

© Ружанська В.О., Сивак В.Г., Жебель В.М., Пашкова Ю.П.

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

Ружанська В.О., Сивак В.Г., Жебель В.М., Пашкова Ю.П.

ГАЛЕКТИН-3 ЯК БІОМАРКЕР ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЧОЛОВІКІВ

Резюме. У роботі вивчалися концентрації біомаркера галектину-3 у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), що виникла на тлі есенціальної гіпертензії (ЕГ) з носійством поліморфних генів рецептору ангіотензину II типу 1 (АТ1R) і відповідними рівнями мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) при ЕГ. Група контролю становила 79 осіб, в групу з неускладненою ЕГ увійшло 62 особи, в групу з ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA 50 осіб, мешканців Подільського регіону України, віком 40-60 років. Генотипування гена АТ1R проводилось за допомогою полімеразно ланцюгової реакції. Рівень МНУП та галектину-3 визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу. У практично здорових чоловіків мешканців Подільського регіону домінує генотип А1 166А. А носії алелі С переважають серед хворих з ЕГ та ХСН. У носіїв алелі С гену АТ1R достовірно вищий рівень МНУП та галектину-3 порівняно з носіями генотипу А1 166А, що може мати діагностичне значення.

Ключові слова: поліморфізм гена рецептору ангіотензину II типу 1 (АТ1R), мозковий натрійуретичний пептид, галектин-3, артеріальний тиск.

Есенціальна гіпертонічна хвороба (ЕГ) - захворювання, що триває протягом багатьох років і якщо на початку можна загальмувати і навіть перервати події серцево-судинного континууму, то на більш пізніх етапах зміни в органах мішенях стають незворотними. Це мультифакторіальне захворювання, у виникненні якого одну з провідних ролей відіграють генетичні чинники [11, 18]. За сучасними статистичними даними ЕГ займає перше місце в структурі серцево-судинної патології в Україні й у світі. Незважаючи на сучасні методи діагностики та лікування ГХ залишається джерелом високих показників інвалідності та смертності на Україні. Станом на 2016 рік 41,2 % дорослого населення України хворіє на ЕГ [8]. Враховуючи статеві особливості, показник смертності внаслідок ГХ, домінує серед чоловіків, у віковій категорії до 60 років, у порівнянні з показниками жіночої смертності [10].

Мета роботи - на основі даних наукової літератури розглянути сучасний стан прогнозування виникнення і діагностики важкості хронічної серцевої недостатності у чоловіків з есенціальною гіпертензією та надати попередні результати щодо можливості використання рівня плазмової концентрації галектину-3 і В-натрійуретичного пептиду при носійстві різних варіантів АТ1-Р в якості прогностичного чинника.

Одним з найважчих ускладнень гіпертонічної хвороби на сьогодні вважається ХСН. Взагалі на ХСН хворіє близько 1-2 % дорослого населення в розвинених країнах. Після 55 років ризик захворіти становить 33 % для чоловіків та 28 % для жінок. Протягом року, 17 % госпіталізованих та 7 % амбулаторних пацієнтів помирають, найчастіше від раптової смерті чи погіршення пе-

ребігу СН [ESC 2016]. Середній вік хворих з ХСН в Україні становить близько 60 років, при цьому більшість пацієнтів (86,6 %) - особи віком до 70 років [5].

Попередником клінічно значимої СН є асимптоматична діастолічна дисфункція, зокрема у популяції США (вік пацієнтів 67 років) реєструється у 28 %, а у країнах Європи (вік пацієнтів 58 років) - 27 %. 17-25 % пацієнтів у яких діагностовано ХСН помирають на протязі 12 міс. після госпіталізації [35]. Ось чому успіх у своєчасній діагностиці, профілактиці та лікуванні ГХ та ХСН на її тлі, нерозривно пов'язаний із вивченням механізмів їх виникнення та прогресування [1, 45].

Традиційно ХСН та її важкість асоціюють зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), котру звичайно оцінюють по його фракції викиду (ФВ). Однак у значної частини хворих з ЕГ ознаки недостатності кровообігу відзначають при незначно змінений чи навіть нормальній систолічній функції ЛШ. Питома вага цієї групи пацієнтів достатньо висока - від 35 % до 50 %. Необхідно підкреслити високу поширеність діастолічної дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 50-90 % випадків що тісно корелює зі ступенем підвищення артеріального тиску та тривалістю захворювання [37]. До основних патогенетичних механізмів, котрі сприяють розвитку діастолічної дисфункції відносять збільшення постнавантаження при артеріальній гіпертензії, гіпертрофію міокарда, ішемію, а також його фіброз.

