МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

На правах рукопису

Палагнюк Ганна Олександрівна

УДК: 616.12–008.331.1–055.1:343.982.34:572.524

ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ–1, РІВНІВ ВАЗОАКТИВНИХ ПЕПТИДІВ ТА ВІДПОВІДНИХ ДЕРМАТОГЛІФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

14.01.11– кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Жебель Вадим Миколайович

доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..........................................................…………..5

ВСТУП ………………………………………………………………………………….8

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ……………………………………….…….........14

* 1. Вплив генетичного поліморфізму гена ендотеліну – 1 та вазоактивних пептидів на розвиток гіпертонічної хвороби, що ускладнена та неускладнена хронічною серцевою недостатністю..............…………………………………..15
  2. Роль поліморфізму гена рецептора ангіотензину ІІ 1–го типу як спадкового чинника у розвитку есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності на її тлі…………………………………………………………...32
  3. Дерматогліфи – як скринінговий діагностичний маркер гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності………………………………….38

РОЗДІЛ 2. Клінічна характеристика обстежених ОСІБ та основні методи дослідження …………………………………..……...........................43

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб..........………………………...43

2.1.1.Чоловіки групи контролю……………………………………………43

2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу……………………………………..45

2.2. Методи дослідження, які використовувались у роботі….........................51

2.2.1. Методика визначення поліморфного варіанту гена ендотеліну–1..51

2.2.2. Методика визначення поліморфного варіанту гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу.......................................................................52

2.2.3. Методика визначення концентрації ендотеліну – 1 в плазмі крові..53

2.2.4. Методика визначення плазмової концентрації С–натрійуретичного пептиду …………………………………………………………………….54

2.2.5. Методика визначення показників спектру ліпідів............................55

2.2.6. Методика вимірювання артеріального тиску…...…………………..55

2.2.7. Методика дослідження стану внутрішньосерцевої гемодинаміки..56

2.2.8. Методика проведення велоергометрії………………………………57

2.2.9. Методика дерматогліфічного обстеження пальців обох кистей….58

2.2.10. Методи математичної обробки результатів дослідження..............59

РОЗДІЛ 3. ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ–1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОТЕЛІНУ–1 І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ ГРУПИ КОНТРОЛЮ…………………………………..62

3.1. Варіанти успадкування гена ендотеліну–1 серед чоловіків контрольної групи, мешканців Подільського регіону України……………………………62

3.2. Рівень ендотеліну–1 у плазмі крові чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України …………………………………...66

3.3. Рівень С–натрійуретичного пептиду у плазмі крові чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України ………………………68

3.4. Показники ліпідного спектру і глюкози крові у чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України ………………………69

3.5. Показники артеріального тиску у чоловіків групи контролю із різними поліморфними варіантами гена ЕТ–1, мешканців Подільського регіону України……….....................................................................................................70

3.6. Особливості дерматогліфічних показників пальців обох кистей у чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України…….71

РОЗДІЛ 4. ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ–1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОТЕЛІНУ–1 І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНОЇ СТАДІЇ…………………………………………………………………………………79

4.1. Розподіл частот генотипів та алелей гена ендотеліну–1 серед чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, мешканців Подільського регіону України …………………………………………………………………………79

4.2. Рівень ендотеліну–1 у плазмі крові чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, мешканців Подільського регіону України……………………..84

4.3. Рівень С–натрійуретичного пептиду у плазмі крові чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, мешканців Подільського регіону України………………………………………………………………………….89

4.4. Показники ліпідного спектру і глюкози крові у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ стадії, мешканців Подільського регіону України, носіїв поліморфних варіантів гена ендотеліну–1……………………………………………………92

4.5. Варіанти дерматогліфів на пальцях кистей чоловіків з ГХ різної стадії мешканців Польського регіону …………………………………………….....96

РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЧОЛОВІКІВ З ГХ РІЗНОЇ СТАДІЇ, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ЕТ–1, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ………...109

5.1. Показники структурно–функціонального стану міокарда та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі групи контролю та з ГХ ІІ стадії – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 …………..……………………………….109

5.2. Стан серцевої та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі з ГХ ІІІ стадії при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1…………………….113

5.3. Плазмова концентрація ендотеліну–1 у чоловіків з ГХ різної стадії при різних показниках структури і функції міокарду та показників системної гемодинаміки………………………………………………………………….121

5.4. Рівень СНП у плазмі крові чоловіків з ГХ різної стадії при структурно–функціональних змінах міокарда та системної гемодинаміки……………..125

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....132

ВИСНОВКИ……………………………………………………………………….....151

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…………………………………………………….153

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……………………………………….......155

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

А – швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АТ1–Р – рецептори до ангіотензину ІІ 1–го типу

АТ–ІІ – ангіотензин ІІ

ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГМК – гладком’язові клітини

ГР – гребінцевий рахунок

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДД – діастолічна дисфункція

ЗГР – загальний гребінцевий рахунок

ЗПСО - загальний периферичний судинний опір

Е – швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

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

ЕГ – есенціальна гіпертензія

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕТ–1 – ендотелін – 1

іКДО – індекс кінцевого діастолічного об’єму

іКСО – індекс кінцевого систолічного об’єму

ІМ – інфаркт міокарда

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

КДР – кінцевий діастолічний розмір

КСР – кінцевий систолічний розмір

ЛК – ліва кисть

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МІ – мозковий інсульт

МНП – мозковий натрійуретичний пептид

НУП – натрійуретичний пептид

ПК – права кисть

ПНП – передсердний натрійуретичний пептид

ППСО - питомий периферичний судинний опір

РААС – ренін–ангіотензин–альдостеронова система

РПАГ – ренопаренхіматозна гіпертензія

САТ – систолічний артеріальний тиск

СГР – сумарний гребінцевий рахунок

СІ – серцевий індекс

СНП – С–натрійуретичний пептид

ССЗ – серцево–судинні захворювання

ССС – серцево–судинна система

ТМК – трансмітральний кровотік

DТ – час сповільнення фази раннього діастолічного наповнення

ТГ– тригліцериди

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки

УІ – ударний індекс

УЗД – ультразвукове дослідження серця

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка

NYHA – (функціональна класифікація Нью–Йоркської Асоціації Кардіологів [хронічної серцевої недостатності](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%86%D0%B5%D0%B2%D0%B0_%D0%BD%D0%B5%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%BD%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C) ([англ.](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D1%96%D0%B9%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B0_%D0%BC%D0%BE%D0%B2%D0%B0) New York Heart Association Functional Classification)

NО – оксид азоту

S – фракція передньо–заднього укорочення лівого шлуночка

SNP – Single Nucleotide Polymorphism – мононуклеотидный поліморфізм

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається однією з найбільш значущих медичних та соціальних проблем [40]. Остання обставина пов'язана як з широким розповсюдженням цього захворювання, так і з тим, що підвищений артеріальний тиск (АТ) сприяє розвитку найважчих серцево – судинних катастроф, що призводять до високої смертності в Україні (інфаркту міокарда (ІМ), мозкового інсульту (МІ) та хронічної серцевої недостатності (ХСН) [8, 43]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України в 2014 році в Україні зареєстровано понад 12 млн. осіб зі стабільно підвищеним АТ, що становить в межах 30 % дорослого населення [87].

Як відомо, ГХ вважають мультифакторіальним захворюванням, у розвитку якого ключову роль відіграють взаємодії між генетичними факторами і зовнішнім середовищем [151, 154]. Тому не дивно, що вчені намагаються знайти взаємозв’язок між успадкуванням певних генів і виникненням ГХ, що дозволить персоніфікувати заходи первинної та вторинної профілактики ГХ.

Однією з найважливіших систем, що бере участь у регуляції АТ, є ренін–ангіотензин–альдостеронова система (РААС), дисфункція якої лежить в основі розвитку ГХ. Оскільки, основні ефекти ангіотензину ІІ (АТ–ІІ) реалізуються через стимуляцію рецепторів АТ–ІІ 1–го типу (АТ1–Р), інтерес дослідників прикутий саме до поліморфізму гену АТ1–Р, що особливо інтенсивно вивчається. Установлено – існує вірогідний зв’язок між успадкуванням поліморфних варіантів гена АТ1–Р і розвитком ГХ, а також тяжкістю перебігу даного захворювання ([7, 35, 72].

Окрім множинних ефектів активації РААС, які лежать в патогенезі розвитку ГХ, важливою є вазоконстрикція, а одним із її маркерів вважають рівень ендотеліну–1 (ЕТ–1), який найбільш відомий і вивчений з ендотелінів на сьогоднішній день. Незначне підвищення рівня ЕТ–1 навіть на кілька фемтомоль, виявляють у пацієнтів з ГХ, інфарктом міакарда, ХСН, легеневій гіпертензії [82]. Але питання ролі поліморфізму гена ЕТ–1 в зміні плазмової концентрації ЕТ–1 при ГХ досі залишається маловивченим.

В умовах ендотеліальної дисфункції при ГХ, для підтримання балансу вазодилятаторів/вазоконстрикторів, ендотелій виробляє контррегулюючі сполуки, в тому числі і натрійуретичні пептиди, з–поміж яких чільне місце посідає С–натрійуретичний пептид (СНП) [39]. Слід зазначити, що коливання концентрації СНП в залеж­ності від рівня вазоконстрикторів, зокрема ЕТ–1, широко досліджується [11, 14, 85]. Особлива увага необхідна щодо можливого генетичного впливу на концентрацію ЕТ–1 та СНП як при ГХ та і при ХСН, розвиток якої теж асоційовано із підвищенням активності РААС та із зростанням синтезу вазоконстрикторів.

В останні десятиліття посилився пошук простих, швидких і не дороговартісних маркерів для діагностики носійства поліморфних варіантів певних генів. З цього приводу знову підвищився інтерес до вивчення пальцевої дерматогліфіки як діагностичного маркера. Генетична обумовленість папілярних візерунків шкірного рельєфу дозволяє застосовувати дерматогліфіку в етнічних і популяційно–генетичних дослідженнях. Такі роботи базуються на відомих даних, що етап гребенеутворення і формування типів папілярних малюнків та створення серцево–судинної системи відбуваються у плода одночасно і закінчуються до 22–24 тижня внутрішньоутробного розвитку[23]*.*Тому не дивно, що фенотип є відображенням генотипу а, отже, може служити "візитівкою" носійства поліморфних варіантів генів, що приймають участь в розвитку ГХ та ХСН. Враховуючи це, є досить актуальним вивчення фенотипових маркерів, як найбільш простих, доступних і прийнятних в практичній діяльності лікаря критеріїв діагностики поліморфного варіанту гена ЕТ–1.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево–судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415). Здобувачем здійснений відбір чоловіків до груп дослідження, огляд та аналіз джерел літератури, статистична обробка отриманих даних.

**Мета дослідження**:удосконалення діагностики стадії та прогнозування перебігу ГХ у чоловіків, а також підвищення діагностичної цінності визначення ЕТ–1 як маркера при проведенні наукових та діагностичних досліджень, шляхом встановлення носійства поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn), та відповідних плазмових концентрацій ЕТ–1, рівнів СНП, і використанням дерматогліфів пальців кистей.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити розповсюдженість поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn), плазмові концентрації ЕТ–1 і СНП в групі контролю (чоловіки у віці 40–60 років без серцево-судинних хвороб), мешканців Подільського регіону. Дослідити співвідношення частот поліморфних варіантів гена ЕТ–1 та, відповідно, гена АТ1–Р (А1166С), оскільки поліморфізм останнього може визначати виникнення ГХ та ХСН на її тлі.
2. Установити частоту носійства поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn) і їх співвідношення з різними варіантами гена АТ1–Р (А1166С), плазмові концентрації ЕТ–1 і рівня СНП у чоловіків хворих на ГХ ІІ стадії віком 40–60 років, мешканців Подільського регіону.
3. Дослідити частоту носійства поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn), плазмові рівні ЕТ–1 і СНП у чоловіків хворих на ГХ ІІІ стадії (ускладнена ХСН ІІ А стадії).
4. Вивчити структурно–функціональний стан міокарду та показники спектру ліпідів у чоловіків, при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn), і відповідні рівні ЕТ–1 і СНП в плазмі крові.
5. Розробити методику орієнтовного визначення носійства поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn) за допомогою дерматогліфів пальців кистей.

*Об'єкт дослідження*: гіпертонічна хвороба.

*Предмет дослідження*: поліморфні варіанти гена ЕТ–1 (Lys198Asn); плазмові концентрації ЕТ–1 та СНП; показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки; дерматогліфічні малюнки пальців кистей.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, лабораторні, імуноферментні, генетичні, дерматогліфічне обстеження пальців кистей, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено паралельне вивчення поліморфізму гена ЕТ–1 (Lys198Asn), рівнів ЕТ–1 та СНП в плазмі крові та пов’язаних з ними структурно–функціональних змін міокарда, а також дерматогліфічних малюнків у осіб чоловічої статі без серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також у хворих на ГХ ІІ та ІІІ стадій віком 40–60 років, мешканців Подільського регіону України.

Установлено, що як у чоловіків без ССЗ так і у пацієнтів з ГХ за частотою носійства переважає генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1. При цьому у чоловіків з ГХ плазмовий рівень ЕТ–1 та СНП достовірно вище, а коефіцієнт СНП/ЕТ–1 нижче, ніж в групі контролю при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1.

Уперше показано, що у чоловіків носійство алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) визначає вищий плазмовий рівень ЕТ–1 та СНП. Зокрема, в групі контролю у осіб з алелю Asn концентрація в плазмі крові ЕТ-1 складає (2,53 ± 0,12) фмоль/мл, СНП - (2,98 ± 0,08) пмоль/мл порівняно з гомозиготами Lys/Lys (ЕТ-1 - (1,41 ± 0,05) фмоль/мл; СНП - (2,02 ± 0,29) пмоль/мл (р<0,05). При ГХ різної стадії у носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) відповідні показники теж вірогідно вищі ніж у чоловіків з генотипом Lys/Lys. Отримані дані можуть мати діагностичне значення при використанні цих пептидів в наукових та клінічних дослідженнях.

Визначено, що плазмова концентрація ЕТ-1 та СНП не залежить від індексу маси тіла (ІМТ), на відміну від більшості відомих біологічних маркерів. Це надає перевагу рівням ЕТ-1 та СНП в плазмі крові для уточнення стадії гіпертонічної хвороби при скринінговому обстеженні чоловіків.

Також досліджено, що у осіб з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. (ускладнена ХСН ІІ А ст.) носійство алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) асоціюється з 3 ступенем артеріальної гіпертензії (АГ) та підвищенням показників проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові в порівнянні з гомозиготами Lys/Lys гена ЕТ–1. Окрім того, встановлені більш виражені негативні структурно–функціональні зміни міокарда та системної гемодинаміки саме у носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) (підвищення індексів кінцевого систолічного та діастолічного об’ємів, загального периферичного судинного опору, індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) та зниженням фракції викиду (ФВ) (59,14 ± 1,71) % та (41,14 ± 1,14) %, відповідно), ніж при генотипі Lys/Lys.

