ексцентричною: при ГХ II стадії 90,32 % (n=56) проти 9,68 % (n=6) хворих, при ГХ з ХСН 68,63 %, (n=37) проти 31,37 %, (n=14) відповідно, $\chi^2=8,40$; $p=0,01$. Серед осіб з ексцентричною гіпертрофією 93,75 % (n=15) жінок мали ФВ ЛШ від 41 % до 49 % і тільки 6,25 % (n=1) – ФВ ЛШ $\geq 50\%$, $\chi^2=12,93$; $p=0,001$. Але достовірної різниці у відсотках концентричної та ексцентричної гіпертрофії у носіїв обох генотипів гена галектину-3 (rs2274273) хворих на ГХ як без ХСН, так і з ХСН, виявлено не було. Отже, поліморфізм гена галектину-3 асоціюється зі змінами морфофункціональних показників міокарда лівого шлуночка, але не впливає на формування певного типу гіпертрофії міокарда, яка розвивається у жінок хворих на ГХ різних стадій.

Подібні співвідношення наявності концентричної та ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків з ГХ отримали В.О. Ружанська [199]: при ГХ II стадії 70,97 % (n=44) проти 29,03 % (n=18), при ГХ з ХСН 69,35 %, (n=43) проти 30,65 %, (n=19) відповідно, $p<0,05$; та М.О. Матахнюк з співав. [189]: при ГХ II стадії 76 % (n=38) проти 24 % (n=12) хворих, при ГХ з ХСН 68 %, (n=34) проти 32 %, (n=16) відповідно, $p<0,05$. Отже, відсоток типів гіпертрофії достовірно не відрізняється у жінок та чоловіків.

Концентрична ГЛШ, супроводжуючись переважно порушенням діастолічної функції ЛШ, асоціюється з несприятливим віддаленим прогнозом розвитку СН зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Для ексцентричної ГЛШ здебільшого характерний розвиток систолічної дисфункції лівих відділів серця [203].

Патологічні показники діастолічної функції ЛШ вважають найбільш ранніми ознаками захворювання, що передують розгорнутій клінічній картині серцевої недостатності. Тому доцільно у хворих на ГХ якомога раніше їх

виявляти для проведення своєчасного лікування з метою уповільнення розвитку хронічної серцевої недостатності [115, 185].

Ступінь діастолічної дисфункції визначали за алгоритмом оновлених рекомендацій Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації [104]. У хворих на ГХ II діастолічна дисфункція виявлялась у 45,16 % (n=28), з них у 78,57 % (n=22) осіб відмічався I ступінь діастолічної дисфункції, який проявляється порушенням релаксації; у 21,43 % (n=6) хворих – II ступінь діастолічної дисфункції, тобто псевдонормальний тип ТМК. III ступінь діастолічної дисфункції, тобто рестриктивний тип ТМК, не зареєстрований.

Проведено порівняння ступенів діастолічної дисфункції у жінок, хворих на ГХ II з чоловіками, хворими на ГХ II, згідно даних отриманих іншими дослідниками. За даними М. О Матахнюк з співав. [188] серед чоловіків хворих на ГХ II ДД виявлялась у 34 % (n=17), з них у 88,24 % (n=15) осіб – I ступінь ДД, у 11,76 % (n=2) – II ступінь ДД, III ступінь ДД – не реєструвався. За даними В.О. Ружанської з співав. [124, 199] серед чоловіків хворих на ГХ II ДД виявлялась у 32,26 % (n=20), з них у 85 % (n=17) осіб – I ступінь, у 15 % (n=3) – II ступінь, III ступінь ДД не виявлений. Отже, відсотковий розподіл наявності та ступенів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на ГХ II жіночої статі трохи більший ніж чоловічої.

Виявлена залежність наявності та ступеню діастолічної дисфункції від поліморфізму гена галектину-3 (rs2274273). Більшість хворих на ГХ II носії генотипу GG (70,83 %, n=17) не мали діастолічної дисфункції, у 29,17 % (n=7) осіб реєструвався I ступінь діастолічної дисфункції. Псевдонормальний і рестриктивний типи ТМК у цієї групи осіб не виявлені. В той час як у носіїв алелі А відсутність та наявність діастолічної дисфункції зустрічалась майже з однаковою частотою: 44,74 % (n=17) та 55,26 % (n=21). Серед хворих з діастолічною дисфункцією також переважав тип ТМК пов'язаний з порушенням релаксації – 71,43 % (n = 15), а у 28,57 % (n = 6) виявлений псевдонормальний тип ТМК.

У хворих з ГХ, ускладнену ХСН ІА стадії діастолічна дисфункція виявлена у всіх досліджуваних хворих (100 %): порушення релаксації – у 52,94 % (n=27) хворих, псевдонормальний тип ТМК – у 41,18 % (n=21) жінок, рестриктивний тип – у 5,88 % (n=3). Причому у 95,45 % (n = 21) хворих із ФВ ЛШ $\geq 50\%$ виявлено тип ТМК з порушенням релаксації, у 4,55 % (n = 1) – псевдонормальний тип ТМК, рестриктивний тип ТМК – відсутній. У жінок із ФВ ЛШ 41 -49 % виявлені достовірно гірші показники діастолічної функції: порушення релаксації реєструвалося рідше, у 20,69 % (n = 6), достовірно частіше виявлений ІІ ступінь діастолічної дисфункції ЛШ, тобто псевдонормальний тип ТМК – 68,97 % (n = 20), у 10,34 % (n = 3) реєструвався рестриктивний тип.

За даними М.О. Матахнюк з співав. [188, 189] у чоловіків з ГХ, ускладнену ХСН ІА стадії діастолічна дисфункція виявлена у всіх досліджуваних хворих (100 %): порушення релаксації – у 24 % (n=12) хворих, псевдонормальний тип ТМК – у 66 % (n=33), рестриктивний тип – у 10 % (n=5). За даними В.О. Ружанської [199] у чоловіків з ГХ, ускладнену ХСН ІА стадії діастолічна дисфункція також виявлена у всіх досліджуваних хворих (100%), переважав псевдонормальний тип ТМК – у 58,06 % (n=36) чоловіків, рестриктивний тип виявлений у 8,06 % (n=5) осіб. Всі хворі мали ФВ ЛШ $< 50\%$. Отже, хворі чоловіки мали більш тяжкий перебіг захворювання. Порушення діастолічної функції по псевдонормальному та рестриктивному типам автор пояснює більш вираженими порушеннями процесів наповнення та розслаблення ЛШ в зв'язку з зростанням жорсткості та зменшенням податливості міокарда ЛШ.

Ступінь порушення діастолічної функції серця при ГХ з ХСН у жінок також асоціюється з поліморфізмом гена галектину-3. У носіїв генотипу GG переважав тип ТМК, пов'язаний з порушенням релаксації 77,78 % (n = 14), і тільки у 22,22 % (n = 4) осіб виявили псевдонормальний тип ТМК. Рестриктивний тип не зустрічався. Причому у всіх хворих носіїв генотипу GG

з псевдонормальним типом ТМК виявили помірно знижену ФВ ЛШ (41 - 49 %). У носіїв алелі А виявлено наступне співвідношення між типом ТМК з порушенням релаксації та псевдонормальним типом: 39,39% (n = 13) та 51,52% (n = 17). Частка рестриктивного типу була найменшою – 9,09% (n = 3).

Отримані результати відображають закономірні зміни у стані діастолічної функції серця у хворих в процесі розвитку хронічної серцевої недостатності. У відповідь на збільшення навантаження при АГ міокард гіпертрофується, збільшується об'єм тканини за рахунок збільшення об'єму кардіоміоцитів та міжклітинних структур, тобто фіброзу. Патологічне ремоделювання серця призводить до розвитку його діастолічної дисфункції. По мірі збільшення тяжкості ГХ поглиблюються і патологічні зміни структури та функції міокарда у вигляді розвитку більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, формування ексцентричного типу гіпертрофії, розвитку вищих ступенів діастолічної дисфункції ЛШ. Найбільше гемодинамічне перевантаження при діастолічній дисфункції припадає на ЛП. До систолічного перевантаження тиском додається діастолічне перевантаження об'ємом, а в подальшому дилатація ЛШ призводить до систолічної дисфункції [169].

Відомо що фіброз міокарда стимулюється саме галектином-3, який є одним із визнаних біомаркерів ХСН. Концентрація галектину-3 в плазмі крові залежить від ступеня фіброзу міокарда, типу ремоделювання серця та ступеня порушення його діастолічної і систолічної функцій [56, 133, 135, 166].

Виявлено, що середній рівень галектину-3 в плазмі крові у жінок без серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, становить $6,68 \pm 0,30$ нг/мл, що відповідає референтним значенням [84, 156, 164, 173, 187]. Він достовірно не відрізняється від такого у чоловіків, так, за даними В.О. Ружанської з співав. [200], плазмовий рівень галектину-3 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, середній вік $50,14 \pm 0,99$ років, без ознак серцево-судинної патології складав $7,03 \pm 0,12$ нг/мл.

Концентрація галектину-3 в плазмі крові при ГХ II стадії була достовірно вищою ніж в контрольній групі ($15,27 \pm 0,46$ нг/мл, $p < 0,0001$), а при ХСН достовірно вищою ніж при неускладненому перебігу хвороби ($32,06 \pm 1,30$ нг/мл, $p < 0,0001$). Причому найвищі показники плазмових рівнів галектину-3 виявлено у хворих зі зниженою ФВ ЛШ: ФВ ≥ 50 % – $25,52 \pm 1,00$ нг/мл; ФВ 41 – 49 % – $37,02 \pm 1,64$ нг/мл.