Протягом останніх десятиріч уявлення про формування ХСН зі збереженою ФВ ЛШ у значній мірі підтримувалось доказами тісного взаємозв'язку між "перенавантаженням тиском" ЛШ, з одного боку, та порушен-

ням його структури та функції з іншого [51]. Вище згадані механізми СН при ЕГ вимагають нових діагностичних рішень одним з напрямків є пошук нових інформативних легко відтворюваних біомаркерів ХСН.

Біомаркер визначений, як показник, котрий, будучи безпосередньо точно вимірний, може слугувати в якості індикатора фізіологічних та патологічних біологічних процесів, а також використовується, як критерій відповіді на фармакологічне чи терапевтичне втручання [25]. Такі маркери можуть допомогти відібрати людей для подальшого поглибленого клінічного обстеження в тому числі ехокардіографічного. Їх можна також використати для уточнення важкості хвороби. Одним з таких нових біомаркерів є галектин-3.

Галектин-3 являється представником родини лектинів, є індуктором міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену. Він може бути однією з можливих ланок патогенезу синдрому серцевої недостатності між процесами запалення та фіброзу. Галектин-3 практично не виявляється у кардіоміоцитах, тоді як фібробласти міокарда експресують його високі рівні [34]. При потрапленні у міокард він через паракринний ефект стимулює швидке збільшення міофібробластів та вивільнення проколагену 1 у позаклітинну матрицю, що призводить до серцевого фіброзу [57]. Результати досліджень, що проводились, підтримують гіпотезу про те, що галектин-3 має вирішальне значення в ангіотензин-альдостероновому шляху, і призводить до затримки солі і води, ключового механізму, який може привести до розвитку СН [27]. Та проявляється ефективним функціонуванням АТ1R. Експресія галектину-3 має достовірну кореляцію з ФВ ЛШ підвищується у пацієнтів зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка не залежно від етіології СН, коли ще немає клінічних проявів. Ці дані можуть свідчити про більш виражений фіброз міокарду у хворих з ХСН зі зниженою ФВ, що призводить до прогресування діастолічної дисфункції ЛШ [7]. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН на тлі артеріальної гіпертензії був у 1,5 разів вищим порівняно з хворими без такої відповідно [20]. У плазмі крові рівень галектину-3 найбільше корелює з ризиком виникнення смертельних результатів та повторної госпіталізації у пацієнтів з ХСН [47].

Одним з обмежень в оцінці прогностичної цінності галектину-3 є його залежність від статевих та вікових відмінностей, а також від величини клубочкової фільтрації [58].

Галектин-3 був запропонований, як біомаркер з незалежним прогностичним значенням у пацієнтів з гострою та хронічною серцевою недостатністю, а також з його допомогою можна спрогнозувати короточасну (60-денну) смертність. Однак кореляція між фракцією викиду і галектином-3 була слабка і рівень галектину-3 часто збільшувався при відсутності систолічної дисфункції серця. Галектин-3 співвідноситься з важкістю СН: чим вищий функціональний клас, тим вище рівень

галектину-3 та тим вищими є показники смертності. В залежності від концентрації галектину-3 виділяють 3 категорії ризику кардіоваскулярної смертності: $\leq 17,8$ нг/мл (низький ризик), 17,9-25,9 нг/мл (середній ризик) та $\geq 25,9$ нг/мл (високий ризик) [54]. В ході досліджень виявилось, що між циркулюючим рівнем галектину-3, котрий перевищує 19 нг/мл та ризиком виникнення вперше діагностованої діастолічної СН і смертністю від неї є тісна пряма асоціація [32].

Не менш цікавою є інформація про підвищення концентрації галектину-3 у пацієнтів з високим тиском наповнення лівого шлуночка та при порушенні його розслаблення під час діастоли і зниженні фракції викиду правого шлуночка та порушенні роботи мітрального чи трикуспідального клапанів [55].

Виявлено, що галектин-3 здатен здійснювати внутрішньо- та позаклітинні ефекти, котрі в свою чергу, опосередковуються різноманітними сигнальними системами. Так, шляхом зв'язування з поверхневим рецептором Fc γ макрофагів модулюють фагоцитоз, а також приймають активну участь у регулюванні процесів апоптозу активованих Т-лімфоцитів, проліферації та синтезу екстрацелюлярного матриксу у різноманітних тканинах за рахунок активації фібробластів і міофібробластів. Останній ефект реалізується після транслокації галектину-3 в цитоплазмі клітини-мішені з наступною безпосередньою взаємодією з сигнальною молекулою тетрапептиду N-ацетил-Ser-Asp-Lys-Pro (ac-SDKP), котрий деградує за участю АПФ. Отримані дані про здатність галектину-3 регулювати інтенсивність процесів глікації внутріклітинних протеїнів. Припускають, що позитивний вплив ІАПФ у відношенні реверсії гіпертрофії лівого шлуночка може бути обумовлений зниженням тканинної експресії ac-SDKP як вторинного месенджера галектину-3. За рахунок супресії накопичення кінцевих продуктів глікації внутріклітинних протеїнів шляхом зниження експресії тетрапептиду ac-SDKP ІАПФ здатні надавати сприятливий вплив у відношенні "жорсткості" судинної стінки [2]. Тобто концентрація галектину-3 являє собою фенотипову ознаку, що відображає інтенсивність процесів кардіального та васкулярного ремоделювання, котрий можна використовувати для підвищення чутливості традиційних діагностичних тестів, які визначають порушення контрактильної та релаксаційної здатності міокарду, таких як ФВ ЛШ чи пікові систолічні, ранні та пізні діастолічні міокардіальні швидкості [32].