Уперше в чоловіків групи контролю та у пацієнтів з ГХ різної стадії встановлено співвідношення поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn) та гена АТ1–Р (А1166С). У осіб без ССЗ – носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) достовірно частіше зустрічається генотип АА гена АТ1–Р (р<0,01) – найбільш благоприємний у відношенні подальшого розвитку ГХ. У осіб з ГХ, генотип АА та носійство алелі С гена АТ1–Р виявляються майже з однаковою частотою при реєстрації різних генотипів гена ЕТ–1. Тобто, поліморфізм гена АТ1–Р не є фактором впливу на частоту різних варіантів гена ЕТ-1.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначення поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn) сприяє більшій точності результатів наукових та діагностичних досліджень з використанням в якості маркера стадії хвороби плазмової концентрації ЕТ–1 для науковців та практикуючих лікарів. Запропоновані межові рівні ЕТ–1 в плазмі крові для гомозигот та гетерозигот по гену ЕТ-1. Їх врахування дозволяє визначити носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) при скринінгу значних контингентів чоловіків, що дає можливість покращити заходи вторинної профілактики ГХ.

**Впровадження отриманих результатів.** Отримані результати впроваджено в практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, кардіологічного відділення кардіологічної клініки Військово–медичного центру Центрального регіону Військово–повітряних сил України, консультативно–діагностичної поліклініки, терапевтичного та кардіологічного відділень Обласної клінічної лікарні ім. О. Ф. Гербачевського Житомирської обласної ради, терапевтичного відділення 1–ої міської клінічної лікарні м. Полтави та використовуються у навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України та на кафедрі внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України. Оформлені 2 патенти України на винаходи.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно обґрунтувала актуальність обраної теми, сформулюваламету та завдання даної наукової роботи. Особисто проведено клінічне обстеження осіб групи контролю та пацієнтів з ГХ ІІ стадії та ГХ ІІІ стадії, що увійшли до груп дослідження. Самостійно була сформована база даних, здійснена статистична обробка отриманих результатів, проаналізовані та узагальнені отримані дані.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах науково–практичної конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету» (м. Харків, 11 вересня 2014), науково–практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 15–16 квітня 2015), ХІІІ Міжнародної наукової конференції молодих вчених «Перший крок в науку» (м. Вінниця, 7–8 квітня 2016), ІХ Kongres Polonii Medycznej, II Swiatowy Zjazd Lekarzy Polskich (м. Варшава, 03 вересня 2016), the 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Seul, 26 вересня 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 5 статей у провідних наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у закордонному журналі, 2 патенти України на винаходи, 6 тез доповідей наукових конференцій України та закордону.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

Гіпертонічна хвороба – головний фактор ризику розвитку хвороб системи кровообігу, однак відсоток осіб з адекватним контролем підвищеного АТ залишається в популяції дуже низь­ким, і, відповідно, ризики ішемічної хвороби серця (ІХС), ХСН, фібриляції перед­сердь, МІ, хвороб периферичних артерій, ниркової недостатності залишаються неконтрольованими [20, 21, 41, 42, 55, 81].

Від есеніальної гіпертензії (ЕГ) страждає близько 25 % дорослого населення світу, поши­реність, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд. осіб, а 7,6 млн. передчасних смертей (близь­ко 13,5 % від загального числа), 54 % МІ і 47 % подій, викликаних ІХС, виникає внаслідок високого АТ [81].

В Україні, на жаль, лише 60 % лю­дей знають, що у них підвищений АТ, з них 50 % лікуються тільки місяць, по­стійно – лише 14 %. Крім важких ускладнень для судинної системи, нирок і серця, ГХ сприяє ранньому старінню організму, зниженню пам’яті та інтелекту, супроводжує ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, що часто розви­вається вже у віці 40–60 років [58].

Епідеміологічні дослідження чітко продемонстрували провідну роль ЕГ як популяційного фактору ризику ХСН [162]. Результати аналізу, проведеного Національним інститутом серця, легень і крові США, свідчить, що у 75 % хворих із ХСН раніше відзначали ЕГ. Остання підвищує ризик розвитку ХСН пропорційно ступеню підвищення АТ, причому підвищення систолічного АТ (САТ) є більш значущим предиктором наступного розвитку ХСН, ніж підвищення діастолічного АТ (ДАТ), незалежно від віку і статі [16].

Мультифакторіальність та спадкова обумовленість ГХ вже добре відомі [6, 47, 61, 96]. На думку різних авторів генетичні чинники визначають розвиток ГХ у 30 % – 80 % випадків хвороби [23]. За даними багатьох авторів близько 80 % хворих на ГХ мають родичів, що страждають від підвищеного АТ [78]. До кінця не відомі конкретні механізми реалізації спадкової схильності до ГХ, оцінка якої є важливим компонентом скринінгу в кардіології, навіть на доклінічному етапі, коли захворювання ще клінічно не проявляється.

По даним Європейської асоціації кардіологів (2016) встановлено 33 генних локуса, які беруть участь в регуляції АТ. Продовжується пошук окремих генів однонуклеотидний поліморфізм яких (Single Nucleotide Polymorphism (SNP) сприяють розвитку ГХ. В останній час значну увагу привертає структурний стан генів РААС, які багатьма дослідниками розглядаються як можливі генетичні маркери ГХ та ХСН. Одним з найменш дослідженим є SNP гена, що кодує ЕТ–1 та його відповідні плазмові рівні. До антагоністів ЕТ–1 належить вазодилятатор СНП, відкритий відносно нещодавно, визначення якого також може слугувати показником важкості перебігу ГХ та ХСН.

* 1. **Вплив генетичного поліморфізму гена ендотеліну – 1 та вазоактивних пептидів на розвиток гіпертонічної хвороби, що ускладнена та неускладнена хронічною серцевою недостатністю**

Дослідження останніх років переконливо показали важливу і самостійну роль ендотелію в розвитку серцево–судинних захворювань. Ендотелій по праву називають найбільшою ендокринною залозою організму. У звичному людській свідомості вигляді ендотелій являє собою орган масою 1,5–1,8 кг або безперервний моношар ендотеліальних клітин довжиною 7 км; площа поверхні ендотелію становить близько 600 м2, кількість клітин – 1×1010 [80]. Ця тонка напівпроникна мембрана, що вистилає зсередини серце і судини, безперервно виробляє величезну кількість найважливіших біологічно активних речовин, тому в даний час комплекс клітин ендотелію розглядають як гігантський паракринний орган, розподілений по всій поверхні людського тіла [80, 113].

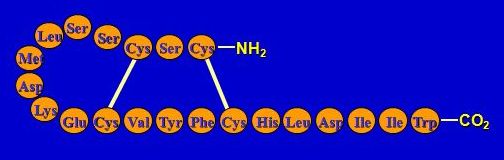
В останні роки публікується багато експериментальних і клінічних робіт, присвячених ролі ендотеліальної дисфункції (ЕД) у виникненні та прогресуванні ряду захворювань серцево – судинної системи (атеросклероз, ГХ, ХСН, ІХС, ІМ та ін.) [71]. Прояви дисфункції ендотелію деякі дослідники пов'язують з дисбалансом між продукцією вазодилятуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку (оксид азоту (NO), простациклін, тканинний активатор плазміногену, СНП, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор), і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів з іншого (ЕТ–1, супероксиданіон, тромбоксан А2, інгібітор тканинного активатора плазміногену) [146]. При тривалому впливі пошкоджуючих факторів (гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, інтоксикація, запалення) відбувається виснаження і спотворення функції ендотелію, і відповіддю на звичайні стимули стають вазоконстрикція, проліферація елементів судинної стінки і тромбоутворення [70, 94]. Крім названих факторів ЕД викликають: 1) гіперхолестеринемія, гіперліпідемія; 2) АГ; 3) спазм судин; 4) гіперглікемія і цукровий діабет; 5) паління; 6) часті стресові ситуації; 7) ішемія; 8) вік [52].

В даний час ЕД розглядають як один із основних механізмів формування ГХ та її ускладнень, зокрема, таких як ХСН, а ЕТ–1 відіграє в цьому одну із ключових ролей [3, 138]. Ендотелій втягується в патологічний процес на найбільш ранніх етапах розвитку ГХ та ХСН [169].

Ендотеліни – група біологічно активних пептидів широкого спектру дії, що є одними з найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію, морфологічно сполучених з кров'ю, з одного боку, і з м'язовою стінкою судин – з іншого. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної та регіонарної гемодинаміки. Найвідоміший з ендотелінів – ЕТ–1 є потужним і тривало діючим судинним констриктором, за ефективністю на порядок перевищує вазоконстрикторний потенціал АТ–II [173], за що справедливо отримав характеристику "найпотужнішого з усіх відомих короткоживучих, але довготривалих медіаторів" [160].

ЕТ–1 – в даний час розглядають як маркер і предиктор стадії і наслідків АГ, ХСН, ІХС, зокрема гострого ІМ, порушень ритму серця, легеневої гіпертензії, атеросклеротичного пошкодження судин, специфічних судинних порушень (рестеноз після коронарної ангіопластики). Вважають, що він також причетний і до несерцевих патологій – таких як післяпологові судинні ускладнення, ураження нирок (гломерулонефрит), ішемічні ушкодження мозку, цукровий діабет і т. д. [19].

ЕТ–1 був відкритий у 1988 р. [M. Yanagisawa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yanagisawa%20M%5Bauth%5D) з культури ендотеліоцитів аорти морської свинки [198]. ЕТ–1 являє собою великий біциклічний поліпептид, що складається з комбінації 21 амінокислоти (рис.1.1). Подібно до інших біологічно активних пептидів ЕТ спочатку синтезуються у вигляді попередників з більшою молекулярною масою. Утворення ЕТ–1 починається з синтезу відповідного препроендотеліна, що складається з 212 амінокислотних залишків. У цитозолі препроендотелін–1 розщеплюється за допомогою специфічних ендопептидаз, з утворенням проендотеліна–1 (38 амінокислотних залишків), що секретується клітинами ендотелію і циркулює в плазмі крові. Під впливом ендотелінперетворюючого фермента, що знаходиться всередині і на поверхні ендотелію, з «великого» ендотеліну утворюються три ізомери ендотеліну, що складаються з 21 амінокислотного залишку з двома бісульфідними зв'язками [93].



**Рис. 1.1 Структура ЕТ–1 (Хромов О. С., Доломан Л. Б., Добреля Н. В. та співавт., 2004).**

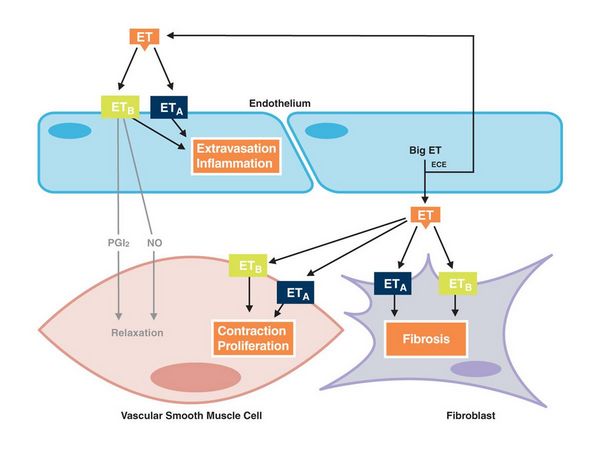
ЕТ–1 в більшості випадків утворюється в ендотеліальних клітинах, але, на відміну від інших ендотелінів, може синтезуватися в гладком’язових клітинах (ГМК) судин, нейронах, астроцитах, ендометрії, гепатоцитах, мезангіоцитах, клітинах Сертолі, ендотеліоцитах молочних залоз, тканинних базофілах [28]. Ізоформи ендотеліну–1 секретуються ендотеліальними клітинами різної локалізації. Так ендотелін–2 знаходять у нирках, кишечнику, міокарді, плаценті, матці; ізоформа ендотеліну–3 виявлена ​​в головному мозку, травному тракті, легенях, нирках [10].

У нормі концентрація ЕТ–1 в плазмі крові людини становить (0,1–1) фмоль/мл або (1,0 ± 0,4) пмоль/мл або не виявляється зовсім. 75–80 % вивільненого ендотелієм ЕТ–1 виявляють у ГМК судин. Період напіврозпаду ЕТ–1 в плазмі крові становить 4–7 хв. [1]. Експериментально встановлено, що важлива роль у видаленні циркулюючого ЕT–1 належить малому колу кровообігу: 82 % введеного ЕT–1 визначається в легенях, менша частка – в нирках. Використовуючи різні методи, було показано, що легені здатні елімінувати від 40 % до 80 % циркулюючого ЕT–1 [129].

Синтез ЕТ–1 стимулюється тромбіном, катехоламінами, ангіотензином, (потім зв’язується з АТ1–Р), вазопресином, інсуліном, інтерлейкіном, клітинними факторами росту, тромбоксаном А2, окисленими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдами високої щільності (ЛПВЩ), гіпоксією, ішемією, механічним подразненням та ін. До інгібіторів синтезу ЕТ–1 відносять натрійуретичні пептиди, ендотелін–3, простаг­ландини Е2 та І2 (простациклін), NО [1].

Докладно вивчено два підтипи ЕТ–рецепторів – ЕТа і ЕТВ (рис. 1.2). Афінітет ЕТа до ЕТ–1 більший, ніж до ендотеліна–2, та менший у 10 разів до ендотеліна–3. ЕТВ володіє майже однаковою спо­рідненістю до кожної з трьох ізоформ ЕТ. Локалізація підтипів ЕТ–рецептора: ЕТа – су­динні ГМК, кардіоміоцити, мозочок, ГМК шлунка та циркулярної пластинки м’язового шару сліпої кишки; ЕТВ– ендотелій судин (найбільше), судинні ГМК, кардіоміоцити, юкстагломерулоцити, мезангіоцити, мозочок, ГМК поздовжньої пластинки м’язового шару сліпої кишки, підшкірні вени [159]. У ЦНС та інших тканинах відкрито підтип ЕТС, який характеризується надвисокою спорідненістю до ЕТ–1. Вазодилятаційні ефекти низьких доз ЕТ–1 пов’язують саме з цим підтипом рецептора [192].

Активація ЕТА– і ЕТВ–рецепторів проявляється вазоконстрикцією або вазодилатацією залежно від біологічного виду та судинного регіону. Так, ін’єкція однієї дози ЕТ–1 призводить спочатку до зниження кров’яного тиску, а протягом наступних 1–3 год – до його підвищення. Крім того, введення ЕТ–1 в низь­ких дозах спричинює вазодилятацію, у разі підви­щення дози відбувається вазоконстрикція. Якщо в більшості випадків активація ЕТа–рецепторів супроводжується вазоконстрикцією, то ендотелійзалежна релаксація ГМК судин опосередковується впливом на ЕТВ2 з подальшим вивільненням NО або простацикліну [120]. Було досліджено, що у чоловіків кількість ЕТА– рецепторів вища, ніж у жінок, що в свою чергу пояснює відповідно більш інтенсивну вазоконстрикцію [180].



ЕПФ

Крововилив і запалення

Великий ЕТ

Фібробласт

ГМК судини

Фіброз

**Скорочення і проліферація**

**Розслаблення**

Ендотелій

**Рис. 1.2 Механізм реалізації дії ЕТ–1 на ГМК судини в нормі та при патології**

ЕТ–1 здатний надавати антинатрійуретичний ефект, який реалізується внаслідок констрикції артерій клубочка нирки, а також безпосередньо констрикторного впливу на стінку судини як артерій, так і вен. До того ж ЕТ–1 бере безпосередню участь у аутопаракринному контролі секреції альдостерону, адреномедуліна і вазопресину, і здатний індукувати тимчасову вазодилатацию, пов'язану з підвищенням вивільнення NO з ендотеліальних клітин. Цей процес опосередковується рецепторами ендотеліну типу В і можливий тільки при збереженій функції ендотелію [163].