Крім того, концентрація біомаркерів залежить від кодуєчих генів. Вченими було встановлено залежність плазмового рівня МНП від поліморфізму гена МНП, для носіїв алелі С був характерний більш високий плазмовий рівень МНП, в той час як генотип Т381Т асоціювався з меншим рівнем пептиду в плазмі крові [162, 193, 207]. Але вплив поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) на плазмову концентрацію галектину-3 у жінок, хворих на ГХ раніше не досліджувався.

В проведеному дослідженні концентрації галектину-3 в плазмі крові у жінок без ознак серцево-судинної патології достовірно не відрізнялися у носіїв різних поліморфних варіантів генотипу гена галектину-3 (rs2274273): носії генотипу GG – $5,30 \pm 0,33$ нг/мл, носії алелі А – $7,62 \pm 0,40$, ($p > 0,05$).

Але у хворих на ГХ виявлено, що цей показник у носіїв алелі А має достовірно вищі значення в плазмі крові, ніж у носіїв генотипу GG: ГХ без ХСН – $16,82 \pm 0,54$ нг/мл проти $12,82 \pm 0,54$ нг/мл ($p < 0,01$); ГХ з ХСН – $35,70 \pm 1,53$ нг/мл проти $25,39 \pm 1,38$ нг/мл ($p < 0,001$).

Результати метааналізу 6440 пацієнтів із 12 досліджень показали, що високий рівень галектину-3 у сироватці пов'язаний з вищим ризиком смертності у хворих з ХСН (OR 1.13; 95% CI, 1.02-1.25, $p < 0,05$) [25]. За даними проспективного когортного дослідження Adriano Nunes Kochi з співав. [81], яке включало 148 пацієнтів з СН без ішемічної хвороби серця, провісниками смерті від усіх причин є плазмовий рівень галектину-3 $> 22,5$ нг/мл (OR: 3,69, $p = 0,001$). В залежності від концентрації галектину-3 Radu I. Lala з співав. [84] виділяли три категорії ризику кардіоваскулярної смертності: $< 17,8$ нг/мл (низький ризик), $17,9$ - $25,9$ нг/мл (середній ризик) та $> 25,9$ нг/мл (високий

ризик). Враховуючи дану залежність, встановлено, що серед хворих на ГХ з ХСН гомозиготи алелі G мають середній ризик кардіоваскулярної смерті (середній рівень галектину-3 складає $25,39 \pm 1,38$ нг/мл), а носії алелі A – високий ризик (середній рівень галектину-3 складає $35,70 \pm 1,53$ нг/мл).

Деяка невідповідність між плазмовою концентрацією галектину-3 та систолічною функцією серця показана в дослідженні Yuhui Zhang та співав. [155] у хворих з дилатаційною кардіоміопатією в популяції північно-ханських китайців. Варіант A гена LGALS-3 (rs2274273) асоціювався з нижчою ФВ ЛШ та нижчим плазмовим рівнем галектину-3 за адитивної моделі ($p=0,032$) і домінантної моделі ($p=0,012$). Суперечність між нижчою ФВ ЛШ та зниженням рівня галектину-3 в плазмі крові у носіїв мінорного варіанту алелі A гена LGALS-3 (rs2274273) автори пояснюють можливою відмінністю його концентрації в тканинах. Крім того, на думку авторів, генна мутація не є єдиним фактором для визначення рівня галектину-3 в сироватці крові. Рівень галектину-3 також визначається тяжкістю самого захворювання.

За допомогою методу ROC-аналізу розраховані межові рівні плазмових концентрацій галектину-3 у жінок, мешканок Подільського регіону України, що свідчать про наявність ГЛШ та ХСН, які розвинулися на тлі ГХ. Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові становить: $\geq 11,35$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ); $\geq 17,95$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 82,5%) для діагностики ХСН, що розвинулась на тлі ГХ.

При визначенні межових рівнів галектину-3 в якості біомаркера у хворих на ГХ необхідно врахувати стать. При обстеженні популяції чоловіків з ГХ тієї ж вікової групи, мешканців Подільського регіону України, із застосуванням такого ж методу обробки результатів В.О. Ружанська [199] виявила, що рівень галектину-3 $\geq 21,01$ нг/мл (чутливість – 95%, специфічність – 82,20%) дозволяє діагностувати гіпертензивно опосередковане ушкодження міокарда, а рівень галектину-3 $\geq 42,18$ нг/мл (чутливість – 86%, специфічність – 85,40%) дозволяє діагностувати ХСН та тлі ГХ. Очевидно, більш високі значення

межових рівнів у чоловіків в порівнянні з жінками того ж віку пов'язані з більш тяжким перебігом хвороби.

Крім того, межові рівні різняться у носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-33, rs2274273. Для діагностики наявності ГЛШ у жінок з ГХ без ознак ХСН межовий рівень галектину-3 для носіїв генотипу GG становить $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість –79 %, специфічність–100 %), для носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність –100 %); для діагностики ХСН у жінок носіїв варіанту генотипу GG – $\geq 15,5$ нг/мл (чутливість-100 %, специфічність-88 %); носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість-91 %, специфічність-97 %)

Встановлені межові рівні можуть бути використано під час скринінг дослідження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію.

Дослідниками виявлена позитивна кореляція плазмових концентрацій галектину-3 з індексом маси тіла [44, 72, 200]. В проведеному дослідженні позитивна кореляція плазмового рівня галектину-3 з ІМТ прослідковується тільки в контрольній групі. У жінок з ожирінням плазмова концентрація галектину-3 складала $10,63 \pm 0,48$ нг/мл, а у жінок з нормальною масою тіла – $4,10 \pm 0,20$ нг/мл ($p < 0,05$). У хворих на ГХ достовірної відмінності в показниках галектину-3 в плазмі крові у жінок з різною масою тіла не виявлено ($p > 0,05$). Очевидно, переважають інші фактори, які впливають на рівень галектину-3, наприклад тип та ступінь ГЛШ, наявність та ступінь діастолічної та систолічної дисфункцій. Причому достовірної різниці плазмової концентрації галектину-3 в межах одного генотипу серед жінок хворих на ГХ з різною масою тіла не виявлено.

Плазмові показники галектину-3 залежать від ступеня та типу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. При ексцентричному типі гіпертрофії лівого шлуночка рівень галектину-3 достовірно вищий ніж при концентричному типі, особливо у хворих на ГХ з серцевою недостатністю: $37,94 \pm 12,46$ нг/мл проти $28,84 \pm 12,35$ нг/мл ($p < 0,001$). Причому наявність алелі

А достовірно асоціюється з більш високими плазмовими показниками галектину-3 в порівнянні з носіями генотипу GG при однаковому типі та ступені гіпертрофії лівого шлуночка: при концентричному типі $33,93 \pm 1,89$ нг/мл проти $23,81 \pm 1,05$ нг/мл, $p < 0,01$; при ексцентричному типі – $38,80 \pm 2,48$ нг/мл проти $30,93 \pm 4,35$ нг/мл, $p < 0,01$). Це може вказувати на наявність більш вираженого фіброзу міокарда у таких хворих.

Крім того, рівні галектину-3 залежать від наявності і ступеня діастолічної та систолічної дисфункції. При однаковому ступені діастолічної дисфункції носії алелі А мали вищі показники галектину-3 ніж носії GG генотипу: при типі ТМК з порушенням релаксації $27,25 \pm 1,21$ проти нг/мл $22,64 \pm 0,66$ нг/мл, $p < 0,05$; при псевдонормальному типі ТМК – $39,49 \pm 1,18$ нг/мл проти $35,03 \pm 1,51$ нг/мл, $p < 0,05$); при однакових показниках ФВ ЛШ: ФВ ЛШ $\geq 50\%$ – $27,61 \pm 1,42$ нг/мл проти $23,78 \pm 1,23$ нг/мл, $p < 0,01$; ФВ ЛШ $41\% - 49\%$ – $39,22 \pm 1,64$ нг/мл проти $28,60 \pm 3,12$ нг/мл, $p < 0,01$. Рестриктивний тип ТМК виявлений тільки у носіїв алелі А, при якому плазмовий рівень галектину-3 був найвищим ($50,80 \pm 1,74$ нг/мл).

Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників, які виявили, що рівень експресії галектину-3 в нормальному міокарді незначний [90]. Однак, при таких патологіях серця як запалення, гіпертрофія міокарда ген галектину-3 стає найбільш сильним з регульованих генів, експресія якого в міокарді може збільшуватися в 5 разів у порівнянні з нормою [63]. Про активацію галектину-3 при різних патофізіологічних процесах, включаючи хвороби серця, гостру та хронічній серцеву недостатність, вказує ремоделювання тканини міокарда [48, 67, 135, 142]. Рівні галектину-3 демонструють достовірну кореляцію з параметрами систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка. Виявлено взаємозв'язок підвищеного рівня галектину-3 зі зниженням ФВ (%) ($r = -0,26$, $p = 0,04$) [177]. Анкудинов А.С. та співав. [161] встановили статистично значущі асоціації галектину-3 з такими показниками, як кінцево-діастолічний розмір ($r = 0,02$; $p = 0,02$), індекс маси міокарда ЛШ ($r = 0,05$; $p = 0,001$). При аналізі з

поправкою на віковий рівень галектину-3 виявлено значущу кореляцію з глобальною продольною деформацією лівого шлуночка ($r = 0,460$, $p = 0,005$); ступенем його діастолічної дисфункції ($r = 0,394$, $p = 0,013$); піковою швидкістю мітрального кільця (e') ($r = -0,369$, $p = 0,021$); співвідношенням швидкостей раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та швидкості руху мітрального кільця (E/e') ($r = 0,380$, $p = 0,017$) і зі ступенем мітральної недостатності ($r = 0,323$, $p = 0,048$) [144].