Для уточнення ефективності та підвищення прогностичної цінності нових біомаркерів при ХСН часто використовують добре відомий біомаркер МНП. Який дозволяє відрізнити задишку кардіального генезу від задишки, що виникла внаслідок патології дихальної системи [ESC 2016].

Він вивільнюється із кардіоміоцитів шлуночків, міокардіальних фібробластів та з клітин головного мозку внаслідок підвищення кінцево-діастолічного тиску у камерах серця та їх перевантаженні об'ємом [40]. Після

вивільнення у плазму МНУП зв'язується з високо афінним рецепторами натрійуретичного пептиду, що знаходяться на поверхні клітин-мішеней, викликаючи декілька фізіологічних механізмів: зниження системного тиску крові та венозного повернення крові до серця, балансування електролітного гомеостазу - збільшення клубочкової фільтрації, інгібування реабсорбції натрію, посилення натрійурезу та діурезу, гальмування реакцій відповіді вазопресину/антидіуретичного гормону, розслаблення гладко м'язових клітин; зменшення впливу симпатичної нервової системи на серце та судини - гальмує функцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом інактивації реніну та альдостерону, ангіотензину II; зашкоджує ремоделюванню серця та судин - інгібування запальних, гіпертрофічних, проліферативних процесів у ендотелії, гладко м'язових клітин, міокарді, зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової та систем цитокінів, факторів росту, матричних металопротеїназ, катехоламінів, впливає на процеси коагуляції та атеротромбозу [40, 43, 48, 53].

Отже, МНУП з одного боку є не тільки біомаркером СН, але і важливим патогенетичним фактором, що позитивно впливає на стан серцево-судинної системи, дозволяє вважати, що зміни його рівня є патогномічною ознакою процесу ремоделювання міокарда [29]. Встановлено, що абсолютна концентрація цього пептиду в крові хворих з важкою СН може відображати величину індивідуального кардіоваскулярного ризику. Виявлення дисфункції міокарда на до клінічного етапі, а часто - і у хворих з початковими проявами ХСН є досить складним завданням, оскільки в цих випадках пацієнт має досить неспецифічні скарги [44, 49].

Нормальна концентрація МНУП у нелікованого хворого з задишкою і набряками нижніх кінцівок має високе негативне прогностичне значення та виключає наявність ХСН як можливої причини виникнення симптоматики, що особливо важливо при первинному контакті з пацієнтом [28, 45]. Є дані, про те, що циркулюючий пул МНУП у пацієнтів з ХСН та збереженою ФВ ЛШ достовірно нижчий, ніж у осіб зі зниженою ФВ ЛШ [26, 56]. Для пацієнтів із поступовим початком і стабільним перебігом ХСН пороговий рівень МНУП становить ≥ 35 пг/мл. В цілому для МНУП нормальним референтним значенням є 0,5-30 пг/мл [29]. А у хворих з плазмовим пулом цього пептиду нижче 70 пг/мл вірогідність наявності СН мінімальна [3]. МНУП є кількісним маркером ступеню дисфункції лівого шлуночка та важкості СН, хоча його концентрація не відповідає певним функціональним класам. Первинним стимулом до вивільнення МНУП слугує кінцево-діастолічний міокардіальний стрес [43, 46]. Мультиваріантний аналіз показав, що у випадку плазмового пулу більше 73 пг/мл на кожні 10 пг/мл ризик кардіоваскулярної смерті зростає на 3 %. У хворих з СН підвищення плазмової концентрації цього пептиду вище 106 пг/мл асоціюється з 80 % летальністю протягом найближчих 2 років [58]. Негативний вплив

МНУП на віддалений прогноз зберігається навіть у пацієнтів з безсимптомною СН [60].

Однак, на наш погляд, необхідним є врахування етіологічного чинника СН. Адже, концентрація МНУП може бути вищою у випадках зсувів у структурі міокарда, при яких іще немає клінічних проявів СН.