Досліджені впливи ЕТ–1 на діяльність серця. Пе­редсердя мають більше ЕТ–рецепторів, ніж шлуноч­ки. На відміну від дії інших вазоактивних і кардіостимулюючих пептидів, інотропні ефекти ЕТ–1 роз­виваються повільно, але тривають довше. ЕТ–1 здатний здійснювати прямі кардіостимулювальні та кардіодепресивні впливи протягом відповідно гіпо– і гіпертензивної фаз дії гормону на судини [186]. ЕТ–1 впливає не лише на тонус судин, призводячи до вираженої і стійкої вазоконстрикції, а й на скоротливість міокарда, величину переднавантаження і післянавантаження, агрегацію тромбоцитів тощо. Важливими властивостями ЕТ–1 є його здатність “запускати” внутрішньоклітинні механізми, що призводять до посилення білкового синтезу і розвитку гіпертрофії серцевого м’яза. Окрім цього, ЕТ–1 сприяє синтезу колагену в серцевому м’язі і розвитку кардіофіброзу. Важливу роль цей вазоконстриктор відіграє і в процесі пристінкового тромбоутворення [146, 150, 165].

Є свідчення про зворотний зв’язок між рівнем холестерину (ХС) плазми та ендотелійзалежною вазодилатацією: у пацієнтів з більш тяжкими формами дисліпідемії відзначають більш виражений ступінь ЕД [108, 146]. На культурі ендотеліальних клітин пуповини людини було показано, що ЛПНЩ збільшували секрецію ЕТ–1, тоді як ЛПВЩ, навпаки, цей процес гальмували [109]. У хворих з атеросклерозом відзначають зміни активності ендотелінперетворюючого ферменту. Було виявлено особливо високе конвертування ЕТ–1 в артеріях пацієнтів, що страждали коронарним атеросклерозом [140]. Таким чином, пошкодження інтими вінцевих судин, що веде до розвитку атеросклерозу, також супроводжується експресією ендотелінперетворюючого ферменту і одночасним інтенсивним локальним синтезом пептиду. Цілком ймовірно, ЕТ–1 впливає не тільки на процеси формування атеросклеротичної бляшки, але і її дестабілізації. Це підтверджує той факт, що вміст ЕТ–1 в нестабільних атеросклеротичних бляшках значно вище, ніж у стабільних [31].

Доведено, що ЕТ–1 є одним із маркерів важкості ГХ, що визначається підвищенням його вмісту в периферичній крові. На кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова було здійснено дослідження плазмових рівнів ЕТ–1 у жінок в період постменопаузи, хворих на ГХ І та ІІ стадії, що проживають у м. Вінниця та Вінницькій області. Визначений найвищий рівень ЕТ–1 у плазмі крові жінок, які хворі на ГХ ІІ ст., що асоціюється з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) [64]. У пацієнток постменопаузного віку з ГХ ІІ та ІІІ стадій (які перенесли ІМ або МІ), мешканок Вінницької області, визначалися достовірно вищі плазмові концентрації ЕТ–1 порівняно з практично здоровими особами. При чому найвищий рівень вказаного пептиду встановлений у пацієнток з ГХ, що перенесли ІМ або МІ [15]. Виявлено, що плазмова концентрація ЕТ–1 достовірно вища у носіїв генотипу АС та СС гена АТ1–Р порівняно з генотипом АА у всіх досліджуваних групах хворих (р<0,05). При носійстві алелі С (А1166С) визначено найбільшу плазмову концентрацію ЕТ–1 [85]. Порівнюючи практично здорових жінок та пацієнток з ГХ ІІ та ІІІ стадії (що ускладнена ХСН ІІ А ст.) постменопаузного віку, визначено, що концентрація ЕТ–1 є найвищою у пацієнток із ознаками ХСН. У хворих з ГХ та ХСН ІІ А стадії з ФВ < 45 % ЛШ рівень ЕТ–1 в плазмі крові вищий, ніж у жінок із ХСН та збереженою ФВ [73]. У роботі С. О. Степанця вивчались особливості продукції ЕТ–1 у чоловіків, хворих на ГХ І та ІІ стадій мешканців Подільського регіону з різними генотипами гена пероксисом–проліфератор активуючих рецепторів гамма. Показано, що плазмові концентрації ЕТ–1 у чоловіків з ГХ, достовірно вищі порівняно з практично здоровими особами. При цьому найвищий рівень зазначеного пептиду виявлений у пацієнтів з ГХ ІІ ст. [79].

На кафедрі внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова проводиться вивчення ЕТ–1 як маркера ЕД при ІХС та ЕГ. Показано, що функціональний стан судинного ендотелію є фактором, що впливає на процеси ремоделювання серця і судин, і грає важливу роль в прогресуванні серцево–судинної патології і ЕГ, зокрема [48]. У роботі В. К. Сєркової та Н. М. Горобець показано, що АГ, незалежно від причини її виникнення, супроводжується значним підвищенням рівня ЕТ–1 у плазмі крові. Більш виражене збільшення плазмової концентрації ЕТ–1 у пацієнтів з АГ ниркового ґенезу, порівняно з хворими на ЕГ, може бути підґрунтям для використання визначення рівня ЕТ–1 в плазмі крові як одного з диференційно–діагностичних критеріїв АГ [76]. Н. В. Кузьмінова дослідила, що у хворих на ГХ ІІ ст. спостерігається підвищення рівня основного вазоконстриктора ЕТ–1. У пацієнтів з ГХ ІІІ стадії відбувається значне зростання рівня ЕТ–1 порівняно з хворими на ГХ ІІ стадії, що може служити несприятливим прогностичним критерієм для хворих на ЕГ [49].

У роботі С. І. Треумової (Україна, м. Полтава) показано, що у пацієнтів, що мають хронічне обструктивне захворювання легень та хронічне легеневе серце, що поєднуються з ГХ, рівень ЕТ–1 достовірно вище, ніж у осіб зі згаданими захворюваннями без ГХ [84].

За даними Л. А. Лапшиной і співавт., рівень ЕТ–1 в плазмі крові у пацієнтів при початкових стадіях ГХ достовірно перевищує такий у здорових осіб [51]. Одним з проявів ЕД у хворих ГХ є зниження ендотелійопосредкованої дилятації артерій [177].

Встановлено порушення функції ендотелію у харківських хворих на ГХ, робочих машинобудування, про що свідчить підвищення в периферичній крові рівня ЕТ–1 та вмісту NO. Більш високий рівень ЕТ–1 спостерігається при ГХ II ст. і концентричній ГЛШ. Автором виявлено помірний кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ–1 і ФВ ЛШ [46].

В. А. Візир та співавт. пропонують використовувати рівень ЕТ–1 плазми крові як чутливий маркер стенотичних уражень брахіоцефальних артерій і одного з додаткових факторів стратифікації хворих з АГ в групи високого цереброваскулярного ризику [13].

При дослідженні рівнів ЕТ–1 у італійській популяції, встановлено, що плазмова концентрація даного пептиду достовірно вища у пацієнтів з ЕГ в порівнянні з практично здоровими особами, однак вірогідно нижча ніж у пацієнтів з вторинною (ренопаренхіматозною) гіпертензією [200].

У роботі С. В. Ляміної (м. Санкт-Петербург) показано, що рівень вазоконстриктора ЕТ–1 в плазмі у осіб молодого віку з АГ I ступеня збільшений в 2,4 рази, в порівнянні зі здоровими і зростає зі збільшенням тривалості гіпертензивного анамнезу [71].

У японській популяції жінок відмічена позитивна кореляція ЕТ–1 в плазмі крові з САТ та ДАТ, а також у осіб з метаболічним синдромом плазмова концентрація пептиду виявилась вищою, ніж при його відсутності [172].

Концентрація ЕТ–1 в плазмі крові найбільш висока у хворих з АГ, що поєднується з атеросклеротичним ураженням артерій, а також у хворих, які перенесли МІ або транзиторні ішемічні атаки [1, 161].

Однак, в світовій літературі представлені і інші результати. Зокрема, А. Hoffman та співавт. [1994], В. Halawa [1999], C. Letizia та співавт. [1999], L. Aziza та співавт. [2011] показали відсутність істотного розходження в середньому рівні ЕТ–1 між пацієнтами з ЕГ в порівнянні з контрольною групою [101, 136, 1, 158]. У роботі В. [Halawa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Halawa%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10522417) плазмовий рівень ET–1 був значно вищим у пацієнтів з тяжкою АГ, ніж у пацієнтів з м'якою та помірною гіпертензією. У пацієнтів з тяжкою АГ був знайдений кореляційний зв'язок між рівнем ЕТ–1 і мікроальбумінурією. Проте не було кореляції між плазмовою концентрацією ET–1 і САТ, ДАТ у хворих з ГХ [136].

Формування ГХ супроводжується розвитком ГЛШ, і ЕТ–1, володіючи мітогенною активністю, стимулює клітинну проліферацію. Біохімічні механізми цих процесів також припускають експресію генів, що беруть участь в біосинтезі ЕТ–1. Таким при формуванні гіпертрофії кардіоміоцитів є поряд з ЕТ–1 АТ–II [104].

У роботі P. Qing та співавт. показано, що ЕТ–1 був цінним незалежним предиктором кальцифікації коронарних судин [171]. При гострій ішемії міокарда рівень ЕТ–1 в системній крові значно збільшується, причому вміст пептиду, як правило, корелює з тяжкістю патологічного процесу. Навіть при неускладненому перебігу ІМ концентрація ЕТ–1 вже в першу добу захворювання значно підвищується і зберігається на цьому рівні до кінця гострого періоду. В підгострий період концентрація ЕТ–1 дещо знижується, але як і раніше значно перевищує рівень у контрольній групі [141]. У хворих з ускладненим ІМ (пристінковий тромбоз, дилятація лівих відділів серця, зниження ФВ, діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ) рівень ЕТ–1 в плазмі поступово підвищується з першої доби гострого періоду захворювання без подальшого зниження концентрації в підгострий період [111].

Простежується наявність тісного взаємозв'язку між вмістом ЕТ–1 в плазмі крові і виразністю симптомів при стенокардії напруги. Так, навіть при стабільній стенокардії рівень ЕТ–1 значно вище, ніж у групі контролю [57]. При прогресуванні стенокардії одночасно з підвищенням рівня ЕТ–1 суттєво погіршується ендотелійзалежна вазодилятація судин [199].

У хворих із ХСН, які перенесли ІМ, також значно зростає концентрація ЕТ–1 в крові. Абсолютне значення плазмового вмісту гормону є прогностичним фактором виживання для таких пацієнтів. Вважають, що ЕТ–1 відіграє важливу роль в ініціації і стимуляції процесів ремоделювання міокарда та судин в постінфарктний період [141]. Причини підвищення тканинної концентрації ЕТ–1 при ХСН в даний час дискутуються. Доведено, що гіпертрофія ЛШ і ХСН асоціюються з підвищенням міокардіальної експресії мРНК препроендотеліна–1 [201]. Ці дослідження підтверджують припущення про збільшення утворення ЕТ–1 внаслідок підвищення продукції препроендотеліна–1.

Можна виділити принаймні кілька механізмів, за допомогою яких ЕТ–1 погіршує перебіг ХСН. Так, відомо, що ЕТ–1 здатний надавати безпосередню токсичну дію на серцевий м'яз і приводити до розвитку і прогресування ХСН. ЕТ–1 може потенціювати мітотичний вплив інших факторів на серцевий м'яз, а також індукувати розвиток вентрикулярних аритмій. Крім того, експресія рецепторів ЕТ–1 в серці здатна викликати ексцентричну ГЛШ. Не виключена можливість того, що порушення ендотелійзалежної вазодилятації можуть бути обумовлені десенсибілізацією рецепторів ендотеліну типу В [57].

У роботі Н. В. Карсанова показано, що при ХСН I функціонального класу (ФК) по NYHA на тлі миготливої аритмії вміст ЕТ–1 підвищується на 47 %, при II ФК – на 82 %, при III ФК – на 165 %, а при IV – на 288 % щодо нормальних значень [38].

Т. І. Магдаліц продемонструвала, що ХСН на тлі ІХС характеризується прогресуючим збільшенням вмісту ЕТ–1 в периферичній венозній крові, ступінь якого максимальна при IV ФК ХСН. Інгібітори дії РААС – еналаприл і лозартан, зменшують вміст ЕТ–1 в крові, при чому еналаприл володіє більш вираженим ендотелінзнижуючою дією. Зниження вмісту ЕТ–1 в крові хворих з серцево–судинними захворюваннями під впливом інгібіторів дії РААС ще раз підтверджує тісний взаємозв’язок між РААС та ЕТ–1 [54].

У людей літнього віку є початкова «скомпроментованість» нейроімуноендокринних взаємин. Так, при рівні ET–1 у людей середнього віку (40–60) років) без ХСН в межах 7,2 пмоль/мл, його рівень у літніх хворих без ХСН (60–74) років) достовірно вище і знаходиться в межах 10,2 пмоль/мл. У літньому віці механізми розвитку дисфункції ендотелію реалізуються в більшій мірі, ніж в середньому віці. Якщо у віці (40–60) років процеси початку ХСН і ендотеліального дисбалансу практично збігаються за часом і взаємообтяжують один одного в рівній мірі, то в літньому віці порушення функції ендотелію виявляється ще до клінічних проявів захворювання. Однак, при важких ступенях ХСН функція ендотелію порушена в рівній мірі у хворих різного віку [9].

Таким чином, більшість дослідників засвідчують вагомість визначення плазмової концентрації ЕТ–1 як можливого маркера серцево–судинних подій. Не меншу зацікавленість може викликати ймовірність генетичного контролю рівня ЕТ–1.

Ген ЕТ–1, що кодує ЕТ–1, знаходиться на хромосомі 6p23–24. Вивчався вплив однонуклеотидного поліморфізма цього гена, що призводить до заміни амінокислоти лізину (Lys) на аспарагін (Asn) в положенні 198 поліпептидного ланцюга (G → Т), на розвиток ЕГ та її ускладнень [34, 56, 131].

Е. М. Березикова показала, що у чоловіків і жінок (змішана група) з ХСН на тлі ІХС, жителів Росії (м. Томськ, м. Новосибірськ, Росія), носіїв генотипу Asn/Asn поліморфного локусу гена Lys198Asn ЕТ–1 виявлено підвищений рівень експресії пептиду в порівнянні з носіями генотипу Lys/Lys (0,33 ± 0,2) фмоль/мл і (0,23 ± 0,2) фмоль/мл відповідно, р<0,05). У носіїв генотипу Lys/Asn рівень експресії ЕТ–1 носив проміжний характер, однак достовірних відмінностей від носіїв генотипів Asn/Asn і Lys/Lys не виявлено. Отже, для носіїв алелі Asn характерний більш високий рівень ЕТ–1 в плазмі, в той час як генотип Lys/Lys асоційований з найменшим рівнем пептиду [6].

У осіб молодого віку чоловічої і жіночої статі особливо з ГХ, нейро–циркуляторною дистонією по кардіальному, гіпотонічному та гіпертонічному типу, що проживають в м. Самарі (Росія) мутація гена Lys198Asn ЕТ–1 приводить до підвищення АТ [34].

Е. В. Щеглова (м. Владикавказ, Росія) продемонструвала, що хворі з варіантом Lys/Lys гена ЕТ–1 частіше мають надлишкову масу тіла, а носії алеля Asn – порівняно більш високий, ніж у пацієнтів гомозиготних по алелю Lys, рівень ЕТ–1 в плазмі крові. В той же час, не встановлено впливу маркера Lysl98Asn гена ЕТ–1 на прогноз у пацієнтів з ІХС після гострого коронарного синдрому [91].