Вивчення ролі нейрогуморальних факторів – галектину-3 і МНП у формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця має велике значення у прогнозуванні характеру ураження серця при ГХ. Для визначення ролі спадковості, способу життя, показників біомаркерів в плазмі крові і гемодинамічних параметрів у розвитку ГЛШ та в подальшому ХСН на тлі ГХ було проведено сучасні математичні методи дослідження. За допомогою множинного регресійного покрокового аналізу пропорційних ризиків виявлено, що найбільш вагомими показниками є систолічна та діастолічна дисфункція, збільшення розмірів ЛП > 40 мм, концентрація в плазмі крові галектину-3 $\geq 17,95$ нг/мл та обтяжена спадковість стосовно ГХ. Але за результатами цього аналізу носійство генотипу GG або алелі A гена галектину-3 не ввійшло в перелік основних предикторів ризику розвитку ГЛШ чи ХСН, що розвинулися на тлі ГХ. Тому для урахування поліморфізму гена галектину-3 використано лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру зі створенням класифікаційних рівнянь.

Для поглиблення прогностичного алгоритму з урахуванням розбіжностей у клінічних групах, виділених під час вищезазначених математичних аналізів проведено кластерний аналіз для основної групи жінок (113 осіб: 62 жінки із ГХ II стадії та 51 жінки з ХСН). Виявлено, що до фенотипу з несприятливим перебігом ГХ, відносяться жінки з більшою тривалістю захворювання, з вищим ступенем АГ, більшими розмірами ЛП, неадекватною МЛШ, нижчою ФВ ЛШ, більш вираженою ДД, вищою плазмовою концентрацією галектину-3. Варто відмітити, що ключовими

параметрами використаної моделі фенотипування є плазмові рівні галектину-3, розміри лівого передсердя та наявність неадекватної маси лівого шлуночка.

Причому у несприятливому кластері достовірно частіше зустрічаються носії алелі А гена галектину-3, в той час як у кластері 2 з більш сприятливим перебігом хвороби носії генотипу GG та носії алелі А зустрічаються майже з однаковою частотою.

При вивченні розподілу частот носійства поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, не виявлено достовірної різниці у осіб без ознак серцево-судинної патології та хворих на неускладнену ГХ і ГХ з ХСН.

Показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок хворих на ГХ II стадії достовірно вищі, ніж у осіб контрольної групи, а у жінок з ХСН достовірно вищі ніж при неускладненому перебігу хвороби. У всіх жінок хворих на ГХ виявлена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, іММЛШ перевищував показник 47 г/м^2 .

Структурно-функціональні показники міокарда лівого шлуночка у жінок хворих на ГХ носіїв алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) достовірно вищі, а показник ФВ ЛШ достовірно нижчий в порівнянні з носіями генотипу GG. Відношення шансів ризику розвитку ХСН з ФВ ЛШ $< 50\%$ на тлі ГХ у носіїв алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) становить: OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$.

У жінок концентрація галектину-3 в плазмі крові при ГХ II стадії достовірно вища ніж в контрольній групі, а при ХСН достовірно вища, ніж при неускладненому перебігу хвороби. У хворих на ГХ виявлено, що цей показник у носіїв алелі А гена LGALS-3 (rs2274273), достовірно вищий ніж у носіїв генотипу GG.

За допомогою методу ROC-аналізу розраховані межові рівні плазмових концентрацій галектину-3 у жінок, мешканок Подільського регіону

України, що свідчать про наявність ГЛШ та ХСН, які розвинулися на тлі ГХ без урахування та з урахуванням носійства різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), які можна використати при проведенні скринінгових обстежень.

Результати кластерного аналізу підтвердили раніше зроблені припущення про причетність алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) до несприятливого перебігу ГХ з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, вищим ступенем діастолічної дисфункції та розвитком ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми сучасної кардіології – покращення ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ базуючись на показники плазмового рівня галектину-3 при носійстві поліморфних варіантів кодуючого гена LGALS-3 (rs2274273).

1. У жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України, розподіл частот генотипів гена LGALS-3 (rs2274273) відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG гена галектину-3 (rs2274273) достовірної різниці не відмічалось: 49,25 % (n=33) та 40,30 % (n=27) відповідно (p>0,05). Варіант генотипу AA виявлено у 10,45 % (n=7) осіб, що є достовірно рідше ніж як GA так і GG генотипи (p<0,01)
2. Розподіл частот носійства генотипів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку без серцево-судинної патології та хворих на ГХ II стадії (GA – 48,39 %, GG – 38,71 %, AA – 12,90 %) і ГХ ускладнену ХСН (GA – 49,02 %, GG – 35,29 %, AA – 15,69 %), мешканок Подільського регіону України, достовірно не відрізнявся між собою ($\chi^2=0,8209$, p=0,9356) та відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.
3. Виявлено, що концентрація галектину-3 в плазмі крові при ГХ II стадії була достовірно вищою ніж в контрольній групі (15,27±0,46 нг/мл проти 6,68±0,30 нг/мл, p<0,0001), а при ГХ з ХСН достовірно вищою ніж при неускладненому перебігу хвороби (32,06±1,30 нг/мл, p<0,0001). Причому найвищі показники плазмових рівнів галектину-3 виявлено у хворих зі зниженою ФВ ЛШ (41 – 49 %) – 37,02±1,64 нг/мл.
4. У жінок без ознак серцево-судинної патології плазмові концентрації галектину-3 у носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) не відрізнялися (генотип GG – 5,30±0,33 нг/мл, алель А –

7,62±0,40 нг/мл, $p>0,05$). У хворих на ГХ різних стадій плазмозна концентрація галектину-3 у носіїв алелі А достовірно вища ніж у жінок з генотипом GG (ГХ II – 16,82±0,54 нг/мл проти 12,82±0,54 нг/мл, $p<0,01$; ГХ з ХСН – 35,70±1,53 нг/мл проти 25,39±1,38 нг/мл, $p<0,001$).

5. Встановлено, що носійство алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) асоціюється з наявністю більш вираженої гіпертрофії лівого шлуночка, вищим ступенем діастолічної дисфункції, з ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ, у той час як носійство генотипу GG є маркером обмежених змін у структурі міокарда (OR=4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p<0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$).
6. Формування ГЛШ та подальший розвиток ХСН позначились певними асоціаціями структурно-функціональних показників міокарда з носійством певного варіанту гена LGALS-3 (rs2274273), що дозволило за допомогою методу кластерного аналізу серед мешканок Подільського регіону України виділити окремий фенотип з несприятливим перебігом ГХ, у якому алель А зустрічалась достовірно частіше. Найбільшу розбіжність між кластерами було зафіксовано щодо плазмового рівня галектину-3, розміру лівого передсердя та наявності неадекватної маси лівого шлуночка, що в даному випадку робить їх ключовими параметрами використаної моделі фенотипування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано при проведенні скринінгових обстежень для покращення ранньої діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) і змін функції міокарда та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ визначати плазмову концентрацію галектину-3 та SNP-поліморфізм гена LGALS-3 (rs2274273), оскільки більш високий рівень галектину-3 в плазмі крові та носійство поліморфної алелі А асоціюється з більш вираженими показниками ремоделювання міокарда, з ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ (OR=4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 p<0,01 $\chi^2=6,28$; p=0,0122).
2. Рекомендовано під час скринінг-дослідження населення використовувати встановлені межові рівні галектину-3 для допоміжної діагностики ГЛШ $\geq 11,35$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) та ХСН, що розвинулись на тлі ГХ $\geq 17,95$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію.
3. Рекомендовано для діагностики ГЛШ та ХСН враховувати межові рівні при носійстві різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273): перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові для діагностики наявності ГЛШ у носіїв генотипу GG становить $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість – 79 %, специфічність – 100 %), у носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність – 100 %); а перехідне його значення для діагностики ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, у носіїв генотипу GG становить $\geq 15,5$ нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %), у носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість – 91 %, специфічність – 97 %).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women. *Hypertension*. 2017;70:19–26. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08317>
2. Almeida Junior G, Clausell N, Garcia MI, Esporcatte R, Rangel F, Rocha RM, Beck-da-Silva L. et al. Natriuretic Peptide and Clinical Evaluation in the Diagnosis of Heart Failure Hemodynamic Profile: Comparison with Tissue Doppler Echocardiography. *Arq Bras Cardiol*, 2018 Mar; 110(3): 270–277. <https://doi.org/10.5935/abc.20180046>
3. Altun Ö, Dikker O, Akarsu M., Arman Y., Yoldemir S.A., Kutlu O., Gümüşkaya PÖ., Tükek T. The relationship of serum galectin-3 levels with obesity and insulin resistance. *Journal of surgery and medicine*. 2019; 3(8) <https://doi.org/10.28982/josam.602984>
4. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2824. doi: 10.3390/ijms20112824.
5. Barman SA, Li X, Haigh S, Kondrikov D, Mahboubi K, Bordan Z, Stepp DW, Zhou J, et al. Galectin-3 is expressed in vascular smooth muscle cells and promotes pulmonary hypertension through changes in proliferation, apoptosis, and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019 May 1; 316 (5): L784–L797. doi:10.1152/ajplung.00186.2018. Epub 2019 Feb 6.
6. Bayes-Genis A, Cediël G, Domingo M, Codina P, Santiago E, Lupón J. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2022 Jan 23; 8:e20. doi: [10.15420/cfr.2021.37](https://doi.org/10.15420/cfr.2021.37)
7. Besler C, Lang D, Urban D, Rommel K, von Roeder M, Fengler K, et al. Plasma and Cardiac Galectin-3 in patients with heart failure reflects both inflammation and fibrosis: implications for its use as a biomarker. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(3): 10:e003804. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804>
8. Binas D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schluter KD, Schieffer B, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-

- ischaemic heart failure. *Open Heart*. 2018 Feb 26;5(1):e000750. doi: 10.1136/openhrt-2017-000750. eCollection 2018.
9. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):811–817. doi: 10.1093/eurjhf/hfp097. Epub 2009 Jul 31.
 10. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010 Mar;7(1):1-8. doi: 10.1007/s11897-010-0004-x.
 11. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011 Feb;43(1):60-68. doi: 10.3109/07853890.2010.538080. Epub 2010 Dec 28.
 12. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, Bakker SJL et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012 Jul;272(1):55-64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x. Epub 2011 Nov 18.
 13. de Boer RA, Verweij N, van Veldhuisen DJ, Westra HJ, Bakker SJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Franke L, Mateo Leach I, van Harst P. A genome-wide association study of circulating galectin-3. *PLoS One*. 2012;7(10):e47385. doi: 10.1371/journal.pone.0047385. Epub 2012 Oct 9.
 14. de Boer RA. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2015 Mar; 3(3): 245–252. doi: 10.1016/j.jchf.2014.10.009.
 15. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. Jr. State of the Art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jun;17(6):559-69. doi: 10.1002/ejhf.273. Epub 2015 Apr 16.
 16. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H et al. (2021) Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J. Cardiac Fail.*, Mar. 1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>.

17. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019 Feb; 5(1): 44–49. doi: 10.15420/cfr.2018.26.1
18. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-378. doi: 10.1002/ehf2.12235.
19. Cacciapuoti F. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease *Heart Views.* 2010 Mar;11(1):10-5.
20. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, Poirier F, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jan;33(1):67-75. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300569. Epub 2012 Nov 1.
21. Cannone V, Ledwidge M, Watson Ch, McKie PM, McDonald K. STOP-HF Trial: Higher Endogenous BNP and Cardiovascular Protection in Subjects at Risk for Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science.* 2021;6(6):497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.05.001>
22. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 12;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820. *Int J Mol Sci*
23. Chairperson GM, Co-Chair RK, Brunstrom M, Burnier M. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension.* Published by American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26.
24. Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, Yin ZF, Fan YQ, Cao JT, Han ZH, Wang Y, Song DQ. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Apr;17(8):1005-11.

25. Cheng Z, Cai K, Xu Ch, Zhan Q, Xu X, Xu D, Zeng Q. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: Met-Analysis. *Front Cardiovasc. Med., Sec. Heart Failure and Transplantation*. 2022 Feb 18; 9:783707. DOI.org/10.3389/fcvm.2022.783707
26. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):1054-1091. doi:10.1161/CIR.0000000000000490.
27. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. Obese phenotype and natriuretic peptides in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1015–25. doi: 10.1515/cclm-2017-0840.
28. Clerico A, Masotti S, Musetti V, Passino C. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *Journal Of Laboratory And Precision Medicine*. 2019;4: 8. doi:10.21037/jlpm.2019.01.03
29. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572:209–231.
30. Dhungana SP, Karki P, Lamsal M. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(1):14-18. doi:10.15171/jcvtr.2019.03.
31. Djordjevic A, Zivkovic M, Stankovic A, Zivotic I, Koncar J, Davidovic L, Alavantic D, Djuric T. Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016 Nov; 30(6): 1150–1157. DOI: 10.1002/jcla.21996.
32. Djordjevic A, Dekleva M, Živković M, Stanković A, Markovic N, Alavantic D, Djuric T. Heart failure development and RS2274273 in the vicinity of LGALS-3 locus, LGALS-3 relative MRNA expression in patients with first myocardial

- infarction. *European Heart Journal*. 2017 Aug 29. 38(1). DOI:10.1093/eurheartj/ehx493.P5296
33. Djordjevic A, Dekleva M, Živković M, Stanković A, Markovic N, Alavantic D, Djuric T. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Molecular Biology Reports*. 2018 Dec; 45(6): 2227-2236. DOI: 10.1007/s11033-018-4384-4. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30229476
34. Djordjevic A, Zivkovic M, Koncar I, Stankovic A, Kuveljic J, Djuric T. Tag Variants of LGALS-3 Containing Haplotype Block in Advanced Carotid Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022 Jan;31(1):106212. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106212. Epub 2021 Nov 20.
35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJ S, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 42:3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
36. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med*. 2018 Feb;41(2):599-614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311. Epub 2017 Dec 5. online on: December 5.
37. Dong T, Li H, Wang S, Chen W. Efficacy evaluation of serum galectin-3 in hypertension complicated with diastolic dysfunction. *Exp Ther Med*. 2020 Jan; 19(1):147-152. DOI: 10.3892/etm.2019.8215
38. Dupuy AM, Kuster N, Curinier C, Huet F, Plawecki M, Solecki K, Roubille F, Cristol JP. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. *Clin Chim Acta*. 2019 Mar;490:167-171. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.042. Epub 2018 Sep 1.

39. Ehret GB. The genetics of the blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. Meta-Analysis. *Nat Genet.* 2016 Oct;48(10):1171-1184. doi: 10.1038/ng.3667. Epub 2016 Sep 12.
40. van der Ende MY, Said MA, van Veldhuisen DJ, Verweij N, van Harst P. Genome-wide studies of heart failure and endophenotypes: lessons learned and future directions. *Cardiovascular Research.* 2018 Jul 15;114(9):1209-1225. doi: 10.1093/cvr/cvy083.
41. Fenster BE, Lasalvia L, Schroeder JD, Smyser J, Silveira LJ, Buckner JK, Brown KK. Galectin-3 levels are associated with right ventricular functional and morphologic changes in pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels.* 2016; 31:939 –946. doi:10.1007/s00380-015-0691-z
42. de Filippi CR. Galectin-3 in heart failure - linking fibrosis, remodeling, and progression. *US Cardiology.* 2010;7:67-70.
43. Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, Arora P, Allen NB, Bachmann KN, Daniels LB, et al. Inflammation and Circulating Natriuretic Peptide Levels. *Circulation: Heart Failure.* 2020 Jul; 13(7): e006570. Published online 2020 Jun 8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006570
44. Florido R, Kwak L, Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Michos ED, Nambi V, Goldberg RG. Obesity, Galectin-3, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *Journal of the American Heart Association.* 2022 2 May;11(9):e023238 doi: 10.1161/JAHA.121.023238. Epub 2022 May 2.
45. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018 Jan 12;12:2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0.
46. Gaborit FS, Bosselmann H, Kistorp C, Iversen K, Kumler T, Gustafsson F, Goetze JP, et al. Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 May 31;16:117. doi: 10.1186/s12872-016-0290-7

47. Gao Z, Liu Z, Wang R, Zheng Y, Li H, Yang L. Galectin-3 is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *Journal of Immunology Research*. Review Article. 2020 Feb 14; 2020: 5284728. <https://doi.org/10.1155/2020/5284728>
48. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin*. 2018 Jan; 14 (1) : 75-92. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.009.
49. Gentili A, Frangione MR, Albin E, Vacca C, Ricci MA, De Vuono S, et al. Modulation of natriuretic peptide receptors in human adipose tissue: molecular mechanisms behind the "natriuretic handicap" in morbidly obese patients. *Transl Res*. 2017 Aug;186:52-61. doi: 10.1016/j.trsl.2017.06.001.
50. Gidlof O. Toward a New Paradigm for Targeted Natriuretic Peptide Enhancement in Heart Failure. REVIEW article. *Front. Physiol. Sec. Clinical and Translation Physiology*. 2021 October 13; 12. *Front Physiol*. doi: 10.3389/fphys.2021.650124.
51. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent advances. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):1322-1327. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06602. Epub 2016 Oct 24.
52. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Nov;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
53. Gong H, Wang X, Shi YJ, Shang WJ, Ling YI, Pan LJ, et al. Correlation between brain natriuretic peptide levels and the prognosis of patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2583-2589. doi: 10.3892/etm.2016.3203.
54. Grübler MR, Delgado G, Kleber M, Hartaigh BÓ, de Boer RA, Verheyen N, Keppel M, et al. Effect of Galectin 3 on Aldosterone-Associated Risk of Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2020 Jul 15; 127:9-15. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.017. Epub 2020 Apr 22.

55. Hage FG, Mansur SJ, Xing D, Oparil S. Hypertension in women. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Dec;3(4):352-356. doi: 10.1038/kisup.2013.76.
56. Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Ayumi A, Matsuo M, Kuroda T, et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020; 10(9):1277. DOI: 10.3390/biom10091277.
57. Hedman AK, Hage C, Sharma A, Brosnan MJ, Buckbinder L, Gan LM, Shah SJ, et al. Identification of novel pheno-groups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning. *Heart*. 2020 Mar;106(5):342-349. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315481.
58. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145(18):895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
59. Helsinki Declaration of the World Medical Association. *Morphology*. 2010; 4(2):65- 68. <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology,4,2,10>
60. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1249-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.053. Epub 2012 Aug 29.
61. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, Kanbay M, Covic A. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: Cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci*. 2017 Jun; 13(4):897–913. doi: 10.5114/aoms.2016.58664. Epub 2016 Mar 22.
62. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jan 3;47(1):85-90. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.050. Epub 2005 Dec 15.
63. Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure // *Arch*.