Зокрема, відомо про збільшення концентрації МНУП у хворих на ЕГ [6, 15, 50]. У чоловіків, хворих на неускладнену ЕГ, при наявності у них гіпертрофії лівого шлуночка, вищий рівень МНУП у плазмі крові у найбільшій мірі асоційований з наявністю діастолічної дисфункції серця [16].

У дослідженнях представників Подільської популяції з ЕГ та СН встановлено, що на відміну від осіб без серцево-судинних захворювань у жінок постменопаузального віку концентрація МНУПу була вищою, ніж у чоловіків відповідного віку. Згідно з проведеними нами, дослідженнями рівень плазмової концентрації МНУП у практично здорових чоловіків достовірно не відрізнявся від такого у практично здорових жінок постменопаузального віку ($p < 0,05$). Що не можливо не враховувати в діагностичному процесі. У чоловіків середнього віку з есенціальною артеріальною гіпертензією II стадії та АГ ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІФК за NYHA, рівні плазмової концентрації МНУП - $72,36 \pm 8,75$ пг/мл та $213,08 \pm 14,75$ пг/мл відповідно є достовірно нижчими, ніж у жінок постменопаузального віку з есенціальною гіпертензією II стадії (МНУП - $250,41 \pm 12,44$ пг/мл) ($p < 0,05$).

У роботі О.Л. Старжинської і співав. встановлено, що у практично здорових чоловіків рівень МНУП у плазмі крові має тенденцію до зростання з віком та негативно корелює з масою та площею поверхні тіла [37]. О.О. Сакович і співав. визначили, що у жінок постменопаузального віку з есенціальною АГ різних стадій та ожирінням плазмова концентрація МНУП є достовірно нижчою, ніж у жінок без ожиріння. Було ідентифіковано пороговий рівень МНУП - 116 пг/мл, і його можна застосовувати для допоміжної діагностики ХСН ІІ А стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA у жінок постменопаузального віку з есенціальною АГ та супутнім ожирінням (чутливість 95,45 %, специфічність - 100 %, безпомилковість - 97,64 %, хибно позитивний результат - 0 %) [42]. У хворих на ГХ та СН плазмова концентрація МНУП достовірно негативно корелює з ФВ ЛШ та є найвищою у разі розвитку систолічної дисфункції серця ($233,03 \pm 17,72$ пг/мл) [16].

У дослідженнях Ю.П. Пашкової доведено, що при ЕГ, незалежно від носійства поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С), плазмова концентрація МНУП є достовірно вищою ($p < 0,001$), ніж в осіб, які увійшли до контрольної групи дослідження [13]. Середня плазмова концентрація МНУП у хворих на гіпертонічну хворобу носіїв генотипів АС та СС майже вдвічі вища, ніж при генотипі АА ($p < 0,05$), очевидно, у зв'язку з вираженішими структурно-функціональними змінами в серці у перших [17].

Оцінка вмісту натрійуретичних пептидів у крові може допомогти у виявленні осіб котрим загрожує розвиток СН. У пацієнтів старших за 50 років із задишкою дослідження вмісту натрійуретичних пептидів у крові виключило б діагноз СН у 97 % випадків і дозволило б знизити необхідність проведення ЕхоКГ на 50 %.

При цьому перспектива вимірювання плазмової концентрації МНУП у цілях скринінгової діагностики ізольованої діастолічної дисфункції у загальній популяції та у осіб похилого віку чи пацієнтів без клінічних проявів СН та/чи збереженою ФВ ЛШ є сумнівною. А також враховуючи, що у МНУП є ряд недоліків, а саме висока залежність від маси тіла, статі, віку і в тому числі від генетики проводиться пошук нових біомаркерів які відображають інші патофізіологічні шляхи формування СН, зокрема такі як ремоделювання шлуночків та фіброз до таких біомаркерів належить галектин-3 [24, 31].

Таким чином, можна зробити припущення, що різноманітні біологічні маркери здатні персоналізувати оцінку ризику пацієнтів з ХСН в залежності від характеру попередньо існуючого фенотипу дисфункції міокарду. А їх комбінація може дати більше переваг для створення найбільш адекватної діагностичної та прогностичної моделі для пацієнтів з ХСН [20]. Оскільки біологічні маркери, такі як галектин-3 та МНУП відображають різні сторони патогенезу ХСН, використання мультимаркерних систем підвищує чутливість теста без втрати його специфічності, що може виявитись дуже корисним [30, 39, 62]. Оптимальна комбінація біомаркерів може дати більше переваг для утворення найбільш адекватної моделі для пацієнтів з ХСН [22, 23].