У роботі Л. О. Мінушкіної (м. Москва) при аналізі асоціації поліморфізму гена ЕТ–1 з тяжкістю АГ в групі хворих з обтяженим сімейним анамнезом було виявлено, що більш високий рівень АТ, що відповідає АГ 3 ступеня, був асоційований з носійством алелі Asn поліморфного маркера Lys198Asn гена ЕТ–1, генотип Lys/Lys – був захисним. При дослідженні зв’язків поліморфізму гена ЕТ–1 зі стадією ГХ – частота генотипів достовірно не відрізнялась. У хворих на ГХ – жителів Якутії відзначена велика частота носійства генотипу Lys/Lys (74,3 %) гена ЕТ–1 у порівнянні з хворими ГХ – жителями м. Москви (46,1 %) [56].

В іншій науковій роботі були отримані подібні результати – у досліджуваній групі якутських хворих з ГХ відзначена велика частота носійства генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1 у порівнянні з хворими ГХ – жителями м. Москви. Серед хворих ГХ якутів – носіїв генотипу Lys/Asn і Asn/Asn поліморфного маркера Lys198Asn гена ЕТ–1 – достовірно вищий рівень варіабельності нічного ДАТ. Генотип Lys/Lys асоційований з діастолічною дисфункцією ЛШ I типу (порушення релаксації міокарда ЛШ) [62].

У казахській популяції результати аналізу частоти розподілу варіантів гена ЕТ–1 показали, що генотип Lys/Lys у пацієнтів з ГХ зустрічається в 1,3 разів менше, ніж у групі контролю. Гетерозиготний варіант Lys/Asn однаково часто зустрічається у хворих з ЕГ та у контрольній групі. Генотип Asn/Asn був ідентифікований лише у пацієнтів з ГХ [131].

Досліджено, що у осіб з надмірною масою тіла (ІМТ ≥26 кг/м2), що є носіями алелі Asn спостерігається високий АТ в порівнянні з гомозиготами Lys/Lys. Окрім того, у пацієнтів з надлишковою вагою та генотипами Asn/Asn, Lys/Asn рівень АТ достовірно вищий ніж у пацієнтів з ІМТ < 26 кг/м2. Тобто, автори роблять висновок, що алель Asn асоціюється с високим АТ лише у пацієнтів з ожирінням [187]. Подібне дослідження було проведено і в японській популяції, де показано, що у пацієнтів з ІМТ ≥25 кг/м2, що є носіями алелі Asn (Asn/Asn, Lys/Asn) рівень АТ був на 1,8 мм рт.ст вище ніж у пацієнтів з ожирінням та генотипом Lys/Lys [100].

С. Tanaka та співавт. показали на культурах клітин, що поліморфізм Lys198Asn не впливає на рівень ЕТ–1, що міститься в клітинному супернатанті і його попередників, але вміст пептиду в крові хворих з гіпертензією, що мають генотип Asn/Asn, мав тенденцію до підвищення, ніж у хворих з генотипом Lys/Lys, проте вірогідної різниці не виявлено [185].

У Великобританії при дослідженні нормотензивних юнаків були отримані наступні результати, так, носії алелі Asn у спокої мали нормальний АТ, однак при емоційному стресі (відеоігри, холод на передпліччя) в них спостерігалось підвищення ДАТ, в основному у пацієнтів з ожирінням. Окрім того показано, що у носіїв алелі Asn, що мають нижчий вихідний соціально–економічний статус достовірно вищий САТ при грі у відеоігри [190].

Отже, питання ролі поліморфізму гена ЕТ–1 і його відповідних плазмових концентрацій, як стимулятора ЕД при ГХ досі залишається маловивченим, а в межах України він взагалі не вивчався. Слід відмітити, що більшість дослідників визначають поліморфні варіанти гена ЕТ–1 у змішаних по статі групах, однак вже відомі роботи про статеві відмінності рівнів ЕТ–1, що теж стало поштовхом до формування одностатевої групи дослідження в даній науковій роботі.

Не менш важливим, ніж можливий генетичний контроль концентрації ЕТ–1 у практично здорових осіб, ГХ та ХСН, є концентрація прямого антагоніста цього пептиду – СНП. Останній може певною мірою по різному змінюватись в залежності від рівнів ЕТ–1 при носійстві його окремих генів в нормі і при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ).

Про роль СНП в серцево–судинній фізіології та патології відомо небагато, хоча він був виділений ще в 1990 р. Основним джерелом експресії гена CНП є структури головного мозку, хоча високі концентрації пептиду виявлені в хондроцитах і цитокінпродукуючих клітинах ендотелію. Пептид не має накопичувальних гранул в тканинах, тому для його вивільнення необхідні експресія і синтез CНП de novo [30]. Клітинний процесинг CНП починається з транскрипції гена СНП [1]. Далі йде синтез пре–проСНП і його переміщення в ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі, в яких формується про–CНП. Про–CНП виявляється у людини в кістках, мозку, ендотелії судин і в серці. Початковий протеоліз про–CНП здійснює фурин, при подальшому розщепленні ферментами формується дві форми фізіологічно активного CНП, що складаються з 53 і 22 амінокислот [170]. Різні форми фізіологічно активного СНП (CНП–53 і CНП–22), ймовірно, виконують різні функції. CНП–53 виявляється у високих концентраціях в гомогенаті мозку [189], в ендотеліальних клітинах судин і серця, у той час як СНП–22 переважає у людини в плазмі крові [181] і в цереброспінальній рідині [188]. Біологічні ефекти СНП зв’язують переважно з останньою формою. Пептид у такій формі знаходять у міокарді обох передсердь та шлуночків. Як і інші натрійуретичні пептиди (НУП), СНП має 17–членну кільцеву структуру, яка замикається дисульфідним зв’язком, що потрібно для з’єднання пептиду з натрійуретичними рецепторами за типом ліганд–рецепторної взаємодії (лігандом є пептид). Існують 3 типи рецепторів (трансмембранних білків) НУП: NPR–А, NPR–B і NPR–C. Передсердний натрійуретичний пептид (ПНП) і мозковий натрійуретичний пептид (МНП) зв'язуються з рецепторами ПНП (NPR–A) і знімають блокаду внутрішньоклітинної гуанілатциклази, в результаті цього і утворюється цГМФ, дія якої опосередковує натрійурез, вазодилятацію, зниження секреції реніну, антимітогенез – пригнічення зростання мезангіальних клітин, судинних ГМК, серцевих фібробластів і ендотеліальних клітин. СНП, зв'язуючись з рецепторами МНП (NPR–B), не викликає помітного натрійуретичного та діуретичного ефекту, але через дію гуанілатциклази і цГМФ надає вазодилятуючу дію і пригнічує ріст ГМК судин, модулюючи їх фенотип. Все це розглядається як паракринна форма регуляції. А С–рецептори є кліренс–рецепторами для НУП. Рецепторні структури широко представлені практично в усіх тканинах організму людини. Особливо висока їх експресія спостерігається у нирках, серці, ендотелії судин, клітинах гладеньких м’язів. Наявність великої кількості рецепторів в судинних ГМК, прилеглих безпосередньо до ендотеліальних клітин, дозволяє припускати, що СНП проявляє свою дію утворюючись локально в судинній стінці, а не надходячи з циркулюючої крові [170].

У культурі ендотеліальних клітин секрецію CНП підвищують трансформуючий фактор росту, туморонекротичний фактор, інтерлейкін I. Натомість інсулін пригнічує синтез СНП [122, 182]. Напівперіод життя в плазмі крові CНП становить 2,6 хв. Елімінація СНП з кровообігу здійснюється за допомогою двох механізмів. Перший – ендоцитоз з лізосомальною деградацією, модульований через NPR–C. Другий – за допомогою ферменту нейтральної ендопептидази. Нормальна концентрація в плазмі крові CНП становить 1,4–1,9 пмоль/мл [143].

In vitro у культурі клітин судинної стінки виявлена антипроліферативна активність СНП. Проведені дослідження показали, що СНП знижує секрецію ЕТ–1, експресію гена гіпертрофії, гальмує обумовлене ЕТ–1 підвищення внутрішньоклітинної концентрації Са2+ та гіпертрофію кардіоміоцитів через циклічний гуанозинмонофосфат – залежний шлях. В свою чергу, висока концентрація ЕТ–1 гальмує активність СНП через протеїнкіназа–С залежний та Са2+ залежний механізми. Таким чином, СНП та ЕТ–1 виступають як протидіючі фактори [74, 115, 116].

Представлені і інші докази важливої ролі пептиду у регуляції судинного тонусу та проліферації складових судинної стінки. Так, у дослідженні іn vitro встановлений виражений вазодилятуючий ефект СНП с переважним впливом на артерії [134, 196]. Цікаво, що релаксаційний вплив пептиду реалізувався і у випадку інтактного ендотелію. Крім місцевих судинних ефектів, СНП бере певну участь у регуляції системної гемодинаміки, зокрема, шляхом блокування секреції альдостерону та реніну [142]. Взаємодія з РААС підтверджена у експерименті із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та антагоністів рецепторів до АТ–ІІ у пацюків з АГ та ХСН. Встановлено, що у разі медикаментозного блокування РААС рівень пептиду суттєво зростає. Отримані in vitro дані підтверджені в експериментах на тваринах. У дослідженні з екзогенним введенням синтетичного пептиду доведено його вазоактивні властивості, гіпотензивну дію за рахунок зниження серцевого викиду. У разі введення СНП у високій концентрації спостерігалося значне зниження тиску у правому передсерді та легеневій артерії піддослідних тварин [175]. Крім того, суттєво зростали швидкість клубочкової фільтрації та екскреція натрію, що підтвердило натрійуретичні властивості пептиду. Зростання плазмової концентрації СНП було зафіксовано у експериментальних дослідженнях з моделюванням ХСН [124, 125, 152]. Встановлено також, що плазмова концентрація пептиду не корелює з ехокардіографічними показниками стану систолічної функції ЛШ. Загалом, автори схильні розглядати СНП не тільки як маркер прогнозу, але й стадії перебігу ХСН [124, 127]. Разом з тим, у низці робіт показано, що плазмова концентрація пептиду у хворих як з хронічною, так і з гострою серцевою недостатністю достовірно не відрізняється від такої у практично здорових осіб. Проте, спостерігається суттєве зростання екскреції СНП з сечею [103]. Автори пояснюють такий феномен швидким розпадом пептиду та неможливістю, у зв’язку з цим, встановити істинний його рівень у крові хворих.

У ряді робіт підтверджено зростання рівня СНП у плазмі крові хворих з АГ. Так, у роботі Н. В. Поліводи серед запоріжських пацієнтів з ГХ спостерігають істотне порушення метаболізму НУП, що характеризується підвищенням продукції натрійуретичного пептиду типу С, що проявляється вираженим збільшенням вмісту СНП в плазмі крові та є значимим чинником розвитку гіпертрофії артеріальної стінки в артеріях м'язового типу [66].

Подібні результати були підтверджені і у донеччан хворих на ГХ, де також отримані кількісні порушення обміну НУП, які проявляються збільшенням вмісту в плазмі крові СНП – на 75,66 %. Згідно дослідження, суттєву роль у патологічних змінах структурно–функціонального стану артеріальних та венозних судин при ГХ, за даними кореляційного та регресійного аналізів, відіграє порушення метаболізму натрійуретичного пептиду типу С. Антигіпертензивна терапія еналаприлом у хворих на ГХ супроводжується не тільки суттєвим зменшенням гіпертрофії міокарда ЛШ, гіпертрофії артеріальних судин та зворотним розвитком ендотеліальної дисфункції і порушень венозної гемодинаміки, але й істотним зменшенням продукування СНП – на 34,75 % [11].

На території Вінницької області визначались рівні СНП у плазмі крові чоловіків з ГХ І, ІІ стадії та у жінок з ГХ І, ІІ та ІІІ стадії (які перенесли МІ або ІМ). Визначено, що у пацієнтів з ГХ обох статей плазмовий рівень СНП достовірно вище ніж у практично здорових осіб відповідної статі (р<0,05). Встановлено, що у чоловіків рівень СНП достовірно найвищий при ГХ ІІ ст., а у жінок при ГХ ІІІ ст., що може свідчити про більш глибокі морфо–функціональні зміни ендотелію судин при важчому перебігу ЕГ. При визначенні плазмових рівнів СНП у пацієнток постменопаузного віку, які хворіють на ГХ І, ІІ та ІІІ стадій (що ускладнена ХСН ІІ А ст.), встановлено достовірно найвищу концентрацію вищевказаного пептиду у пацієнтів з ГХ та ХСН ІІ А стадії зі зниженою ФВ ЛШ [73]. Окрім того, жінки–носії генотипів АС та СС гена АТ1–R мають вірогідно більший рівень СНП в порівнянні з гомозиготами по алелі А [14, 79, 85]. Встановлено, що при будь–якому варіанті перебі­гу ГХ (ГХ ІІ ст. та ГХ, що ускладнена МІ) величина коефіцієнту СНП/ЕТ–1 була меншою, ніж у контрольній групі, що може відображати наявність дисбалансу в концентраціях вазодилятатора СНП та вазоконстриктора ЕТ–1 [14, 85].

У деяких наукових роботах показано, що рівень СНП при стабільному перебігу ХСН залишається в межах норми, що може пояснюватись короткоживучістю СНП [117, 195]. У 1992 році T. Takahashi та співавт. намагалися ідентифікувати СНП в тканині міокарда, але спроба була невдалою [184]. Цікавість до цієї теорії з’явилась у D. J. R. Nunez, у цьому ж 1992 році, коли в міокарді були знайдені НУП рецептори типу В, що дало змогу запідозрити, що СНП приймає участь у роботі серця як ПНП і МНП [164]. Wei та співавт. підтвердили, що в міокарді при ХСН рівень СНП в 2–3 рази вищий ніж у циркулюючій крові [195].

У роботі А. Alqasim показано, що у пацієнтів з ізольованою систолічною АГ рівень СНП достовірно нижче ніж у пацієнтів з ГХ та у практично здорових осіб. Проте не відмічалось різниці у рівнях СНП між групою контролю та особами з ЕГ [99]. Подібні результати були отримані і в іншій науковій роботі, де показано, що рівень СНП, на відміну від МНП у пацієнтів з ЕГ достовірно не відрізнявся від осіб з групи контролю [121].

При дослідженні рівнів МНП та СНП у практично здорових дітей встановлено, що при ожирінні рівні згаданих пептидів достовірно нижчі ніж у дітей з нормальною масою тіла. Автори пов'язують це із тим, що клітини жирової тканини багаті на нейтральну ендопептидазу – фермент, відповідальний за кліренс пептиду, а також більшою концентрацією в адипоцитах рецепторів НУП типу С, які забезпечують зв’язування та виведення НУП з організму [126].

Отже, згідно даних літератури плазмова концентрація ЕТ–1 може визначатись варіантом гена, що його кодує, і попередніх таких досліджень у представників української популяції не проводилось, як зазначалось вище**.** Окрім того, немає робіт де б науковці визначали плазмову концентрацію СНП в залежності від поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Тому таке дослідження теж планується.

* 1. **Роль поліморфізму гена рецептора ангіотензину ІІ 1–го типу як спадкового чинника у розвитку есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності на її тлі**

Незважаючи на успіхи в лікуванні хворих на ГХ, відсоток серцево–судинних ускладнень даного захворювання, та ХСН зокрема, і, як наслідок, смертність і інвалідизація населення залишаються надзвичайно високими [87]. Однією з причин цього є недостатність знань про всі механізми розвитку ГХ. Більшість науковців визнають, що патогенетичну основу ГХ складає молекулярна організація генів, продукти експресії яких беруть участь у регуляції АТ [36, 72]. Серед генів, структурний поліморфізм яких може сприяти розвитку ГХ, на першому місці стоять гени компонентів РААС.