- Cardiovasc. Dis 2013 Oct;106(10):541-6. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.054. Epub 2013 Oct 3.
64. Huang L, Huang L, Yu J, Wu X, Zhao J. An association between N-terminal pro-brain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. *Exp Ther Med.* 2020;19(5):3259-3266. doi:10.3892/etm.2020.8598 74.
65. Hwang YC, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, Boyko EJ. Higher High Density Lipoprotein 2 (HDL2) to Total HDL Cholesterol Ratio Is Associated with a Lower Risk for Incident Hypertension. *Diabetes Metab J.* 2019 Feb;43(1):114-122. doi: 10.4093/dmj.2018.0053. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30302964; PMCID: PMC6387875.
66. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res.* 2018; 123 (5) : 614-29. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
67. Ibrahim BA, Mohamed SH, Hassaan MM, Sabbah NA. Associations of galectin-3 expression and LGALS-3 (rs4652) gene variant with coronary artery disease risk in diabetics. *J Med Biochem.* 2021 Sep 3;40(4):395-406. doi: 10.5937/jomb0-30424.
68. Idzikowska K, Zielińska M. Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *The Journal of international medical research.* 2018 Aug;46(8):3017-3029. doi: 10.1177/0300060518786907. Epub 2018 Jul 20.
69. Imran TF, Shin HJ, Mathenge N, Wang F, Kim B, Joseph J, Gaziano JM, Djoussé L. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population. *Am. J. Cardiol.* 2017 Jan 1; 119(1):57–64. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.019. Epub 2016 Sep 29.
70. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and

- the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ.* 2017 Oct 24;8(1):33. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8.
71. Ivanov V, Onyshchuk T. Gender-and age-specific peculiarities of left heart remodeling in patients with arterial hypertension. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2019;7(3):194-207. DOI:10.21272/eumj.2019;7(3):194-207
72. Ivanov V, Onyshchuk T, Vysochanskyi O. Nature of correlations and dependence of plasma concentrations of galectin-3 and aldosterone on different clinical characteristics in male and female patients with arterial hypertension. *Georgian Medical News.* 2019 Dec 01; (297):74-79 PMID: 32011299.
73. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension.* 2018 Aug;72(2):270-276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081.
74. Kadrofske MM, Openo KP, Wang JL. The human LGALS3 (galectin-3) gene: determination of the gene structure and functional characterization of the promoter. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998 Jan 1; 349 (1): 7-20. doi: 10.1006/abbi.1997.0447.
75. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, Yoo BS, et al. Prognostic value of NTproBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015 Dec;101(23):1881-8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307782. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26319121.
76. Kanukurti J, Noorjahan M, Sreedevi NN, Khan SA. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Laboratory Physicians.* 2020 Aug; 12(02):126-132. DOI:10.1055/s-0040-1716608
77. Kaya A, Ademoglu E, Yigit Z, Purisa S, Uzunhasan I. High GAL-3 may be Associated with Higher Age and Low Levels of Chloride, RDW, and MCHC in Heart Failure *Ulutas Med J* 2016;2(4):159-165. doi:10.5455/umj.20161215092108

78. Kim H, Lee J, Hyun JW, et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int.* 2007 Jul;31(7):655-62. doi: 10.1016/j.cellbi.2006.11.036. Epub 2006 Dec 5.
79. Kim HL, Kim MA, Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, et al. Korean Heart Failure Registry. Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure - A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circ J.* 2017 Aug 25;81(9):1329-1336. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1345.
80. van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Ellinor P.T., Sharma U.C., Bakker J.A., Low A.F., Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 19;48(6):1217-24. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061. Epub 2006 Aug 28.
81. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, Zimmerman T, Zimmerman LI, Rohde LE. Predictors of Total Mortality and Serious Arrhythmic Events in Non-Ischemic Heart Failure Patients: The Role of Galectin-3. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Sep;117(3):531-541. doi: 10.36660/abc.20200353.
82. Lainchbury JG. Regional plasma levels of cardiac peptides and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man. *Clinical Trial Clin Sci (Lond).* 1998 Nov;95(5):547-55. doi: 10.1042/cs0950547.
83. Lala RI, Darabantiu D, Pilat L, Puschita M. Galectin-3: A Link between Myocardial and Arterial Stiffening in Patients with Acute Decompensated Heart Failure? *Arq Bras Cardiol.* 2016 Feb; 106(2): 121–129. doi: 10.5935/abc.20150149
84. Lala RI, Lungeanu D, Darabantiu D, Pilat L, Puschita M. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz.* 2018 Mar; 43 (2): 146-155. DOI: 10.1007/s00059-017-4538-5. PMID: 28235980
85. Lanfear DE. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010 May; 15 (3):219–228. doi: 10.1007/s10741-008-9113-y

86. Lau ES, Liu E, Paniagua SM, Sarma AA, Zampierollo G, López B, Díez J, et al. Galectin-3 Inhibition With Modified Citrus Pectin in Hypertension. *JACC Basic Transl Sci.* 2021 Jan 6; 6(1):12-21. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.10.006. eCollection 2021 Jan.
87. de Lemos J, McGuire DK, Drazner MN. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003 Jul 26;362(9380):316-22. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1.
88. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. Review. *N. Engl. J. Med.* 1998 Jul 30; 339(5): 321–328. doi: 10.1056/NEJM199807303390507.
89. LGALS3 galectin 3 [Homo sapiens (human)]. Full Report. Gene ID: 3958, updated on 10-Jul-2022. National Library of Medicine. National Institutes of Health (gov). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3958>
90. Li L, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. Review. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014 Nov; 351(2):336–343. doi: 10.1124/jpet.114.218370. Epub 2014 Sep 5.
91. Li T, Zha L, Luo H, Li S, Zhao L, He J, Li X, et al. Galectin-3 Mediates Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Pulmonary Arterial Hypertension. *Aging Dis.* 2019 Aug; 10(4): 731–745. Published online 2019 Aug 1. doi: 10.14336/AD.2018.1001
92. Lin HM, Moon BK, Yu F, Kim HR. Galectin-3 mediates genistein-induced G(2)/M arrest and inhibits apoptosis. *Carcinogenesis.* 2000 Nov;21(11):1941-5. doi: 10.1093/carcin/21.11.1941.
93. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. Review. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Sep 19;1572(2-3):263–273. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00313-6
94. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010 May;99(5):323-8. doi: 10.1007/s00392-010-0125-y. Epub 2010 Feb 4.

95. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2013 Feb;102(2):103-110. doi:10.1007/s00392-012-0500-y
96. Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Randomized Controlled Trial Eur J Heart Fail.* 2012 Jan;14(1):74-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151. Epub 2011 Nov 16.
97. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J Clin Med.* 2019 Oct 21;8(10):1746. doi: 10.3390/jcm8101746.
98. Matokhniuk MO, Limanskiy OV, Maiko OV, Zhebel VM, Shevchuk OK, Palii IK. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy- cardiotrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021;74(2):273-277. DOI:10.36740/WLek202102118
99. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the american heart association *Circulation.* 2011 Mar 22;123(11):1243-62. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8. Epub 2011 Feb 14. *Circulation*
100. Motiwala SR, Lanuzzi JL. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013 Jan; 93 (1): 57-67. doi: 10.1038/clpt.2012.187. Epub 2012 Nov 28.
101. Morrow DA, O'Donoghue ML. Galectin-3 in cardiovascular disease: a possible window into early myocardial fibrosis. *J. Am. Coll. Card.* 2012 Oct 2; 60 (14): 1257-1258. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.032. Epub 2012 Aug 29.

102. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152. Epub 2014 Dec 17.
103. Musani SK, Fox ER, Kraja A, Bidulescu A, Lieb W, Lin H, Beecham A, et al. Genome-Wide Association Analysis of Plasma B-Type Natriuretic Peptide in African Americans: The Jackson Heart Study / *Circulation: Cardiovascular Genetics Journal of the American Heart Association*. 2015, Feb; 8(1): 122-130. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000900. Published online 2015 Jan 5.
104. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
105. Nakao K. Molecularbiology and biochemistry of natriuretic peptide system II: Natriuretic peptide receptors / Nakao K., Ogawa Y., Suga S., Imura H. // *J. Hypertens*. 1992 Oct;10(10):1111-4. doi: 10.1097/00004872-199210000-00002.
106. Nguyen MN, Su Y, Vizi D, Fang L, Ellims AH, Zhao WB, Kiriazis H, et al. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure. *Sci Rep*. 2018 May 29; 8 (1): 8213. doi: 10.1038/s41598-018-26115-y.
107. NICE. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published November 2015, last updated December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
108. Nishi Y, Sano H, Kawashima T, et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int*. 2007 Mar;56(1):57-65. doi: 10.2332/allergolint.O-06-449. Epub 2007 Jan 29.

109. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology*. 2011 Mar; 57(2):131—140. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002. Epub 2011 Feb 5.
110. Oikonomou E, Karlis D, Tsalamadris S, Siasos G, Chrysohoou Ch, Vogiatzi G, Dimitropoulos S, Charalambous G, Kouskouni E, Tousoulis D. Galectin-3 and Arterial Stiffness in Patients with Heart Failure: A Pilot Study. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(4):396-400. doi: 10.2174/1570161116666180703094919.
111. Ouzounian M. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008 Jul;5(7):375-86. doi: 10.1038/ncpcardio1245. Epub 2008 Jun 10.
112. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genetics of Hypertension and Heart Failure. *Hypertension and Heart Failure. Epidemiology, Mechanisms and Treatment* 2019; 15-29. DOI:[10.1007/978-3-319-93320-7_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93320-7_2)
113. Parovic M, Okwose N, Bailey K et al. NT-proBNP is a weak indicator of cardiac function and haemodynamic response to exercise in chronic heart failure. *Journal List ESC Heart Fail* v.6(2); 2019 Apr PMC6437429
114. Pashkova I, Zhebel V, Palahniuk H, Sakovych O, Starzhynska O, Gumenyuk A, et al. The BNP gene polymorphism as a regulator of brain natriuretic peptide plasma level in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2015;2(1):13-23. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2015.5101>
115. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297–317.doi:. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
116. Poręba R, Początek K, Gać P, Poręba M, Gonerska M, Jonkisz A, et al. SNP rs198389 (T 381 C) polymorphism in the B type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Apr;119(4):219-24.