Особливо враховуючи їх зв'язок з активністю РААС, яка в свою чергу певною мірою залежить від поліморфізму генів які програмують стан цієї системи, зокрема при ЕГ і відповідно при її ускладненні ХСН. У той же час, знову може виникнути питання щодо етіологічного чинника СН і відповідно змін концентрації біомаркерів, що свідчить про стан міокарду. Підвищення АТ і розвиток ЕГ детермінується генетичними чинниками на 30-40 % і приблизно на 50 % факторами навколишнього середовища. За сучасними даними встановлено 61 генних локуса, які беруть участь в регуляції АТ [63]. В рамках спадкової схильності розглядається ціла низка SNPs окремих генів, що можуть впливати на згадані вище процеси. Одним з найбільш дослідженим є поліморфізм гена АТ1R [4, 14]. За даними досліджень у переважній більшості хворих немає одного гена, відповідального за виникнення ЕГ. Серед цих генів ген рецепторів ангіотензину II типу 1 може відігравати важливу роль, оскільки АТ1R відповідальні за кінцеві ефекти всієї РААС [12].

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень дозволяють стверджувати, що у патогенезі ЕГ однією з основних ланок як вище зазначалось є активація компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та її ефекторного гормону ангіотензину II. Також відомо, що у пацієнтів з СН активація РААС

спостерігається майже стовідсотково [17]. РААС є одним з провідних регуляторів судинного тону та водно-електролітного балансу в організмі людини, відповідає за адаптивні реакції організму, в тому числі за оптимізацію центральної гемодинаміки при гострих її порушеннях. В той же час тривала стійка гіперфункція РААС супроводжується розвитком неблагоприємних ефектів та лежить в основі розвитку та прогресування різноманітних патологічних станів, насамперед патології серцево-судинної системи. Активність РААС регулюється величиною продукції реніну, ангіотензиногену й ангіотензинперетворювального фермента.

На сьогодні описані 4 підтипи ангіотензинових рецепторів. Проте, більшість ефектів, викликаних ангіотензином II, опосередковані рецепторами першого типу (АТ1R) [9]. АТ1R локалізуються у різних органах та тканинах, переважно у гладкій мускулатурі судин, серця, печінки, кори наднирників, легенях та в деяких частинах головного мозку. Більшість фізіологічних ефектів ангіотензину II, включаючи несприятливі, опосередковуються через АТ1R: артеріальна вазоконстрикція, в тому числі вазоконстрикція артеріол ниркових клубочків, підвищення гідравлічного тиску в ниркових клубочках, посилення реабсорбції натрію у проксимальних ниркових канальцях, секреція альдостерону корою наднирників, секреція вазопресина, ендотеліну-1, вивільнення реніну, посилення вивільнення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень, активація симпатико-адреналової системи, проліферація гладком'язевих клітин судин, гіперплазія інтими, гіпертрофія кардіоміоцитів, стимуляція процесів ремоделювання серця. Стимуляція АТ1R супроводжується шкідливою дією ангіотензину II на серцево-судинну систему, включаючи розвиток гіпертрофії міокарду, потовщення стінок артерій [41].

Ген АТ1R картований у 3-й хромосомі (3q21-3q25), він містить 5 екзонів і на сьогодні описано близько 16 структурних поліморфізмів цього гена. Проте, виявилось, що саме поліморфізм-заміна у положенні 1166 аденіну (А) на цитозин (С) пов'язаний з функціональною активністю АТ1R [52].

Даний зв'язок поліморфізму гена рецептора АТ1R з виникненням ГХ встановлений у жителів Москви алель А та генотип АА зустрічається значно рідше, а питома вага алелі С та СС-генотипу суттєво вища серед осіб з ГХ на відміну від практично здорових людей [19], у представників французької популяції алель С достовірно частіше виявилася серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та при наявності у них обтяженої спадковості [60]. Повідомляється також, що для японської популяції існує асоціація між носійством СС-генотипу та підвищеним індексом маси міокарда ЛШ як при нормальному АТ, так і у гіпертензивних осіб [59]. Кореляція носійства генотипу СС з розвитком АГ знайдена і у китайській популяції [11]. В Україні - для жителів Полтави частота виявлення генотипів АС та СС вдвічі більша, а питома вага носіїв генотипу АА у 4 рази мен-

Таблиця 1. Плазмозна концентрація МНУП та галектину-3 у практично здорових чоловіків, хворих на ГХ II стадії та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена АТ1R, М±m (нг/мл; пг/мл).