Величезне значення ендотелію у розвитку серцево–судинних захворювань взагалі, і ХСН зокрема, випливає з того, що основна частина АПФ розташована на мембрані ендотеліальних клітин. За даними V. J. Dzau 90 % всього обсягу РААС припадає на органи і тканини (10 % – на плазму), серед яких судинний ендотелій займає перше місце, тому гіперактивація РААС є неодмінною умовою ЕД [130]. Участь АПФ у регуляції судинного тонусу реалізується через синтез АТ ІІ, який надає потужний вазоконстрикторний вплив за допомогою стимуляції АТ1– рецепторів ГМК судин. Інший механізм, більш зв'язаний з ЕД, пов'язаний з властивістю розташованого на поверхні ендотеліальних клітин АПФ прискорювати деградацію брадикініну. Відсутність адекватної стимуляції брадикінінових β2–рецепторів клітин ендотелію призводить до зниження синтезу ендотеліального фактора релаксації – NO і підвищенню тонусу ГМК судин[29].

У літературних джерелах також висвітлюється питання ролі загального ХС та тригліцеридів (ТГ) у розвитку ЕД при серцево–судинних захворюваннях та ГХ, зокрема [53, 137, 176]. Так, автори відмічають, що ГХ та гіперхолестеринемія досить часто ідуть пліч–о–пліч. Доведено, що ЛПНЩ стимулюють АТ1–Р рецептори, тим самим провокуючи АГ, а лікування статинами призводить не лише до зниження рівня ХС, але і АТ [137, 176]. Підвищення рівня загального ХС збільшує ризик розвитку ГХ у чоловіків на 23 % [137].

Ген АТ1–Р розташований на хромосомі 3q21–q25. А. Bonnardeaux і співавтори описали 16 поліморфних станів гена АТ1–Р, але з них впливає на функціональну активність рецептора і ефекти АТ–II в клітині тільки мутація в третій нетрансльованій ділянці, що містить поліморфну ділянку А [66С (являє собою заміну аденіна (А) на цитозин (С) в [66–му положенні нуклеотидної послідовності ланцюга) [112]. Значна частота генотипу АС і СС у осіб з ГХ, за даними літератури, дозволяє припустити, що саме цей варіант вносить значний вклад в регуляцію індивідуального рівня АТ і розвиток ГХ [7, 26, 32, 35, 77, 83, 86, 89, 106, 119, 153, 157, 193].

Згідно даних літератури, у жителів Франції генотип АС та СС частіше зустрічався у пацієнтів з ГХ та у практично здорових осіб, що мали обтяжений спадковий анамнез по ГХ [107, 112]. Подібна ситуація спостерігалась і у здорових австралійців, де носійство алелі С асоціювалось з підвищеним ризиком розвитку ГХ, при умові наявності обтяженої спадковості по АГ [148]. У жителів Японії, виявлений зв'язок між генотипом СС і збільшенням іММЛШ як у пацієнтів з ГХ, так і у осіб з нормальним АТ [169]. У нідерландському дослідженні виявлено, що у пацієнтів з ГХ, що є носіями генотипу СС вазоконстрикція грудної артерії у відповідь на введення АТ–ІІ є достовірно вищою, ніж у пацієнтів з генотипами АА та АС [191]. У мешканців північної Індії була виявлена достовірна асоціація між носійством генотипів АС та СС та розвитком ЕГ. Окрім того у осіб з генотипом СС ризик розвитку ГХ в 2,4 більший ніж у пацієнтів з АС та АА [119]. Щодо жителів Аргентини (м. Сан Льюіс) встановлено, що алель С та генотип АС достовірно частіше визначалась у пацієнтів з ГХ в порівнянні з контрольною групою [157]. У населення Китаю виявлено, що носійство генотипу АС та СС вірогідно асоціюється з виникненням ЕГ [193]. Однак у науковому дослідженні, що проводилось в Ірані не виявлено достовірної різниці у носійстві генотипів АА, АС та СС між нормотензивними та гіпертензивними жінками, однак алель С вірогідно частіше зустрічалась у жінок, що мають високий АТ [106].

Проте у інших наукових роботах автори демонструють протилежні результати. Так, серед нігерійців 99 % досліджених осіб, до яких входили як пацієнти з ГХ так і практично здорові чоловіки та жінки, були носіями генотипу АА, і лише 1 % – АС. А також, поліморфізм A1166C не асоціювався з розвитком ГХ. Не встановлено зв’язку поліморфізму гена АТ1–Р з показниками АТ та масою міокарду ЛШ (ММЛШ) у мешканців Італії [174].

Подібні дослідження проводились і на теренах України. Так, у Полтавському регіоні проводилось дослідження поширення генотипів АТ1–Р (А1199С), у здорових чоловіків та хворих з ЕГ і ренопаренхіматозною гіпертензією (РПАГ). У групі хворих ЕГ, порівняно зі здоровими особами, відзначається збільшення частоти генотипу СС в 2 рази, АС в 1,5 рази, і зменшення майже в 3 рази генотипу АА. У пацієнтів з РПАГ генотип АС зустрічається в 2 рази частіше, порівняно зі здоровими особами, генотип АА – в 1,7 рази рідше, а генотип СС – в 3,6 рази рідше. Алель С у хворих РПАГ зустрічається в 1,4 рази частіше, ніж у здорових, частота алелі А істотно не відрізняється. Слід зазначити відмінності у розподілі генотипів при РПАГ від ЕГ. При РПАГ: значно менша кількість осіб з генотипом СС і більше з генотипом АС [35].

На території Одеської області у чоловіків носійство генотипів АС і СС AT1–R асоціюється з великим рівнем САТ і відносним кардіоваскулярним ризиком, але не асоціюється зі зміною структурних параметрів ЛШ по даним ехокардіографії (ЕхоКГ). Не виявлено достовірних відмінностей в частотному розподілі генотипів і алелей AT1–Р А1166С поліморфізму між пацієнтами різних груп обстеження [83].

У Харкові обстежували чоловіків та жінок, що перенесли інфаркт міокарда. Пацієнти, які перенесли ІМ, мали різний тип генотипу А1166С гена AT1–Р: генотип АА – 60,0 % хворих, АС – 33,3 %, СС – 6,7 %. У пацієнтів з ІМ – носіїв мутантного рідкісного алеля С (АС і СС) порівняно з носіями А–алеля спостерігався більший обсяг некрозу міокарда за даними сироваткового вмісту МВ фракції креатинфосфокінази [89].

Подібні дослідження проводились серед чоловіків і жінок на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. При дослідженні практично здорових чоловіків та з ГХ ІІ і ІІІ стадій (що ускладнена ІМ або МІ) у Вінницькій області визначено, що носійство генотипів АС та СС і алеля С гена АТ1–Р пов'язане з вірогідно більшим ризиком захворюваності на ГХ, однак не визначає ймовірність виникнення ІМ або МІ у даній групі хворих. Поліморфізм гена АТ1–Р має суттєвий вплив на розвиток процесів ремоделювання ЛШ: у чоловіків – носіїв генотипів АС та СС, хворих як на неускладнену ГХ, так і ускладнену ІМ, – зростає ММЛШ та порушується його діастолічна функція. Носії генотипу АА, хворі на неускладнену ГХ, мають більш сприятливі перспективи щодо стану міокарда ЛШ навіть при більш тяжкому перебігу хвороби, оскільки зростання стадії захворювання в них супроводжується менш вираженими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також структури міокарда, ніж у носіїв генотипів АС та СС [32]. У іншій науковій роботі, що проводилася серед практично здорових чоловіків, хворих на ГХ ІІ ст., та ГХ, що ускладнена ХСН ІІ А стадії, мешканців Вінницької області визначено, що генотипи АТ1–Р типу АС і СС зустрічається достовірно частіше, ніж серед здорових осіб, а носійство генотипу АС у хворих з ГХ чоловіків визначає найбільшу ймовірність – 77 % розвитку ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ [7]. При вивченні практично здорових жінок, пацієнток з ГХ ІІ ст. та осіб, що перенесли ІМ або МІ на тлі ГХ, мешканок Вінницької області, встановлено, що у хворих на ГХ, які перенесли ІМ, генотип АС зустрічається вірогідно частіше (47 % проти 27,5 %), а генотип АА – вірогідно рідше (34 % проти 67,5 %), ніж серед здорових осіб, частота виявлення алелі С вірогідно вища, ніж серед хворих на неускладнену ГХ (43 % проти 29 %). У жінок, які перенесли МІ, розподіл генотипів АА та АС вірогідно не відрізнявся від хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу (52 % проти 46 % та 36 % проти 50 %, відповідно). У хворих з післяінфарктним кардіосклерозом алель А (57 %) зустрічалися вірогідно рідше, а алель С (43 %) вірогідно частіше не тільки при порівнянні з контрольною групою, але й з хворими на ГХ ІІ ст. та хворими з мозковим інсультом в анамнезі. Носійство алелі С у жінок з ГХ, які перенесли ІМ або МІ, асоціювалося з вірогідно вищими показниками САТ та ДАТ, індексом кінцевого діастолічного об’єму (іКДО), індексом кінцевого систолічного об’єму (іКСО), іММЛШ, з наявністю вираженої ГЛШ і ДД, ніж у гомозигот за алелю А [86]. При дослідженні практично здорових жінок, осіб, що мають ГХ ІІ ст. та ГХ, що ускладнена ХСН ІІ А стадії, мешканок Вінницької області, встановлено, що найбільшу частоту носійства генотипу АА гена зареєстровано у осіб контрольної групи, генотипу АС – у хворих на ГХ ІІ стадії, а СС – у пацієнток з ГХ, що ускладнена ХСН ІІ А стадії. Наявність алелі С визначає ймовірність виникнення ХСН ІІ А стадії на тлі ГХ – 64 % [72].

У Дніпрі результати порівняльного аналізу показників добового профілю АТ, ступеня гіпертрофії і характеру ремоделювання ЛШ у хворих з ГХ при різних генотипових комбінаціях гена АПФ і гена АТ1–Р свідчать про несприятливу дію присутності в генотипі алеля D гена АПФ і алеля С гена АТ1–Р. Найбільш сприятливим поєднанням генотипів з точки зору оцінки стадії перебігу та прогнозу АГ можна вважати комбінацію II/AA [26].

На Буковині за геном AT1–Р виявили вагомо менші показники кінцевого діастолічного розміру (КДР), кінцевого систолічного розміру (КСР), кінцевого діастолічного об’єму (КДО) і кінцевого систолічного об’єму (КСО) в носіїв АА–генотипу, ніж у гомозиготних носіїв С–алеля. Істотної різниці за величинами ФВ, товщини задньої стінки ЛШ в діастолу і товщини міжпередсердної перетинки в діастолу між генотипами гена AGTR1 не спостерігали. ММЛШ превалювала у хворих із С–алелем (СС + АС генотипи) над АА генотипом. іММЛШ як у чоловіків, так і у жінок переважав у пацієнтів із СС генотипом над таким у гомозиготних носіїв АА генотипу і не відрізнявся значно від показника у хворих із АС генотипом. Таким чином, групами високого ризику ураження органів–мішеней, зокрема гіпертрофії ЛШ, за вірогідно вищими показниками іММЛШ серед обстежуваних пацієнтів є носії із СС генотипом гена AT1–Р [77].

Однак, слід відмітити, що більшість наукових робіт проводились у змішаних групах – без урахування статевої приналежності та віку пацієнтів, що потребує подальшого, більш детального дослідження.

Доведено, що АТ–ІІ є стимулятором виділення ЕТ–1, що є одним із найпотужніших вазоконстрикторів. Однак, не проводилось дослідження можливих зв’язків між рівнем плазмової концентрації ЕТ–1 та його антагоніста СНП з поліморфізмом гена ЕТ-1 та індивідуальними дерматогліфічними ознаками у групі контролю і у хворих на ГХ чоловіків, що є актуальною темою для вивчення. Не встановленими залишаються співвідношення поліморних варіантів генів ЕТ-1 та АТ1-Р.

* 1. Дерматогліфи – як скринінговий діагностичний маркер гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності

Проблема визначення впливу на онтогенетичний розвиток людини спадковості та середовищних факторів, має особливе значення в сучасній кардіології, оскільки прямо пов’язана з профілактикою виникнення, прогресуванням та лікуванням спадковозалежних хвороб, зокрема ГХ.

Дерматогліфіка – розділ морфології людини, що вивчає шкірний рельєф долонних і підошовних поверхонь, де шкіра вкрита численними гребінцями (папілярними лініями), що утворюють певні візерунки.

Проаналізувавши значну кількість наукових робіт, І. С. Гусєва виділила три основні етапи формування гребінцевої шкіри людини [24]:

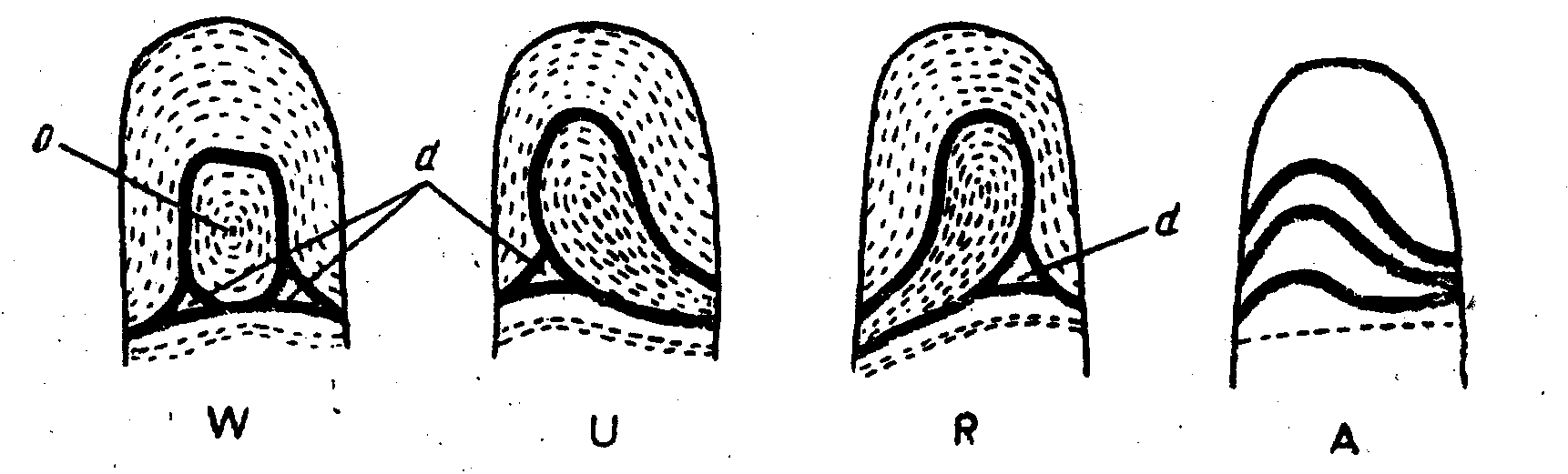
1. Підготовчий етап, який характеризується становленням схильності до гребенеутворення і підготовкою до «запуску» генів. Цей етап триває з кінця 8–го до початку 10–го тижня ембріогенезу.

2. Етап гребенеутворення і формування типів папілярних візерунків. На 10–11–му тижні ембріонального розвитку включаються гени, відповідальні за формування гребінцевої шкіри (специфічних її деталей і поверхневого рельєфу). Етап триває до 22–24 тижня внутрішньоутробного розвитку плода. До цього часу рельєф шкіри досягає остаточної зрілості.