117. Potter LR. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocr Rev.* 2006 Feb;27(1):47-72. doi: 10.1210/er.2005-0014. Epub 2005 Nov 16.
118. Reinmann M, Meyer Ph. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovascular Medicine.*2020. DOI: <https://doi.org/10.4414/cvm.2020.02095>.
119. Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction-a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020 Oct 30;18(1):290. doi: 10.1186/s12916-020-01764- x.
120. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Review. BMJ.* 2015 Mar 4;350:h910. doi: 10.1136/bmj.h910.
121. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, Køber L, et. al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2020 Feb;13(2):e006541. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541. Epub 2020 Feb 17.
122. Ruzhanska VO, Sivak VG, Polishchuk TV, Zhebel VM. Galectin-3 - a modern biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy and chronic heart failure and control of treatment of patients with hypertension. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2018; (33), 30-35. <https://doi.org/10.31393/bba33-2018-5>
123. Ruzhanskaya VO, Sivak VG, Sakovych OO, Pashkova JP, Zhebel VM. Galectin- 3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical research & therapy.* 2018;5:2633-2644. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-13)

124. Ruzhanskaya VO, Sivak VG, Sakovych OO, Zhebel VM. Galectin-3 as the marker of hypertrophy and myocardial dysfunction in males with essential hypertension, carriers of polymorphic genes of angiotensin II type 1 receptor. *Вісник морфології*. 2018;24(2):14-21.
125. Sabnis RW. Novel Galectin-3 Inhibitors for Treating Fibrosis. *ACS Med. Chem. Lett.* 2021 Jan 11; 12(2): 174–175. doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00671. eCollection 2021 Feb 11.
126. Sánchez-Serna J, Pérez-Martínez MT, Asensio-López MC, Casas T, Noguera JA, Pascual-Figal DA. Short-term Serial Measurement of Galectin-3 in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 May; 71 (5) : 401-402. doi: 10.1016/j.rec.2017.03.013. Epub 2017 May
127. Sarzani R, Allevi M, Pentima Ch, Schiavi F, Spannella F, Giulietti F. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Aug 24; 23(22):14415. <https://doi.org/10.3390/ijms232214415>
128. Schmitt VH, Prochaska JH, Föll AS, Schulz A, Keller K, Hahad O, et al. Galectin-3 for prediction of cardiac function compared to NT-proBNP in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2021; 11:19012. doi: 10.1038/s41598-021-98227-x
129. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gabbas HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004; 110(19): 3121-3128, doi:10.1161/01.cir.0000147181.65298.4d.
130. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Sep-Oct;63(5):649-655. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
131. Srivatsan V, George M, Shanmugam E. Utility of galectin-3 as a prognostic biomarker in heart failure: Where do we stand? *Review. Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015 Sep;22(9):1096–1110. doi: 10.1177/2047487314552797. Epub 2014 Sep 29.

132. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021 Jul 1;39(7):1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.
133. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Annals of Translational Medicine*. 2014 Sep 20;2(9):86-92. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10
134. Sursaieva L, Zhebel V. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. *Sapporo Medical Journal*. 2020;55(07).
135. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, Ho JE, de Boer R. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics*. 2018 Jan 1; 8(3): 593–609. DOI: [10.7150/thno.22196](https://doi.org/10.7150/thno.22196)
136. Tanase DM, Radu S, Shurbaji SA, Baroi GL, Costea CF, Turliuc MD, Ouatu A, Floria M. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2019 May 28;20(11):2629. doi: 10.3390/ijms20112629.
137. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *Br J Gen Pract*. 2019 May;69(682):265–266. doi: 10.3399/bjgp19X702665
138. Tonne JM, Campbell JM, Cataliotti A, Ohmine S, Thatava T, Sakuma T, Macheret F, et al. Secretion of glycosylated pro-B-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes. *Clin Chem*. 2011 Jun;57(6):864–873. doi: 10.1373/clinchem.2010.157438
139. Tülüce SY, Tülüce K., Çil Z. Emren SV, Akyıldız Z, Ergene O. Galectin-3 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with left ventricular mass index and function. *Anatol J Cardiol*. 2016 May;16(5):344-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6191. Epub 2015 Jun 18.
140. Unger Th, Borghi C, Charchar F, Khan Na, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, et al. 2020 International Society of Hypertension Global

- Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020 Jun;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6.
141. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. Heart Failure*. 2004 Mar 15; 6(3):261–8. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004.
142. van Vark LC, Ieedte IL, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, de Boer RA, et al. Prognostic Value of Serial Galectin-3 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(12):e003700 <https://doi.org/10/1161/JAHA.116.003700>
143. van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, Brouwers FP, Rienstra M, Bakker SJ, Kobold AC, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population – Data of PREVEND. *Heart*. 2016 Jul 15;102(14):1134–1141. doi:10.1136/heartjnl-2015-308975
144. Vértes V, Porpáczy A, Nógrádi A, Tőkés-Füzesi M, Hajdu M, Czirjak L. Galectin-3 and sST2: associations to the echocardiographic markers of the myocardial mechanics in systemic sclerosis - a pilot study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2022; 20(1):1. DOI: 10.1186/s12947-022-00272-7. Published online 2022 Jan 18.
145. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jan; 130(2):57–77. doi: 10.1042/CS20150469.
146. Wang L, Friess H, Zhu Z, Frigeri L, Zimmermann A, Korc M, Berberat PO, Büchler MW. Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest*. 2000 Aug;80(8):1223–41. doi: 10.1038/labinvest.3780131.
147. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
148. World Heart Report 2023: Confronting the World’s Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. 2023.

149. Xu WD, Wu Q, He YW, Huang AF, Lan YY, Fu L, Zhou J, Liu XY. Gene polymorphisms of LGALS2, LGALS3 and LGALS9 in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2021 Oct;368:104419. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104419. Epub 2021 Aug 4.
150. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008 Jun13;10:e17. DOI: 10.1017/S1462399408000719
151. Yang NI , Yeh ChH, Tsai TH, ChouYJ, Hsu PW, Li ChH, et al. Artificial Intelligence-Assisted Identification of Genetic Factors Predisposing High-Risk Individuals to Asymptomatic Heart Failure. *Cells.* 2021 Sep 15;10(9):2430. doi: 10.3390/cells10092430.
152. Yang NI Genetic Factors Predisposing High-Risk Individuals to Asymptomatic Heart Failure. *Cells* 2021; 10(9): 2430; <https://doi.org/10.3390/cells10092430>
153. Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol.* 2014 Mar;11(1):79–82. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.014.
154. Yu J, Wu X, Zhao J. An association between N-terminal probrain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. *Exp Ther Med.* 2020;19(5):3259-3266. doi:10.3892/etm.2020.8598 74.
155. Zhang Y, Wang Y, Zhai M, Gan T, Zhao X, Zhang R, An T, Huang Y, Zhou Q, Zhang J. Influence of LGALS3 gene polymorphisms on susceptibility and prognosis of dilated cardiomyopathy in a Northern Han Chinese population. *Gene.* 2018 Feb 5;642:293-298. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.026. Epub 2017 Nov 10.
156. Zhang Y, Zhang R, An T, Huang Y, Guo X, Yin S, Wang Y, et al. The utility of galectin-3 for predicting cause-specific death in hospitalized patients with heart failure. *J Card Fail.* 2015 Jan;21(1):51-9, doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.006. Epub 2014 Oct 16.

157. Zhebel V M, Pashkova IP, Zhebel NV, Sakovych O, Palahniuk H, Starzhynska O, Maiko O. The polymorphism of brain natriuretic peptide gene in men with essential hypertension citizens of Podillia region in Ukraine EuroPREvent. 2016;11124.
158. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 26; 73(7):795-806. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.042
159. Zhong X.; Qian X.; Chen G.; Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2019 Mar;46(3):197-203. doi: 10.1111/1440-1681.13048. Epub 2019 Jan 7.
160. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбвуер ГВ, Черняєва КІ, Лазарев ІВ, та ін. Хронотропна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Семейная медицина*. 2018;4:74-79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_4_18
161. Анкудинов АС, Колягин АН. Применение галектина-3 в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с ревматоидным артритом. результаты анализа *Терапия*. 2021;20(11):12-16. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-11-12-16.
162. Березикова ЕН, Маянская СД, Гараева ЛА, Шилов СН, Ефремов АВ, Тепляков АТ, и др. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(4):433–438. <https://doi.org/10.17816/kmj1944>
163. Березин АЕ. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. *Серцева недостатність*. 2013;(1):5-15.

164. Березин АЕ, Самура ТА. Галектин-3 как фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечной недостаточностью. Запорожский медицинский журнал. 2013; 81(6):58-62. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2013_6_17
165. Березин АЕ. Биологические маркеры в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности терапии сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной контрактильной функцией. Серцева недостатність. 2015; 2:16-27.
166. Березин АЕ. Современная стратегия использования биологических маркеров в диагностике и стратификации пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. Серцева недостатність та коморбідні стани. Київ: Здоров'я України. 2017; (N N 3):12-23.
167. Бесага Є. М. Визначення вмісту натрійуретичних пептидів в плазмі крові як діагностичний та прогностичний маркер при серцевій недостатності Серцева недостатність. 2009; 1:12-17.
168. Бесага ЕН, Наземец ТВ. Определение натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности Здоровье Украины. 2009; 1(3):55-56.
169. Білецький СВ, Петринич ОА, Казанцева, Т.В. Патогенез хронічної серцевої недостатності (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2020; 24(4):(96):145-149
170. Ватутин НТ, Калинкина НВ, Склянная ЕВ, Дубова ТА, Зима ОО. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль. Український кардіологічний журнал. 2005;5:115-121.
171. 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

172. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності 2017. Український кардіологічний журнал. 2018;(3):11-58. https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi
173. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, та ін. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Український кардіологічний журнал, 2019;26(2):3-30. <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/168>
174. Воронков ЛГ, Березін ОЄ. Консенсус Української асоціації кардіологів, Всеукраїнської асоціації фахівців зі серцевої недостатності та Української асоціації фахівців зі невідкладної кардіології із застосування біомаркерів при серцевій недостатності Київ. 2019; 33 с. <https://www.researchgate.net> >
175. Всесвітній день боротьби з артеріальною гіпертензією 17.05. 2021. <https://www.phc.org.ua/news/vsesvitniy-den-borotbi-z-arterialnoyu-gipertenzieyu>
176. Гефтер ЮО, Жебель ВМ. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену інфарктом міокарду та мозковим інсультом. Проблеми медичної науки та освіти. 2006;1:31-34.
177. Гямджян КА, В.Г. Кукес ВГ, Максимов МЛ. Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский совет. 2017; 7:63-67
178. Жебель ВМ, Пашкова ЮП. Особливості структурної організації гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків, мешканців Подільського регіону. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2015;25:12-16.