Група	Рівень МНУП у носіїв генотипу АА	Рівень МНУП у носіїв алелі С	Рівень галектину-3 у носіїв генотипу АА	Рівень галектину-3 у носіїв алелі С	p
Практично здорові чоловіки (n=79)	20,05±2,02 (n=49) (1)	21,88±0,62 (n=30) (4)	6,82±0,25 (n=49) (7)	7,36±0,39 (n=30) (10)	p ₄₋₁ >0,05 p ₁₀₋₇ >0,05
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	75,65±4,33 (n=29) (2)	78,95±3,82 (n=33) (5)	20,82±0,51 (n=29) (8)	21,87±0,56 (n=33) (11)	p ₅₋₂ >0,05 p ₁₁₋₈ >0,05
Пацієнти з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. (n=50)	181,93±7,35 (n=24) (3)	190,16±8,85 (n=26) (6)	44,27±2,77 (n=24) (9)	49,23±3,39 (n=26) (12)	p ₆₋₃ <0,0001 p ₁₂₋₉ <0,05
P	p ₂₋₁ <0,0001 p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ <0,0001	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	

ша (p<0,05) у порівнянні зі здоровими особами. Для представників Вінницького регіону показаний зв'язок розвитку ГХ з поліморфізмом АТ1R серед чоловіків зрілого віку, у ході досліджень встановлено, що для носіїв алелі С ймовірність розвитку вираженої ексцентричної ГЛШ та діастолічної дисфункції серця в процесі перебігу ГХ є суттєво вищою, ніж для носіїв лише алелі А [5, 11, 15]. Вірогідність захворіти на гіпертонічну хворобу при наявності у пацієнта генотипу 1166С підвищується в 1,3 рази. Фенотипові ознаки, що пов'язуються з певними генотипами АТ1R можуть бути асоційовані і із змінами в показниках біомаркерів, що потребує спеціального вивчення.

Отримані нами дані показали приблизно таку ж частоту розподілу генотипів та алелей гена АТ1R у чоловіків з групи контролю (n=79) та в осіб чоловічої статі з ЕГ (n=62), ускладненою ХСН ІІ А стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA (n=50), жителів Подільського регіону України, віком 40-60 років. Наступним кроком було проведення аналізу концентрацій МНУП та галектину-3 у носіїв поліморфних генів АТ1R. У представників групи контролю частота генотипу АА гену АТ1R переважає над частотою АС та СС, а частота носійства алеля А виявилася вищою порівняно з частотою носійства алелі С. У групі хворих з ЕГ та АГ ускладненою ХСН ІІ А стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA, генотипи АС та СС зустрічаються частіше ніж генотип АА. Встановлено, що у чоловіків середнь-

ого віку - жителів Подільського регіону України, хворих на есенціальну гіпертензію, носійство генотипу АС і СС та алеля С асоціюється з розвитком ХСН. Як зазначалось вище при носійстві поліморфних варіантів гена АТ1R привертає увагу факт реєстрації нижчого рівня у плазмі крові чоловіків МНУП та галектину-3 - носіїв генотипу АА, як у групи контролю, так і у хворих на ЕГ.

Результати отриманих даних представлені у таблиці 1.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Не дивлячись на залежність концентрації МНУП від віку, статі, маси тіла, в тому числі, і носійства поліморфних варіантів гена АТ1R, цей маркер залишається еталонним.

2. Концентрація галектину-3 також залежить від вище перелічених чинників але дані маркери відображають різні патогенетичні механізми серцевої недостатності і це не можна не враховувати при використанні даного маркера в діагностиці високого ризику розвитку ХСН.

Щодо використання галектину-3 в якості не тільки маркера стану міокарда, але і ефективності лікування ЕГ та ХСН на її тлі потрібно проводити подальші дослідження.

Список посилань

- Амосова, Е. М. (2001). Влияние раннего ремоделирования левого желудочка на состояние его систолической и диастолической функции у больных с острым инфарктом миокарда в динамике госпитального. *Український кардіологічний журнал*, 1, 17-20.
- Березин, А. Е. (2013). Галектин-3 как фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечной недостаточностью. *Запорожский медицинский журнал*, 6 (81), 58-62.
- Березин, А. Е. (2004). Значение активности натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности. От перспективных возможностей к реальной необходимости. *Український медичний часопис*, 4 (42), 70-77.
- Бочков, Н. П., Пузырев, В. П., Смирнихина, С. А. (2011). *Клиническая генетика*. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
- Воронков, Л. Г. (2012). Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*, 1 (1), 8-13.
- Гейфтер, Ю.О. (2006). Стан міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанту генотипу рецепторів ангіотензину ІІ 1-го типу та наявності судинних ускладнень. *Галицький вісник*, 1 (13), 20-24.
- Драпкина, О. М. (2011). Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная недостаточность*, 12 (6), 364-372.
- Іпатов, А. В. (2017). Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні

- (2015-2016 pp.). *Буковинський медичний вісник*, 2 (82), 197-202.
9. Воронков, Л. Г. (2013). *Карведилол: фармакодинамика и место в современной кардиологии*. Київ: Четверта хвиля.
 10. Коваленко, В. М., Корнацький, В. М. (2009). *Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості*. Аналітично-статистичний посібник. Київ: Медінформ.
 11. Кушаковский, М. С. (2002). *Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): причины, механизмы, клиника, лечение*. Алматы: Фолиант.
 12. Лозинський, С. Е. (2012). Роль поліморфізму A1166C гена рецепторів до ангіотензину-II першого типу (АТР1) у виникненні артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка у мешканців Поділля. *Общая медицина*, 5, 87-101.
 13. Пашкова, Ю. П. (2015). Особливості структурної організації гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків мешканців Подільського регіону. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 25, 12-16.
 14. Полушкін, П. М. (2012). Сучасний стан і перспективи дослідження дерматогліфіки у практиці медико-психологічного обстеження студентів і молоді. *Вісник Дніпропетровського університету*, 1, 91-97.
 15. Старжинська, О. Л. (2005). Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II 1-го типу. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 4, 171-177.
 16. Старжинська, О. Л. (2009). Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності - актуальна проблема сучасної експертної діагностики. *Сімейна медицина*, 4, 39-43.
 17. Старжинська, О. Л. (2013). Поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в кардіології. *Biomedical and biosocial anthropology*, 20, 204-207.
 18. Токарь, А. В., Ена, Л. М. (1989). *Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте*. Київ: Здоров'є.
 19. Чистяков, Д. А. (2000). Поліморфізм генасосудистого рецептора ангіотензину II і седечно-сосудисте захворювання. *Терапевтический архив*, 4, 27-30.
 20. Целуйко, В. Й. (2014). Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність. *Український кардіологічний журнал*, 3, 77-81.
 21. Ahmad, T. (2014). The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart. *Am. Heart J.*, 167 (2), 193-202.
 22. Ahmad, T. (2014). Charting a Roadmap for Heart Failure Studies. *JACC Heart Fail*, 1779 (14), 1-5.
 23. Ahmad, T. (2012). Therapeutic implications of biomarkers in chronic heart failure. *Clin. Pharmacol.*, 94 (4), 468-479.
 24. Bayes-Genis, A. (2012). Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, 14, 32-38.
 25. Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69, 89-95.
 26. Brouwers, F. P. (2013). Incidens and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur. Heart J.*, 34, 1424-1431.
 27. Calvier, L. (2013). Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 33, 67-75.
 28. Chairperson, G. M. (2013). ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 31 (7), 1281-1357.
 29. Cowie, M. R. (2002). BNP and congestive heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 44 (4), 17-32.
 30. DeBeradinis, B. (2012). Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.*, 27 (6), 661-668.
 31. De Boer, R. A. (2011). Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann. Med.*, 43, 60-68.
 32. De Boer, R. A. (2013). Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 15, 1095-1101.
 33. De Bold, A. J. (2001). Rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 12 (2), 403-9.
 34. De Filippi, C. R. (2010). Galectin-3 in heart failure - linking fibrosis, remodeling, and progression. *US Cardiology*, 7, 67-70.
 35. Edelmann, F. (2015). Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF. *European Journal of Heart Failure*, 17, 214-223.
 36. McMurray, J. J., Anker, S. D. (2012). ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, 14 (8), 803-869.
 37. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. (1998). *Eur. Heart J.*, 19, 990-1003.
 38. Feng, X. (2012). A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 23, 1-9.
 39. Fiuzat, M. (2013). Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies. *J. Card. Fail.*, 19 (8), 592-599.
 40. Jorrani, S. A. (2004). Strategies for developing biomarkers of HF. *Clin. Chem.*, 50, 265-278.
 41. Kanazawa, H. (1995). Angiotensin II stimulates peptide leukotriene production by guinea pig airway via the AT1 receptor pathway. *Essent. Fatty Acids*, 52, 241-244.
 42. Lenzen, M. J. (2004). Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur. Heart J.*, 25, 1214-1220.
 43. Levin, E. R. (1998). Natriuretic Peptides. *N. Eng. J. Med.*, 339, 321-328.
 44. Lin, Q. (2012). Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Respiratory Medicine*, 106 (9), 1268-1277.
 45. McMurray, J.J.V. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 33 (14), 1787-1847.
 46. Mair, J. (2008). Biochemistry of B-type natriuretic peptide - where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 46, 1507-1514.
 47. Milting, H. (2008). Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J. Heart Lung Transplant.*, 27, 589-596.
 48. Mukoyama, M. (1991). Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial peptide and brain natriuretic peptide. *J. Clin. Invest.*, 87, 1402-1412.
 49. Nair, N. (2013). Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 376 (1/2), 33-40.
 50. Nakamura, M. (2002). Value of plasma B-type natriuretic peptide