3. Етап дозрівання гребінцевої шкіри: починається з 24–тижня розвитку плоду і до народження. На цьому етапі гребінцева шкіра дозріває як тактильний орган, формується сильний захисний роговий шар.

Основна увага в дерматогліфіці приділяється папілярним узорам (унікальним малюнкам, утвореним рельєфними лініями на поверхні шкіри) долонь і стоп людини. Як правило, особливо виділяються візерунки, розташовані на подушечках пальців рук, до них належать такі описові поняття (рис.1.3.1):

* Трирадіус або дельта – місце сходження трьох груп паралельних папілярних ліній.
* Гребінцевий рахунок (ГР) – кількість папілярних ліній від центру пальцевого узору до трирадіуса.
* Загальний гребінцевий рахунок (ЗГР) – сума гребінцевих рахунків на 5 пальцях однієї кисті.
* Сумарний гребінцевий рахунок (СГР) – сума гребінцевих рахунків 10 пальців.
* Види пальцевих візерунків: дуга (А), радіальна петля (R) (якщо своїм відкритим кінцем петля спрямована в бік великого пальця), ульнарна петля (U) (якщо своїм відкритим кінцем петля спрямована в бік мізинця) завиток (W). Дузі відповідає відсутність трірадуса у візерунку, петлі – один трирадіус, завитку – два трирадіуса.



**Рис. 1.3** **Типи основних пальцевих малюнків людини: W – завиток, U – ульнарна петля, R – радіальна петля, A – дуга, d – дельта узору, о – центр узору (адаптовано з Т. Д. Гладкової, 2002).**

Ознаки дерматогліфіки, що сформувалися, не змінюються при подальшому рості та розвитку плода, дитини та дорослої людини. Дерматогліфіка містить у собі наслідувані характеристики та одночасно відбиває ефекти статі, раси, генних мутацій, хромосомних дефектів і тератогенних впливів [68]. Отже, шкірні малюнки досить інтегративно відбивають сукупний вплив на плід як генетичних так і зовнішніх чинників. Крім цього, цінність інформації, яку несуть дерматогліфи зростає і за рахунок того, що саме в період гребенеутворення та формування типів папілярних малюнків закладаються нервова та серцево–судинна системи, формується мікроциркуляторне русло, отже пальцеві малюнки тісно пов‘язані з останніми. Це стало підставою для пошуку можливих асоціацій між індивідуальними варіантами пальцевих візерунків (завитки, петлі та дуги) та успадкуванням схильності до ССЗ та ГХ, зокрема.

У дослідженні, що проводилося з метою визначення характеру дерматогліфічних змін, пов'язаних з ГХ серед туземців штату Ріверс в Нігерії було показано, що відсоток частоти завитків в чоловічій і жіночій групі з есенціальною АГ була вище, ніж у практично здорових представників обох статей. У пацієнтів з ГХ у 67 % визначався завиток, а у 28 % переважали ульнарні петлі і завитки на І пальці правої руки були тісно пов'язані з есенціальною АГ у чоловіків і жінок (100 % і 80,77 % відповідно) [166].

У дослідженні індійської популяції різної статі отримані наступні результати – немає достовірної різниці у частоті завитків і ульнарних петель між групою практично здорових осіб та пацієнтами з ГХ. Однак, у хворих, що мають ГХ частота радіальних петель достовірна нижча, а частота дуг достовірно вища ніж у практично здорових осіб [155].

При вивченні дерматогліфів населення південно–західної Індії, виявлено, що у пацієнтів обох статей з ГХ рівень гребінцевого рахунку на І і ІV пальцях правої руки був достовірно більший, ніж у пацієнтів, що входили у групу контролю. При цьому, у чоловіків з ГХ на І і ІV пальцях правої руки достовірно частіше зустрічались завитки, дуги і петлі, ніж у практично здорових осіб. На I, III та V пальцях правої руки ГР був вірогідно вищий, ніж у чоловіків з групи контролю [123].

У населення Махачкали (Росія) дерматогліфічними предикторами розвитку ІМ у хворих на ГХ є ульнарно–завитковий візерунок на правій руці. Виявлено асоціацію між переважанням ульнарних петель на IV пальці лівої руки з розвитком ІМ у хворих на ГХ. Протективним фактором щодо ризику розвитку ІМ у хворих на ГХ є ульнарний візерунок на правій руці і завитковий візерунок на IV пальці лівої руки [2].

На території України, на сьогоднішній день, дуже мало досліджень дерматогліфів – як маркерів при кардіологічний патології взагалі, та при ГХ, зокрема. У роботі І. В. Погорілої та співавт. при порівнянні частот волярних візерунків на окремих пальцях в залежності від поліморфного варіанту гена АТ1-Р у пацієнтів без серцево–судинної патології, з’ясовано: в підгрупі з генотипом АА на 1, 2 та 3–ому пальцях обох рук частіше зустрічаються ульнарні петлі, на всіх пальцях обох рук частіше зустрічаються дуги, ніж в групі з генотипами АС та СС; на 4–х пальцях обох рук, на 1–ому пальці правої руки, на 5–му пальці лівої руки зустрічаються радіальні петлі, в той час як вони відсутні в групі з генним поліморфізмом (генотипи АС, СС). В підгрупі з генотипами АС та СС на 1, 4–ому пальцях лівої руки частіше зустрічаються завитки, на 5–му пальці правої руки присутні радіальні петлі, в порівнянні з групою з генотипом АА [65].

Визначення особливостей дерматогліфічних показників у хворих з ІХС було виконано у Полтаві, де показано, що у пацієнтів з ІХС типовим є збільшення частоти петель та/або завитків на 2–му та 4–му пальцях рук. Однак, у практично здорових осіб частіше спостерігали дуги [50].

У роботі О. Ф. Дзвіняцької (м. Івано–Франківськ) показано, що інформативною ознакою АГ для чоловіків є переважання завитків на І та ІІ пальцях правої руки [25].

Серед харківської популяції у чоловіків з ГХ характерні більш часті випадки, в порівнянні з контрольною групою, на правій руці – дуги на IV та V пальцях, на лівій руці – складних типів малюнків на ІІІ та IV пальцях. Для жінок були властиві наступні дерматогліфічні візерунки, що асоційовані з ГХ: більша частота дуги на V пальці правої та лівої руки [90].

Як згадувалось вище, значну роль в розвитку ГХ займає спадкова схильність, а пошук простих у використанні методів діагностики генетичної обумовленості даного захворювання є актуальним питанням на сьогоднішній день. Дослідниками показано, що дерматогліфи є генетично детермінованими носіями спадкової інформації, а отже можуть слугувати скринінговим методом щодо встановлення варіанта носійства генотипів різних генів. В даному випадку, питання поширеності певних дерматогліфічних малюнків на пальцях кистей в залежності від поліморфізму гена АТ1–Р у пацієнтів з ГХ залишається маловивченим, а гена ЕТ–1 взагалі не досліджене.

**РОЗДІЛ 2**

**КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ**

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб**

Для вирішення поставлених завдань був обстежений 191 чоловік мешканець Подільського регіону, у віці 40–60 років, із них 79 осіб склали контрольну групу. До першої групи увійшли 62 особи з ГХ ІІ ст., до другої – 50 пацієнтів з ГХ ІІІ ст. (що ускладнена ХСН ІІ А ст. ІІ – ІІІ ФК за NYHA).

Всі особи з групи контролю та з ГХ ІІ та ІІІ ст. знаходились на лікуванні в терапевтичному та неврологічному відділеннях Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України, Військово–медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово–повітряних сил України (м. Вінниця) та спостерігалися амбулаторно у період з грудня 2013 року по червень 2014 року.

**2.1.1. Чоловіки групи контролю**

До контрольної групи дослідження увійшло 79 чоловіків, середній вік яких становив (49,01 ± 0,73) років. Відбір осіб до групи контролю проводили шляхом детального збору анамнезу та обстеження із використанням стандартних клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження та аналізу амбулаторних карт пацієнтів. До даної групи були включені особи, результати об'єктивного та загальноклінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку серцево-судинної системи (ССС) та ГХ, зокрема. Під час відбору чоловіків до контрольної групи обов’язково враховували такі критерії виключення із подальшого дослідження, як наявність хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, порушень функції нирок, печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові.

Усі особи, які увійшли до контрольної групи, як і пацієнти з першої та другої груп дослідження, були обстежені у відповідності з картою обстеження (додаток А) та після підписання інформованих згод про участь в науковому дослідженні, а також на проведення дактилоскопії та обробку персональних даних.

При зборі анамнезу життя у чоловіків групи контролю встановлено: 48 (60,76 %) чоловіків вели малорухливий спосіб життя, 11 (13,92 %) – палили, 42 (53,17 %) вживали надмірну (> 3,5 г на добу) кількість солі. При вивченні сімейного анамнезу виявлено, що обтяжену спадковість по ГХ мали 15 чоловіків (18,99 %) з групи контролю.

ІМТ визначали за рекомендаціями ВООЗ [1997]: ІМТ=маса тіла/ріст2 (кг/м2). Масу тіла вважали надмірною, якщо ІМТ становив (25,0–29,9) кг/м2. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ [1997], якщо ІМТ складав 30,0 кг/м2 та вище, при цьому І ступінь ожиріння визначали при ІМТ (30,0–34,9) кг/м2,ІІ ступінь – при ІМТ (35–39,9) кг/м2, ІІІ ступінь – при ІМТ ≥ 40, кг/м2. При визначенні ІМТ було виявлено, що у чоловіків контрольної групи визначали нормальну та надмірну вагу тіла, відповідно у 50 (63,29 %) та у 29 (36,71 %) пацієнтів. Під час проведення фізикального обстеження ССС патологічних змін не виявлено.

Офісний САТ у чоловіків групи контролю становив (120,51 ± 1,11) мм рт.ст., офісний ДАТ – (75,25 ± 0,90) мм рт.ст. АТ у пацієнтів чоловічої статі контрольної групи не перевищував нормотензивних рівнів. У 20 пацієнтів (25,32 %) встановлений оптимальний АТ, у 33 (41,77 %) осіб визначали нормальний АТ, однак у 26 (32,91 %) чоловіків був визначений високий нормальний АТ, що може слугувати в подальшому передумовою до розвитку ГХ у таких чоловіків.

Нормальну частоту ритму серця визначали у 72 (91,13 %) чоловіків, синусову тахікардію – 7 (8,87 %) осіб, середня частота серцевих скорочень (ЧСС) становила (68,47 ± 0,93) ударів за 1 хвилину.

Усім 79 (100%) особам групи котролю проводили дерматогліфічне обстеження пальців правої і лівої кисті (ПК і ЛК) по методиці Т. Д. Гладкової за допомогою портативного електронного прокатного сканера Futronic FS50с з наступним аналізом отриманих даних.

**2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу**

Критеріями включення у дослідження були: верифікований діагноз ГХ, з обов‘язковим виключенням симптоматичної АГ, наявність ГЛШ, відсутність в анамнезі та за медичною документацією даних про перенесені ускладнення ГХ, таких як ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів та анамнестичних указівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню ГХ.

Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384. Усім хворим індивідуалізовано призначали базисну терапію у відповідності з **Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії,** затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [58, 94].

Діагноз ХСН, як і ГХ, встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального, лабораторних та інструментальних методів дослідження, у відповідності з Протоколом надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю, затвердженим Наказом МОЗ України №436 від 03.03.2006 року та рекомендаціями Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2012) та рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2012) [16, 131]. Стан систолічної функції міокарду ЛШ оцінювали за показником ФВ. Систолічна функція вважалася зниженою у випадках, коли ФВ складала менше 45 %.

Обстежено 112 чоловіків з ГХ, середній вік хворих становив (49,66 ± 0,40) років та достовірно не відрізнявся від віку чоловіків з групи контролю. З них 62 пацієнта мали ознаки ГХ ІІ ст. (середній вік – (49,19 ± 0,66 років). У 10 хворих (16,12 %) з ГХ ІІ ст. були присутні ознаки ХСН І ст. за класифікацією М. Д. Стражеска – В. Х. Василенка, в межах І ФК за NYHA, у інших 52 (83,83 %) чоловіків симптоми ХСН не були виявлені взагалі (ХСН 0 ст.). У 50 хворих з ГХ ІІІ ст. були клінічні ознаки ХСН ІІ А стадії за класифікацією М. Д. Стражеска – В. Х. Василенка, які знаходились в межах ІІ–ІІІ ФК за NYHA. Середній вік пацієнтів з ГХ ІІІ ст. становив (50,14 ± 0,99) років та достовірно не відрізнявся від віку чоловіків із ГХ ІІ ст. та особами групи контролю.

Тривалість АГ у хворих на ГХ ІІ ст. становила (9,02 ± 0,78) років. При аналізі анамнезу життя у чоловіків з ГХ ІІ ст. встановлено, що 52 (83,87 %) чоловіка мали малорухливий спосіб життя, 13 (20,97 %) – палили, 48 (77,42 %) вживали надмірну (> 3,5 г на добу) кількість солі. При вивченні сімейного анамнезу виявлено, що обтяжену спадковість по ГХ мали 51 чоловік (82,26 %) з ГХ ІІ ст.

При вивченні ІМТ у чоловіків з ГХ ІІ ст., встановлено, що нормальну вагу тіла визначали у 28 (45,16 %) пацієнтів, надмірну– у 21 (33,87 %), ожиріння І ступеня – у 13 (20,97 %) осіб.

Офісний АТ у пацієнтів з ГХ ІІ ст. дорівнював: САТ (165,55 ± 2,19) мм рт. ст., ДАТ – (100,11 ± 1,03) мм рт. ст. Серед хворих з ГХ ІІ стадії 1 ступінь АГ мали 20 хворих (32,26 %), 2 ступінь АГ виявлений у 23 (37,10 %) чоловіків, в той час як 3 ступінь АГ був відзначений у 19 хворих (30,65 %).

Тривалість гіпертонічного анамнезу у пацієнтів на ГХ ІІІ ст. – (13,24 ± 0,78) років. З анамнезу життя чоловіків з ГХ ІІІ ст. з’ясовано, що 45 (90 %) чоловіків мали малорухливий спосіб життя, 26 (52 %) – палили, 46 (92 %) вживали надмірну (> 3,5 г на добу) кількість солі. При вивченні сімейного анамнезу виявлено, що обтяжену спадковість по ГХ мали усі чоловіки з ГХ ІІІ ст. (100 %).

Об’єктивно серед чоловіків з ГХ ІІІ ст. нормальну вагу тіла мали 4 (8 %) особи, надмірну масу – 21 (42 %) чоловік, ожиріння І ступеня 25 (50 %) пацієнтів чоловічої статі.

Рівень офісного САТ у чоловіків з ГХ ІІІ ст. становив (173,82 ± 2,08) мм рт.ст., ДАТ – (105,60 ± 1,41) мм рт.ст. М'яка АГ мала місце у 6 (12 %) чоловіків, помірна АГ – у 22 (44 %) хворих, тяжка АГ – у 22 (44 %) пацієнтів.

Доведено, що ожиріння та високий рівень АТ є факторами ризику розвитку ССЗ, та ГХ зокрема, тому було вирішено проаналізувати рівні АТ (табл. 2.1) та ІМТ (табл. 2.2) у осіб контрольної групи та у пацієнтів з ГХ (табл. 2.2).