179. Жебель ВМ, Пашкова ЮП. Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи. Серцева недостатність. 2016;1:14-18.
180. Загородня Л І, Ямілова ТМ. Гендерні особливості перебігу гіпертонічної хвороби. Вісник морської медицини. 2019; 82(1):33-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639518>.
181. Іваницький І.В. Ехокардіоскопічні особливості гіпертрофії міокарду лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від наявності метаболічного синдрому, рівня артеріальної гіпертензії та отриманого лікування. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2010;9(4):91-95
182. Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.
183. Іванов ВП, Онищук ТП. Динаміка показників добової регуляції артеріального тиску та їх залежність від рівнів галектину-3 та альдостерону в 13 пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):37-47
184. Коваленко В Н, Деяк СИ, Гетьман ТВ. Эхокардиография в кардиологии. Руководство по кардиологии. под ред. В. Н. Коваленко. - Київ: Морион; 2008. 330-364.
185. 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-otsinka-porozhnyn-sertsya.aspx>.

186. Колесник М Ю, Соколова МВ. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя. Український кардіологічний журнал. 2019; 26(3):19-28 <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.1726>
187. Курята АВ, Кушнир ЮС. Уровень и динамика галектина-3 при хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка на фоне использования петлевых диуретиков. Медицина (Medicine). 2014; 8:26-30. <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/874>
188. Матохнюк МО, Пашкова ЮП, Жебель ВМ. Фенотиповий портрет есенціальної гіпертензії, як інструмент підвищення ефективності її діагностики та прогресування у чоловіків носіїв поліморфних варіантів гена кардіотрофіна-1. Проблеми екології та медицини. 2020; 24(5-6):11-13
189. Матохнюк МО, Жебель В М, Кульчевич Л В, Шевчук О К. Сучасний біомаркер кардіотрофін-1 у діагностиці стану діастолічної функції міокарда у чоловіків з есенціальною гіпертензією. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020; 24(3)460-464.
190. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ, Дєєв АД, Романов ВЮ, Люшина ГЯ. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності Український кардіологічний журнал. 2015; 4: 96-102 http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2015_4_13
191. Онищук ТП. Плазмовий рівень альдостерону в хворих на гіпертонічну хворобу залежно від гендерно-вікових і клінічних характеристик. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;3(77):10-16. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2018_3_4
192. Осовська НЮ, Онищук ТП, Юзвишина ОВ, Щепіна НВ, Баранова ОЛ, Савіцька ЮВ. Роль нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону у формуванні клінічного профілю пацієнта і вплив на

структурне ремоделювання серця і судин у пацієнтів із гіпертонічною хворобою різного віку та статі. *Art of Medicine*. 2021 липень-вересень; 3 (19) :43-51. DOI: 10.21802/artm.2021.3.19.43

193. Пашкова ЮП. Особливості структурної організації гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків мешканців Подільського регіону. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2015; 25:12-16. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2016_20_1%282%29__4
194. Пашкова ЮП. Варіанти SNPs - поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та відповідні структурно- функціональні показники міокарда у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю. *Галицький лікарський вісник*. 2016; 23(3, 2):101-105. <https://dspace.vnm.edu.ua/123456789/697>
195. Пашкова ЮП, Жебель ВМ. Що до генетичної регуляції рівня мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з есенціальною гіпертензією *Проблеми екології і медицини*. 2016;20(1-2):3–6.
196. Поліщук ТВ. Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуючого гена (LGALS-3, rs 2274273). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022; 26(4):540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03
197. Поліщук ТВ, Жебель ВМ. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023; 27(2): 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)
198. Поліщук ТВ, Жебель ВМ. Поліморфізм кодуючого гена LGALS-3 r2274273 як ендogenous фактор прогностичної ефективності плазмової концентрації галектину-3 відносно ризику розвитку хронічної

- серцевої недостатності на тлі ГХ у жінок. Буковинський медичний вісник. 2023; 27, 3 (107):93-99. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16.
199. Ружанська В.О. Роль поліморфізму гена АТ1-рецепторів в діагностичній та прогностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків. [автореферат дисертації в інтернеті]. Київ: Вінницький національний медичний університет; 2019. 24 с.
200. Ружанська ВО, Сивак ВГ, Лозінська МС, Жебель ВМ. Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1R. Проблеми екології та медицини. 2018;22(1-2):33-37.
DOI: <https://doi.org/10.31718/mer.2018.22.1-2.07>
201. Ружанська В.О., Жебель В.М. Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Раціональна фармакотерапія. 2018;4(49):21-25.
202. Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Жебель В.М. Предиктори есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності у чоловіків мешканців Поділля. Art of medicine. 2018;3(7):111-117.
203. Свінцицький АС, Загородний МІ. Гіпертрофія міокарда: патогенез, прояви, вплив на перебіг артеріальної гіпертензії. Практикуючий лікар. 2012; 12:5-10. www.likar-praktik.kiev.ua
204. Сакович ОО, Жебель ВМ. Плазмові концентрації натрійуретичних пептидів та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку при різному перебігу гіпертонічної хвороби Сімейна медицина. 2011;4:108-113.
205. Старжинська ОЛ, Жебель ВН. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу. Вісник ВНМУ. 2005; 10(2):15-17.
206. Старжинська О Л. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики. Сімейна медицина 2009; 4:39-43.

207. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Кульчевич ЛВ, Шевчук ОК. BNP: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркеру крізь призму статевого диморфізму. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(4):571-576. DOI: [https://doi.org/10.31393/reportsvnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reportsvnmedical-2020-24(4)-02)
208. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Предиктори розвитку та моделі прогнозування в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(1):101- 107. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-19)
209. Франчук СВ, Жебель ВМ. Структурно-функціональні особливості серця при успадкуванні різних варіантів гена рецептора ангіотензину II першого типу у жінок, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник морфології. 2011;17(3): 598-603.
210. Франчук СВ, Жебель ВМ. Паралелі поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу та змін концентрації В-натрійуретичного пептиду у жінок з різною важкістю гіпертонічної хвороби. Biomedical and biosocial anthropology. 2011;17:150-155.
211. Целуйко ВЙ, Матвійчук НВ, Кіношенко КЮ. Основні тенденції зміни рівня NT-pro BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність. Медицина невідкладних станів. 2013;50(3):107-114.
212. Целуйко ВЙ. Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність. Український кардіологічний журнал 2014; 3:77-81

ДОДАТКИ**Додаток А****Список публікацій здобувача**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Поліщук ТВ. Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуючого гена (LGALS-3, rs 2274273). Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022; 26(4):540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03 (Фахове видання України). <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1063/1017>
2. Поліщук ТВ, Жебель ВМ. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023; 27(2): 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2) (Фахове видання України). [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-13](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-13)
3. Поліщук ТВ, Жебель ВМ. Поліморфізм кодуючого гена LGALS-3, rs2274273 як ендогенний фактор прогностичної ефективності плазмової концентрації галектину-3 відносно ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у жінок. Буковинський медичний вісник. 2023; 27,3 (107): 93-99. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16. (Фахове видання України). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16>

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

4. Поліщук ТВ. Поліморфізм гена галектину-3 (rs 2274273) та рівень його плазмової концентрації у жінок без ознак серцево-судинної патології, мешканок Подільського регіону України. VI International Scientific and

Practical Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world» 2023 February 13 – 15; Warsaw, Poland; 2023, С. 201-203. (Тези).

<https://eu-conf.com/ua/events/modern-ways-of-solving-the-problems-of-science-in-the-world/>

5. Поліщук Т В, Жебель В М. Плазмові концентрації галектину-3 у жінок хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, мешканок Подільського регіону України носіїв різних поліморфних варіантів кодуючого гена. XXIII International Scientific and Practical Conference «Scientific trend, solutions, theories and methods of development»; 2023 June 12 – 14; Bilbao, Spain June; 2023, С. 172-177. (Тези). <https://eu-conf.com/events/scientific-trends-solutions-theories-and-methods-of-development/>
6. Поліщук ТВ, Жебель ВМ, Старжинська ОЛ, Франчук СВ, Матохнюк МО, Сакович ОО. Асоціація плазмової концентрації галектина-3 та носимого поліморфного варіанту гена LGALS3 (RS2274273) у жінок з гіпертонічною хворобою та ХСН. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України; 2023 вересень 19—22 вересня; Київ, 2023, С.131-132. (Тези). https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2023/09/Dodatok_1_2023-Konhres-fin.pdf
7. Поліщук ТВ, Старжинська ОЛ, Франчук СВ, Матохнюк МО, Антонюк ЯО, Сакович ОО, Жебель ВМ. Поліморфізм гена галектину-3 LGALS3 (rs2274273) як фактор прогнозу розвитку хронічної серцевої недостатності в жінок з гіпертонічною хворобою. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів. м. Київ, 2023 вересень 19—22 вересня; Київ, 2023 р., С.132-133. (Тези). https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2023/09/Dodatok_1_2023-Konhres-fin.pdf

Апробація результатів дисертації:

- Обласна науково-практична конференція «ХІ Дністрянські терапевтичні читання. Сучасні досягнення терапії внутрішніх хвороб». м. Могилів-Подільський, 2019 р.;
- XIII науково-практична конференція «Профілактична медицина: сучасні технології» м. Вінниця 4 березня 2020 р.;
- Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова. м. Полтава, 19 травня 2023 року;
- XXIV Національний конгрес кардіологів України. м. Київ, 19-22 вересня 2023 року

Додаток Б-1



«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д. мед. н., професор Власенко О.В.