- measurement for heart disease screening in Japanese population. *Heart*, 87, 131-135.
51. Ouzounian, M. (2008). Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat. Clin. Pract. Cardiovascular. Med.*, 5, 375-386.
52. Poirier, O. (1998). New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. *Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde. J. Hypertens*, 10, 1443-1447.
53. Potter, L. R. (2006). Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. *Endocrine Reviews*, 27, 47-72.
54. Radu, I. L. (2015). Galectin-3 in heart failure pathology - "another brick in the wall"? *Acta Cardiol.*, 70 (3), 323-331.
55. Ravi, V. Shah. (2010). Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, 12, 826-832.
56. Santhanakrishnan, R. (2012). Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.*, 14 (12), 1338-1347.
57. Smild, T.D.J. (2009). Differential associations between renal function and "modifiable" risk factors in patients with chronic heart. *Clin. Res. Cardiol.*, 98, 121-129.
58. Suarez, G. (2014). Heart failure and galectin 3. *Annals of Translational Medicine*, 2 (9), 86-92.
59. Takami, S. (1998). Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am. J. Hypertension*, 11, 316-321.
60. Tiret, L. (1998). Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: PEGASE study. *Project d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a Moderee Essentielle. J. Hypertension*, 16, 37-44.
61. Tsutamoto, T. (1999). Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.*, 20, 1799-1807.
62. Vavuranakis, M. (2012). Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases. *Curr. Med. Chem.*, 19 (16), 2485-2496.
63. Zhang, P. (2017). Genetic determinants of myocardial dysfunction. *Med. Genet.*, 54, 1-10.

Ружанская В.А., Сивак В.Г., Жебель В.Н., Пашкова Ю.П.

ГАЛЕКТИН-3 КАК БИОМАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ МУЖЧИН

Резюме. В работе изучались концентрации биомаркера галектина-3 у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая возникла на фоне эссенциальной гипертензии (ЭГ) при носительстве полиморфных генов рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1R) и соответствующими уровнями мозгового натрийуретического пептида (МНУП) при ЭГ. Группа контроля составила 79 лиц, в группу с неосложненной ЭГ вошло 62 лица, в группу с ХСН II, А стадии II-III ФК по NYHA 50 лиц, жителей Подольского региона Украины, в возрасте 40-60 лет. Генотипирование гена AT1R проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Уровень МНУП и галектина-3 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа. У практически здоровых мужчин жителей Подольского региона доминирует генотип A1166A. В то же время выявлено, что среди пациентов с ЭГ и ХСН преобладают носители аллели С. У носителей аллели С гена AT1R достоверно более высокий уровень МНУП и галектина-3 по сравнению с носителями генотипа A1166A, что может иметь диагностическое значение.

Ключевые слова: полиморфизм гена рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1R), мозговой натрийуретический пептид, галектин-3, артериальное давление.

Ruzhanska V.O., Sivak V.G., Zhebel V.M., Pashkova Yu.P.

GALACTIN-3 AS BIOMARKER OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION OF MEN

Summary. In work concentration of a biomarker galectin-3 at persons with the chronic heart failure (CHF) which arose against the background of the essential hypertension (EH) at a carriage of polymorphic genes of a receptor of an angiotensin II type 1 (AT1R) and appropriate levels of a brain natriuretic peptide (BNP) at EG were studied. The control group consisted of 79 persons, the group with uncomplicated EG included 62 persons, in the group with CHF II, A stage II-III of FC for NYHA 50 persons, residents of Podillia region of Ukraine, aged 40-60 years. The genotyping of the AT1R gene was carried out using a polymerase chain reaction. BNP and galectin-3 plasma level were determined by ELISA. In practically healthy men, the inhabitants of the Podillia region dominate the genotype A1166A. At the same time, it was found that among the patients with EG and CHF, the carriers of the allele C predominate. Carriers of the allele C of the AT1R gene have a significantly higher level of BNP and galectin-3 compared to carriers of the genotype A1166A, which may be of a diagnostic value.

Key words: angiotensin II receptor polymorphism type II (AT1R), brain natriuretic peptide, galectin-3, arterial pressure.

Рецензент - д.мед.н, проф. Серкова В.К.

Стаття надійшла до редакції 02.06.2017р.

Ружанська Віта Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(093)8875468; ruganskaya@gmail.com

Сивак Віктор Георгійович - аспірант кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)7903176; sivakvg@ukr.net

Жебель Вадим Миколайович - д.мед.н., проф. кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)3020507; vadum1959@gmail.com

Пашкова Юлія Павлівна - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(067)7330108 pashkova354@gmail.com