**Таблиця 2.1**

**Показники системної гемодинаміки у обстежених осіб (М ± m)** **(мм рт.ст.)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Група** | **САТ, мм рт.ст.** | **ДАТ, мм рт.ст.** |
| Група контролю (n=79) | 120,51 ± 1,11 (1) | 75,25 ± 0,90 (4) |
| Пацієнти з ГХ ІІ ст. (n=62) | 165,55 ± 2,19 (2) | 100,11 ± 1,03 (5) |
| Пацієнти з ГХ ІІІ ст.(n=50) | 173,82 ± 2,08 (3) | 105,60 ± 1,41 (6) |
| р | р2–1<0,0001; р3–1<0,0001  р3–2<0,01 | р5–4<0,001; р6–4<0,001  р6–5<0,001 |

Рівні САТ та ДАТ у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст. достовірно вищі ніж у групі контролю, при цьому найвищий рівень як САТ так і ДАТ у пацієнтів з ГХ ІІІ ст.

**Таблиця 2.2**

**Частота різного ІМТ у чоловіків контрольної групи, хворих на ГХ ІІ ст та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІ А ст., (%)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Група контролю (n=79)** | **Пацієнти з ГХ ІІ ст. (n=62)** | **Пацієнти з ГХ ІІІ ст. (n=50)** | **р** |
| Нормальна маса тіла | 63,29 % (n=50)  (1) | 45,16 % (n=28) (2) | 8 % (n=4)  (3) | р2–1<0,05;  р3–1<0,0001;  р3–2<0,0001 |

*Продовження табл. 2.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Надмірна маса тіла | 36,71 % (n=29)  (4) | 33,87 % (n=21) (5) | 42 % (n=21)  (6) | р5–4>0,05;  р6–4>0,05;  р6–5>0,05 |
| Ожирінння І ст. | - | 20,97 % (n=13) (7) | 50 % (n=25)  (8) | р8–7<0,0001 |
| р | р4–1<0,01 | р5–2>0,05;  р7–2<0,01;  р7–5>0,05 | р6–3<0,0001;  р8–3<0,0001;  р8–6>0,05 |  |

Встановлено, що у чоловіків з групи контролю достовірно частіше фіксували нормальну масу тіла, у осіб з ГХ ІІ ст. – нормальну масу тіла виявляли частіше, ніж ожиріння І ст., проте не було різниці з частотою встановлення надмірної ваги тіла. У пацієнтів з ГХ ІІІ ст. вірогідно переважала надмірна маса тіла та ожиріння І ступеня.

При порівнянні частот показників ІМТ у осіб чоловічої статі з різних груп дослідження, визначено, що нормальна маса тіла достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів з групи контролю. Однак, немає вірогідної різниці у частоті випадків надмірної маси тіла між пацієнтами з груп обстеження. Ожиріння І ступеня достовірно частіше зустрічалось у пацієнтів з ГХ ІІІ ст.

Серед хворих на ГХ ІІ ст. скарги на головні болі висловлювали 42 (67,74 %) хворих, на мерехтіння мушок перед очима – 25 (40,32 %) осіб, на запаморочення – 20 (32,26 %), на шум в голові – 38 (61,29 %) пацієнтів, на болі в ділянці серці колючого характеру незалежно від фізичного навантаження – 26 (41,94 %) хворих, на періодично виникаючі відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця – 10 (16,13 %) осіб. 10 чоловіків (16,13 %) висловлювали появу задишки змішаного характеру, серцебиття, загальну слабкість та втомлюваність при надмірному фізичному навантаженні.

При фізикальному обстежені хворих на ГХ ІІ ст. посилений серцевий поштовх реєстрували у 46 (74,19 %), зміщення лівої межі серця назовні від лівої середньоключичиної лінії – у 52 (83,87 %) хворих. При аускультації ослаблення І тону на верхівці серця спостерігали у 55 (88,71 %) хворих на ГХ ІІ ст., акцент ІІ тону над аортою – у 59 (95,16 %).

При аналізі ЕКГ серед хворих на ГХ ІІ ст. у 35 (56,45 %) чоловіків визначали нормальну частота ритму, у 21 (33,87 %) пацієнта спостерігали синусову тахікардію, у 6 (9,68 %) хворих – синусову брадикардію. Середня частота серцевих скорочень (75,60 ± 1,78) ударів за хвилину. Ознаки ГЛШ (за електрокардіографічними критеріями) виявили у 59 (95,16 %) хворих, за даними ехокардіографії – у 62 (100 %) пацієнтів. Всі особи мали збережену систолічну функцію лівого шлуночка (ФВ > 45 %), діастолічна дисфункція І типу виявлена у 18 (29,03 %) осіб, ІІ типу у 2 чоловіків (3,22 %). Ангіопатія сітківки гіпертонічного ґенезу була діагностована у 56 (90,32 %) хворих. Усім 62 (100%) пацієнтам з ГХ ІІ ст. проводили дерматогліфічне обстеження пальців обох кистей за методикою Т. Д. Гладкової за допомогою портативного електронного прокатного сканера Futronic FS50с з наступним аналізом отриманих даних.

Серед хворих на ГХ ІІІ ст., що ускладнена ХСН ІІ А стадії ІІ–ІІІ ФК за NYHA, скаржилися на загальну слабкість, втомлюваність та на задишку при звичайному або незначному фізичному навантаженні та наявність набряків на нижніх кінцівках у 50 (100 %) чоловіків. Головний біль відзначали 47 (94 %) хворих, головокружіння та мерехтіння мушок перед очима – 38 (76 %) пацієнтів, шум в вухах – 25 (50 %), серцебиття – 22 (44 %) чоловіків, 5 (10 %) на біль за грудиною, що не пов'язаний з фізичним навантаженням та емоційним стресом, який не зникав при прийомі нітрогліцерину та відпочинку, тривалістю більше 15 хвилин.

При фізикальному обстежені хворих на ГХ ІІІ ст., встановлено, що розлитий верхівковий поштовх був зміщений вниз і вліво у 50 (100 %) хворих, зміщення лівої межі серця назовні від лівої середньо ключичної лінії – у 50 (100 %) осіб. Ослаблення І тону на верхівці при аускультації серця відзначали у 50 (100 %), та акцент ІІ тону над аортою – у 47 (94 %) пацієнтів. У всіх 50 хворих (100 %) в вечірні години визначали симетричні, холодні на дотик, щільні набряки, які розповсюджувались не вище верхньої третини гомілок; в ранковий час у 50 (100 %) пацієнтів зберігались вищеописані набряки, але їх розповсюдженість не відмічалась вище рівня нижньої третини гомілок. При обстеженні органів дихання у чоловіків із даної групи патологічних змін виявлено не було. При обстеженні органів черевної порожнини у 42 (84 %) хворих печінка виступала з–під краю реберної дуги на 2–5 см по правій середньо–ключичній лінії.

 Згідно рекомендацій Української Асоціації Кардіологів (2012) з діагностики та лікування ХСН, стадію Х**СН ІІ А встановлювали**  відповідно критеріям хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935) та згідно рекомендацій Європейської асоціації каріологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2012) [16, 131]. Функціональний клас ХСН встановлювали згідно класифікації NYHA (1964).

Серед хворих на ГХ ІІІ ст., були виявлені наступні зміни ЕКГ: синусова брадикардія – у 6 (12 %) хворих, синусова тахікардія – у 18 (36 %), надшлуночкова екстрасистолія – у 16 (32 %), шлуночкова екстрасистолія І градації по Лауну – 2 (4 %), блокада лівої ніжки пучка Гіса – 8 (16%) хворих. Електрокардіографічні ознаки ГЛШ виявляли у 50 (100 %) хворих. Згідно даних ехокардіографії ГЛШ діагностовано у 50 (100 %) хворих. 20 чоловіків (40%) мали ФВ > 45 %, 30 осіб (60 %) – ФВ < 45 %. Ангіопатія сітківки гіпертензивного ґенезу була виявлена у 43 (86 %) обстежених. У 5 чоловіків (10 %) виявлено ІХС – дифузний кардіосклероз, що не передував розвитку ГХ.

Пацієнти з будь–якою формою ІХС, що передувала розвитку ГХ не були включені у дослідження. Пацієнтів з ГХ та постінфарктним кардіосклерозом, будь–якою формою стенокардії не вкючали у дослідження. Усі форми ІХС виключали шляхом оцінки претестової ймовірністі захворювання, а саме детального збору скарг, анамнезу, аналізу даних лабораторних методів обстеження, амбулаторної карти пацієнта, заключень ЕКГ в спокої та ультразвукового дослідження (УЗД) серця в спокої (рекомендації Європейської асоціації кардіологів 2013) [95]. Велоергометрію проводили пацієнтам, що висловлювали скарги на болі в серці (5 чоловіків з ГХ ІІІ ст.), що були не типовими для стенокардії та виникли після розвитку ГХ.

Серед пацієнтів з ГХ ІІІ ст. дерматогліфічне обстеження пальців ПК і ЛК було проведене 43 (86 %) чоловікам, інші 4 (8 %) особи відмовились від даного обстеження, а у 3 (6 %) пацієнтів були отримані неякісні дерматогліфічні малюнки через особливість шкірного рельєфу, що не підлягали подальшому аналізу. Дерматогліфи отримували за методикою Т. Д. Гладкової за допомогою електронного прокатного сканера Futronic FS50с з наступним аналізом отриманих даних.

Особи контрольної групи, пацієнти з ГХ ІІ та ІІІ ст. були набрані та обстежені (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, ЕКГ, дерматогліфічне обстеження пальців кистей, УЗД серця, велоергометрія) спільно з аспірантом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Пашковою Юлією Павлівною.

**2.2. Методи дослідження, які використовувались у роботі**

**2.2.1. Методика визначення поліморфного варіанту гена ендотеліну – 1**

Для визначення алелей поліморфної ділянки Lys198Asn гена ЕТ–1 геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові використовуючи набір реагенту «Комплект для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (НПФ «ЛитТех», Росія).

Відбір крові для дослідження проводили натщесерце із кубітальної вени у кількості 4 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1 мг/1 мл крові). Зібраний матеріал зберігали при температурі –20 °С не більше 6 місяців до початку аналізу.

Генотипування поліморфної ділянки Lys198Asn гена ЕТ–1 виконували шляхом проведення ампліфікації методом полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «ДНК–Технология», Росія). Проводили паралельно дві реакції ампліфікації з двома парами алель–специфічних олігонуклеотидних праймерів (НПФ «ЛитТех», Росія).

Програма ампліфікації для гену ЕТ–1 включала початкову денатурацію при 93 ◦С впродовж 60 секунд, 35 циклів: 93 0С – 10 секунд, відпал при специфічній для кожної пари праймерів температурі 64 ◦С – 10 секунд, елонгацію ланцюга при 72 ◦С – 20 секунд, завершувала програму фінальна елонгація при 72 ◦С – 60 секунд. Отримували три типи продуктів ампліфікації: гомозигота за алеллю 1, гетерозигота, гомозигота за алеллю 2: алель 1 – алель, що вказана до позиції заміни, алель–2 – алель, що вказана після позиції заміни.

Електрофоретичне розділення ампліконів проводили методом горизонтального електрофорезу в направленні від катода (–) до анода (+) в 3 % агарозному гелі при напрузі 10–15 V на 1 см гелю. Для електрофорезу використовували 1х трис–ацетатний (ТАЕ) буфер, що готували з 50х ТАЕ буфера (0,04 М трис–ацетат, 0,002 М ЕДТА, рН=8,3). Гелі фарбували 1% розчином етидіуму броміду. Фрагменти ДНК, що аналізувалися, проявлялися у вигляді червоних смуг при опроміненні УФ–світлом із довжиною хвилі 310 нм.

**2.2.2. Методика визначення поліморфного варіанту гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу**

Для визначення алелей поліморфної ділянки A1166C гена AТ1–Р геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові використовуючи набір «Комплект для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (НПФ «ЛитТех», Росія).

Відбір крові для дослідження проводили натщесерце із кубітальної вени у кількості 4 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1 мг/1 мл крові). Зібраний матеріал зберігався при температурі –20 °С не більше 6 місяців до початку аналізу.

Генотипування поліморфної ділянки A1166C гена AT1–Р виконували шляхом проведення ампліфікації методом полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «ДНК–Технология», Росія). Проводили паралельно дві реакції ампліфікації з двома парами алель–специфічних олігонуклеотидних праймерів АТ1R–L (5'– CCTGCACCAT–GTTTTGAGGTTGAGTGAC–3') і АТ1R–R (5'– AAAATAACAGGACA–AAAGGAGGCTAGGGAG–3') (НПФ «ЛитТех», Росія).

Програма ампліфікації для гену AT1–Р включала початкову денатурацію при 93 ◦С впродовж 60 секунд, 35 циклів: 93 0С – 10 секунд, відпал при специфічній для кожної пари праймерів температурі 64 ◦С – 10 секунд, елонгацію ланцюга при 72 ◦С – 20 секунд, завершувала програму фінальна елонгація при 72 ◦С – 60 секунд. Отримували три типи продуктів ампліфікації: гомозигота за алеллю 1, гетерозигота, гомозигота за алеллю 2: алель 1 – алель, що вказана до позиції заміни, алель–2 – алель, що вказана після позиції заміни.

Електрофоретичне розділення ампліконів проводили методом горизонтального електрофорезу в направленні від катода (–) до анода (+) в 3% агарозному гелі при напрузі 10–15 V на 1 см гелю. Для електрофорезу використовували 1х трис–ацетатний (ТАЕ) буфер, що готували з 50х ТАЕ буфера (0,04 М трис–ацетат, 0,002 М ЕДТА, рН=8,3). Гелі фарбували 1% розчином етидіуму броміду. Фрагменти ДНК, що аналізувалися, проявлялися у вигляді червоних смуг при опроміненні УФ–світлом із довжиною хвилі 310 нм.

**2.2.3. Методика визначення концентрації ендотеліну – 1 в плазмі крові**

Концентрацію ЕТ-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів фірми «DRG» (США) та апарату для проведення ІФА «Humareader single» (Німеччина).

Забір крові для дослідження проводили натщесерце, за 12 годин до останнього прийому їжі, о 8–й годині ранку із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові в вакуумні пробірки з EDTA - К3. Час від забору цільної крові до виділення сироватки не перевищував 30 хвилин, потім пробірка розміщувалась у холодильнику, температура зберігання зразків складала –25º С не більше 12 місяців.

Безпосередньо перед дослідженням сироватку розморожували при кімнатній температурі. Потім у стріп розміщували 50 мкл сироватки до якої додавали 50 мл стандартів (6 штук від 0 до 10 фмоль/мл) та 200 мкл моноклональних антитіл. Суміш закривали клейкою плівкою та обережно розмішували шляхом встряхування, після чого проводили витримку реагентів при кімнатній температурі протягом 24 годин.

Далі стріпи п’ятикратно промивали за допомогою 300 мкл спеціального промивного розчину, після чого додавали 200 мкл кон’югату. Суміш повторно закривали клейкою плівкою і витримували при кімнатній температурі на протязі 1 години. Згодом проводили п’ятикратне промивання стріпів за допомогою 300 мкл спеціального промивного розчину, після чого надлишки промивного розчину видаляли шляхом інтенсивного струшування стрипів. Додавали 200 мкл субстрату (пероксидаза хрону), проводили інкубування при кімнатній температурі на протязі 30 хвилин за умови відсутності світла. Після цього додавали 50 мкл стоп – реагенту (NaOH) та після безпосередньої зупинки реакції вимірювали абсорбцію за допомогою фільтра 450 нм, диференціальний фільтр 630 нм.

В подальшому на імуноферментному аналізаторі будували калібрувальний графік та отримували результати.