Власенко
20 22 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Поліщук Т.В. у навчальний процес

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3»
2. **Ким запропоновано:** аспіранткою кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Поліщук Тетяною Віталіївною.
3. **Джерела інформації:**
4. Поліщук Т.В. Жебель В.М. (2023) Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Вісник Вінницького національного медичного університету, 27(2), 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2) (Факсове видання України).
5. Матеріали дисертаційної роботи Поліщук Т.В. «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».
6. **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 темами «Гіпертонічна хвороба» та «Хронічна серцева недостатність» у 2022-2023 навчальному році.
7. **Результати впровадження:** використання матеріалів наукових досліджень Поліщук Т.В. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та аспірантів щодо покращення ранньої діагностики гіпертонічної хвороби та ХСН у гіпертензивних жінок.
8. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2, протокол № 5 від 7 грудня 2022 року

Відповідальний за впровадження:

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

Жебель В.М.

Додаток Б-2

«Затверджую»
 Медичний директор КНП «Обласна клінічна лікарня
 ім. О.Ф.Гербачевського» Житомирської обл. ради
 Герасимчук Н.Л.
 18 квітня 2022р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: ««Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Поліщук Тетяна Віталіївна.

3. Джерела інформації:

1. Поліщук, Т.В. (2022) Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуючого гена (LGALS-3, rs 2274273). Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(4). 540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03 (Фахове видання України, Журнал зареєстровано у Міжнародних наукометричних системах Google Scholar).

2. Матеріали дисертаційної роботи Поліщук Т.В. ««Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику кардіологічного відділення КНП «Обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради

5. Термін впровадження: з 18.04.2022 до 22.08.2022

6. Загальна кількість спостережень: 43

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності у жінок 45-65 років.

8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Зав. кардіологічним відділенням

Кушнір М.О.



Додаток Б-3

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

« 13 » лютого 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3».
 2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Поліщук Тетяна Віталіївна
 3. **Джерела інформації:**
 1. Поліщук Т.В. (2022) Плазмові рівні галектину-3 у мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології носіїв різних варіантів кодуєчого гена (LGALS-3, rs 2274273). Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(4). 540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-03 (Фахове видання України).
 2. Поліщук Т.В. Жебель В.М. (2023) Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Вісник Вінницького національного медичного університету. 27(2). 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2) (Фахове видання України).
 3. Матеріали дисертаційної роботи Поліщук Т.В. «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».
 4. **Коли і де впроваджено:** : у практику терапевтичного та консультативно-поліклінічного відділень КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР» (м. Вінниця).
 5. **Термін впровадження:** з 13.02.2023 до 17.04.2023
 6. **Загальна кількість спостережень:** 43
 7. **Ефективність впровадження:** покращення діагностики гіпертонічної хвороби у жінок 45-65 років, мешканок Подільського регіону України.
 8. **Зауваження та пропозиції:** не внесено
- Відповідальний за впровадження:**

/ Медичний директор

Корзун Т.Б.

Додаток Б-4



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3».

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Поліщук Тетяна Віталіївна.

3. Джерела інформації:

1. Поліщук Т.В. Жебель В.М. (2023) Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3. Вісник Вінницького національного медичного університету, 27(2). 258-263. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2) (Фахове видання України, Журнал зареєстровано у Міжнародних наукометричних системах Google Scholar).
2. Поліщук Т. В., Жебель В. М. Плазмові концентрації галектину-3 у жінок хворих на гіпертонічну хворобу та ХСН, мешканок Подільського регіону України носіїв різних поліморфних варіантів кодуючого гена. XXIII International Scientific and Practical Conference «Scientific trend, solutions, theories and methods of development» Bilbao, Spain (June 12 – 14, 2023) С. 172-177 (Тези).
3. Матеріали дисертаційної роботи Поліщук Т.В. «Діагностичне значення галектину-3 в оцінці стану міокарда у жінок з хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби при поліморфізмі гена LGALS-3», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику медичного центру «Центр В»

5. Термін впровадження: з 12.09.2023 до 31.10.2023

6. Загальна кількість спостережень: 27

7. Ефективність впровадження: покращення діагностики гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності у жінок 45-65 років, мешканок Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Багрій Д.А.

Додаток В**ІНФОРМОВАНА ЗГОДА
на участь в науковому дослідженні**

Назва дослідження: «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь у формуванні фенотипу хвороби»

№ державної реєстрації 0116U005376

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

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

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

Підписуючи цей документ, я підтверджую що:

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

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

П.І.Б. пацієнта _____ Підпис

П.І.Б. дослідника Поліщук Т.В. _____ Підпис

« _____ » _____ 20 ____ р.

Додаток Г

КАРТА ОБСТЕЖЕННЯ № _____

Лікувальний заклад КНП «ВОСКДРЗН ВОР»

Історія хвороби № _____

Дата поступлення _____ Дата виписки _____

Клінічний діагноз:

Основний _____

Ускладнення _____

Супутній _____

Паспортна частина

П. І. П. _____

Дата народження _____

Місце народження _____

Місце проживання _____

Дані анамнезу

1. Проф. шкідливості: так -1, ні - 2, тривалість їх впливу _____

2. Фактори ризику ЕГ:

1. Перевантаження: так -1, ні - 2, розумові - 3, фізичні - 4 _____

2. Підвласність стресу: так -1, ні - 2, _____

3. Спадковість: батько - 1, мати - 2, брат - 3, сестра - 4, батько-дід - 5, батько-баба - 6, мати-дід - 7, мати-баба - 8, родичі батька - 9, родичі матері - 10.

4. Ожиріння: так -1, ні - 2, ступінь _____

5. Гіподинамія: так -1, ні - 2, _____

6. Паління: так -1, ні - 2, частота _____ кількість _____

7. Алкоголь: так -1, ні - 2, частота _____ кількість _____

8. Надмірне вживання солі (> 3,5 г/добу): так -1, ні - 2 _____

3. Наявність хвороб:

1. хвороби нирок: так -1, ні - 2

2. ендокринна патологія: так -1, ні - 2

3. ревматичні та вроджені вади серця: так -1, ні - 2,

4. травми або хвороби головного мозку: так -1, ні - 2,

Зріст, см _____ Вага, кг _____ ІМТ _____

Клінічні дані

Симптом	При огляді	Результат
Головний біль	так - 1, ні - 2	
Головокружіння	так - 1, ні - 2	
Мушки перед очима	так - 1, ні - 2	
Болі в ділянці серця	так - 1, ні - 2	
Серцебиття	так - 1, ні - 2	
Похитування при ході	так - 1, ні - 2	
Неврологічні розлади	так - 1, ні - 2	
Задишка при навантаженні	так - 1, ні - 2	
Задишка у спокої	так - 1, ні - 2	
Набряки ніг	так - 1, ні - 2	
Збільшення печінки	так - 1, ні - 2	
Пульс, нормо-ритмічний уд./хв.	так - 1, ні - 2	

Тони серця: 1 т. верхівка – посил. – 1, посл. – 2	так – 1, ні – 2	
2т. – акцент на аорті, так – 1, ні – 2	так – 1, ні – 2	
Легені:		
дихання везикулярне	так – 1, ні – 2	
хрипи	так – 1, ні – 2	
АТ, мм.рт.ст.	САТ	
	ДАТ	

Лабораторні дані

Показник	Результат
Заг. холестерин, ммоль/л	
Тригліцериди, ммоль/л	
ЛПНЩ	
ЛПДНЩ	
ЛПВЩ	
Загальний аналіз крові	ер - $10^{12}/л$, Нв - г/л, КП- , лейк- $10^9 /л$, пал- %, сегм- %, мон- %, лімф- %, еоз- %, ШОЕ- мм/год, тромб- $10^9 /л$
Загальний аналіз сечі	р-я- ПВ- білок- глюкоза - ер- в п/з, лейк- в п/з, циліндри- в п/з, еп- в п/з
Цукор крові, ммоль/л	
Протромбіновий індекс, %	
Креатинін, ммоль/л	
Сечовина, ммоль/л	
К, ммоль/л	
Na, ммоль/л	
Загальний білок, г/л	
АЛТ, од/л	
АСТ, од/л	
Білірубін, загальний, ммоль/л	
ФСГ, ммоль/л	
Поліморфний варіант гена галектину-3 (LGALS3), локус rs2274273	
Галектин-3, нг/мл	
МНП, пг/мл	

ЕКГ заключення

УЗД серця

Показник	Дані
Лівий шлуночок	КДР, см
	КДО, мл
	КСР, см
	КСО, мл
	ТЗСЛШ, см

	ТМШП, см	
	УО, мл	
	ФВ, %	
	ВТС, ум. од.	
	Маса міокарда ЛШ, г	
	Індекс ММЛШ, г/м ^{2,7}	
	Коментар	
Діастолічна функція	Ліве передсердя, см	
	Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	
	Е, м/с	
	А, м/с	
	Е/А, ум.од.	
	е', м/с	
	Е/е'	
	Тип трансмітрального кровотоку	
Мітральний клапан		
Тристулковий клапан		
Аортальний клапан		
Клапан легеневої артерії		
Заключення		

Аспірант кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова _____ Т.В. Поліщук

Науковий керівник,
завідувач кафедри внутрішньої медицини
мед. факультету № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор закладу вищої освіти _____ В. М. Жебель

Директор КНП «ВОСКДРЗН ВОР» _____ С.М. Голодюк