**2.2.4. Методика визначення плазмової концентрації С–натрійуретичного пептиду**

Забір крові для дослідження проводили натщесерце, за 12 годин до останнього прийому їжі, о 8–й годині ранку із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові в вакуумні пробірки з EDTA - К3. Час від забору цільної крові до виділення сироватки не перевищував 30 хвилин, потім пробірка розміщувалась у холодильнику, температура зберігання зразків складала –25º С не більше 12 місяців.

Безпосередньо перед дослідженням сироватку розморожували при кімнатній температурі. Для визначення плазмової концентрації С–натрійуретичного пептиду шляхом ІФА були використані реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина) наступним чином: у лунки планшету вміщують 50 мкл сироватки (стандарту), потім додається 200 мкл кон’югату. Надалі протягом 40 годин проводили інкубацію, обов’язковими умовами для якої являються кімнатна температура в приміщенні та відсутність світла. Після інкубації проводили п’ятикратне промивання плашки, додавали 200 мкл субстрату, після чого проводили повторну інкубацію протягом 30 хвилин. Після інкубації до лунок вносили по 50 мкл стоп–реагенту та проводили безпосереднє визначення рівня С–натрійуретичного пептиду. ІФА виконували на стриповому імуноферментному аналізаторі «Нumareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Вимірювання проводили за допомогою стандартів, які входять до складу набору.

**2.2.5. Методика визначення показників спектру ліпідів**

Визначення показників ліпідного спектру ферментативним калориметричним методом проводили на біохімічному аналізаторі «Specific Basic Kone» (Фінляндія) з використанням набору «Human» (Німеччина). Визначали рівень загального ХС, ТГ. Концентрацію холестерину ЛПВЩ визначали за методом, який ґрунтується на властивості ЛПНЩ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), на відміну від ЛПВЩ, утворювати нерозчинні комплекси з гепарином у присутності іонів марганцю [37]. Рівень ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою: ХС ЛПНЩ = Загальний ХС – (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ); ХС ЛПДНЩ – за формулою: ХС ЛПДНЩ = ТГ/5\*2,29.

За нормальні значення (відповідно з **Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії,** затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384)приймали наступні показники: загальний ХС – менше 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – менше 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – більше 1,0 ммоль/л, ТГ – менше 1,7 ммоль/л. При відхиленні хоча б одного з показників від нормальних значень діагностували дисліпідемію [58].

**2.2.6. Методика вимірювання АТ**

Вимірювання офісного АТ здійснювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 [58].

Вимірювання АТ проводилось у спокійному оточенні після 5-хвилинного відпочинку. Протягом 30 хв. до вимірювання пацієнт не палив та не пив каву. Використовувалась стандартна манжета (12-13 см у ширину та 35 см у довжину) для осіб з нормальними та худими руками. У осіб з мускулистими або товстими руками застосовувалась манжета 42 см у довжину. Розміщували манжету посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Спочатку визначали рівень САТ пальпаторним методом. Для цього визначали пульс на a. radialis і потім швидко накачували повітря в манжету до 70 мм рт. ст. Далі накачували по 10 мм рт. ст. до значення, при якому зникає пульсація. Випускали повітря повільно – 2 мм за секунду і визначали І фазу тонів Короткова (появу) і V фазу (зникнення), які відповідають САТ і ДАТ. Вимірювання проводили не менше двох разів з інтервалом 2-3 хв. При розходженні результатів більше, ніж на 5 мм рт.ст., робили повторні виміри через декілька хвилин.АТ визначали на обох руках, а також в положенні сидячи, стоячи і лежачи. До уваги брались більш високі значення.

**2.2.7. Методика дослідження стану внутрішньосерцевої гемодинаміки**

Для оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ехокардіографічне обстеження, яке виконувалось на ехокардіографі *«РАДМІР ULTIMARA»* (м. Харків, Україна). При проведенні УЗД в основному використовувались парастернальний та апікальний доступи, за необхідності – субкостальний та супрастернальний доступи. Спочатку виконували В–модальне дослідження, потім – М–модальне, яке завжди проводили виключно із парастернального доступу з позиції довгої осі лівого шлуночку (ЛШ). Аналізували наступні показники структурно–функціонального стану ЛШ: КСР, см; КДР, см; товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) у кінці діастоли; товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, см) у кінці діастоли.

Помірну ГЛШ встановлювали при значенні іММЛШ до 170 г/м2, виражену – вище 170 г/м2. За допомогою показників відносної товщини стінки ЛШ (ВТС) та іММЛШ оцінювали геометричну модель ЛШ: при іММЛШ ≤ 115 г/м2 і ВТС ЛШ ≤ 0,42 – нормальна геометрія ЛШ; при іММЛШ ≤ 115 г/м2 і ВТС ЛШ > 0,42 – концентричне ремоделювання ЛШ; при іММЛШ > 115 г/м2 і ВТС ЛШ > 0,42 – концентрична ГЛШ; при іММЛШ > 115 г/м2 у чоловіків і ВТС ЛШ ≤ 0,42 – ексцентрична ГЛШ [44,45].

Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою імпульсної допплер–ехокардіографії з апікального доступу у чотирикамерній позиції із розміщенням контрольного об'єму на рівні кінців стулок мітрального клапану. Визначали такі параметри: швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с); швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с); співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А,); час раннього діастолічного наповнення ЛШ (Те, мс); час пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Та, мс); час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (ТD,мс); час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс).

**2.2.8. Методика проведення велоергометрії**

Для виключення ІХС пацієнтам проводили навантажувальний тест «ВОЗ» на велоергометрі «VKK - 12», вироблений в Україні. 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.

Велоергометр «VKK - 12» забезпечував автоматизований контроль безпеки пацієнта по ЧСС, АТ, ЕКГ. При досягненні межових значень параметрів ЧСС, АТ, ЕКГ, виявленні неадекватних реакцій ССС, включався сигнал «Тривога». 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), амплітуди зубців R (зменшення амплітуди на 50% від вихідного рівня) та T (зміна зубця Т 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 появі даних ознак включався сигнал «Тривога». Контроль безпеки по АТ проводився шляхом монітровування АТ. При досягненні значення 220/120 мм рт. ст., або падінні САТ на 20 мм рт.ст. від вихідного при навантаженні, включався сигнал «Тривога».

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

**2.2.9. Методика дерматогліфічного обстеження пальців обох кистей**

Усім пацієнтам, які увійшли до контрольної групи дослідження та пацієнтам з ГХ проводили дерматогліфічне обстеження пальців обох кистей за допомогою сучасного портативного прокатного сканера Futronic FS50. За допомогою скануючої області пристрою – 40,64 x 38,10 мм, дерматогліфічні малюнки зчитували в режимі прокату, що дало змогу отримати точне графічне зображення відбитка кожного пальця з усіма його топографічними зонами. Його вдосконалена оптична система може захопити 800 х 750 пікселів і 500 точок на дюйм зображення за 0,1 секунду.

Трактування і розшифровка дерматогліфічних візерунків проводили за методом Т.Д. Гладкової (1964). До кількісних дерматогліфічних ознак відносили ГР – число шкіряних гребінців пальця від дельти до центра узора. За допомогою лінії з’єднується центр пальцьового узора з одним із трирадіусів, і підраховується кількість гребінців, відрізків, точок, які торкаються цієї лінії. В підрахунок не входять ні центр узора, ні сама дельта. Так як дуги не мають трирадіусів, то при їх підрахунку кількість гребінців позначається як 0. В завитку гребінці підраховували з того боку, де їх більше, оскільки центр завитка може бути зміщеним. Вивчався ЗГР – ГР для 5 пальців однієї кисті та СГР обох кистей, який складається із суми ГР ПК і ЛК. Місце чи точка, де сходяться три системи ліній, які направлені один до одного під кутом 120°, називається трирадіусом. Дуга не має трирадіуса, який характерний для інших узорів. З якісних ознак пальцьової дерматогліфіки досліджувались слідуючі дактилоскопічні узори: А – дуга, U – ульнарна петля, R – радіальная петля, W – завиток, які зустрічаються на пальцях з певною частотою і можуть, в певній мірі, характеризувати дерматогліфічну картину популяції [17].

**2.2.10. Методи математичної обробки результатів дослідження**

Математична обробка результатів включала наступні методи:

1. Розрахунок первинних статистичних показників включає розрахунок середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного значення (m), середньоквадратичного відхилення (σ) .

2. Порівняння середніх арифметичних двох вибірок, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t–критерієм Стьюдента (t). Для вибірок, розподілення яких не відповідало закону нормального розподілу, відмінності оцінювали за критеріями U –Манна– Уітні.

3. Оцінка взаємозв’язку між перемінними за допомогою параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу;

4. Аналіз таблиць спряженості для номінальних змінних за допомогою критерію χ²–Пірсона;

5. Множинний покроковий регресійний аналіз з використанням прямого покрокового методу.

6. Дисперсійний аналіз.

7. Дискримінантний аналіз.

При визначенні межового рівня та у ході проведення дискримінантного аналізу встановлювали точність запропонованих методик. Під точністю методики розуміли сумарну частоту прийняття безпомилкових рішень: частоту віднесення істинно здорового до класу здорових та частоту віднесення істинно хворого до класу хворих.

Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді–Вайнберга перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок–контроль". Відношення шансів (OR) розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль» ([http://gen–expert.ru/calculator\_or.php](http://gen-expert.ru/calculator_or.php)). OR=1 розглядали як відсутність асоціації, OR>1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR<1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

При визначенні межових рівнів ЕТ–1 та С–натрійуретичного пептидів у плазмі крові застосовували формулу, запропоновану М. Ю. Антомоновим у співавторстві з В. М. [Жебелем,](http://uapatents.com/patents/zhebel-vadim-mikolajjovich) О. О. [Сакович](http://uapatents.com/patents/sakovich-olena-oleksandrivna), Г. В. [Вільчинським](http://uapatents.com/patents/vilchinskijj-genrikh-vitalijjovich), О. О. [Сінгх](http://uapatents.com/patents/singkh-oksana-oleksandrivna)  [2012] [60].

Χ= [(M1+2·m1)+(M2–2·m2)]/2,

де Х – межовий рівень пептида;

M1 – середнє значення рівня пептида у групі з відсутністю ознаки (умовно здорових);

m1 – похибка M1;

M2 – середнє значення рівня пептиду у групі з наявністю ознаки (умовно хворих);

m2 – похибка М2.

При визначенні межового рівня та у ході проведення дискримінантного аналізу встановлювали чутливість (відносна частота віднесення істинно хворого до класу хворих), специфічність (відносна частота віднесення істинно здорового до класу здорових), безпомилковість (відносна частота прийняття безпомилкових рішень, як по відношенню до істинно хворих, так і до істинно здорових), хибнонегативну (відносна частота віднесення істинно хворого до класу здорових) та хибнопозитивну (відносна частота віднесення істинно здорового до класу хворих) відповіді запропонованих методик [92]:

Чутливість = (100·а)/(а+b) (%),

де а – кількість умовно хворих осіб із наявністю ознаки;

b – кількість умовно хворих осіб із відсутністю ознаки.

Специфічність = (100·d)/(c+d) (%),

де с – кількість умовно здорових осіб із наявністю ознаки;

d – кількість умовно здорових осіб із відсутністю ознаки.

Безпомилковість = 100·(а+ d)/(а+ b+с+ d), (%).

Хибнонегативна відповідь =(100·b)/(а+b), (%).

Хибнопозитивна відповідь =(100·с/(c+d), (%).

Математична обробка виконувалась на персональному комп‘ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6,0. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Microsoft Excel 2010. Оформлення і друкування роботи виконувалось в текстовому редакторі Microsoft Word 2010.

**РОЗДІЛ 3**

**ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ–1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОТЕЛІНУ–1 І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ ГРУПИ КОНТРОЛЮ**

Виходячи з розуміння патогенезу ГХ на сьогоднішній день і механізмів, які лежать в основі її ініціації, можна виділити так званий ген–кандидат, який може бути прямо або побічно залучений в розвиток ЕГ – ген ЕТ–1, який обумовлює концентрацію в плазмі потужного вазоконстриктора – ЕТ–1. Аналіз асоціації гена та ГХ, а також подальша оцінка індивідуального генетичного ризику мають важливе значення для розробки диференційованого підходу до профілактики та лікування даної патології та її ускладнень. Розробка стратегії ранньої доклінічної діагностики на сьогоднішній момент є одним з найбільш актуальних прогресивних підходів, що визначає перспективи і можливості прогнозування і проведення превентивної терапії ГХ з використанням генетичних предикторів. Тому, було вирішено провести дослідження поліморфізму Lys198Asn гена ЕТ–1 та асоційовані з ним концентрації ЕТ–1 у пацієнтів групи контролю (практично здорових осіб у відношенні серцево–судинної патології).

**3.1. Варіанти успадкування гена ЕТ–1 серед чоловіків контрольної групи, мешканців Подільського регіону України**

Розподіл частот генотипів та алелей гена ЕТ–1 серед чоловіків контрольної групи відповідав рівновазі Харді–Вайнберга.Відбір осіб до даної групи проводився шляхом детального збору анамнезу та обстеження із використанням стандартних клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Всі чоловіки, які увійшли до контрольної групи, були обстежені на базі Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України, Військово–медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово–повітряних сил України (м. Вінниця) згідно критеріям, приведеним у розділі 2.

Розподіл частот варіантів гена ЕТ–1 серед чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону представлений у табл. 3.1.

**Таблиця 3.1**

**Частота поліморфних варіантів гена ЕТ–1 серед чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону, (%)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Носії генотипу Lys/Lys** | **Носії генотипу Lys/Asn** | **Носії генотипу Asn/Asn** | **р** |
| Контрольна група (n=79) | 65,82 %  (n=52) (1) | 27,85 %  (n=22) (2) | 6,33 %  (n=5) (3) | р2–1<0,0001; р3–1<0,0001  р3–2<0,001 |

У зв’язку з низькою частотою носійства генотипу Asn/Asn, чоловіки з групи контролю з генотипами Lys/Asn та Asn/Asn були об’єднані як носії алелі Asn (рис. 3.1).

%

**Рис. 3.1 Частота варіантів гена ЕТ–1 серед чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону (%)**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* носіями генотипу Lys/Lys (р<0,0001)

Виявлено, що серед досліджуваного контингенту достовірно переважає генотип Lys/Lys (65,82 %) гена ЕТ–1 (р<0,0001).

Наступним кроком стало визначення частоти алелей гена ЕТ–1 (рис 3.2).

**Рис. 3.2 Частота алелей гена ЕТ–1 серед чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону (%)**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* носіями алелі Lys (р<0,0001)

В групі контролю алель Lys (79,75 %) гена ЕТ–1 виявляли достовірно частіше ніж алель Asn (20,25 %) (р<0,0001).

Таким чином, у чоловіків групи контролю переважає генотип Lys/Lys. Частота його реєстрації була достовірно вищою, ніж генотипів з алелю Asn. Відповідно, виявлення алелі Lys було достовірно вищим, ніж алелі Asn.

Враховуючи можливу асоціацію поліморфізму гена ЕТ–1 і активності РААС, було проаналізовано співвідношення між частотою розповсюдження відповідних генотипів. Встановлено, що серед 52 осіб, які є носіями генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1 в 57,69 % (n=30) чоловіків визначений генотип АА гена АТ1–Р, у 34,62 % (n=18) – АС і у 7,69 % (n=4) – СС. Серед 27 осіб чоловічої статі – носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 70,37 % (n=19) є носіями генотипу АА, 22,22 % (n=6) – АС, 7,41 % (n=2) – СС. У зв’язку з низькою частотою генотипу СС, чоловіки з генотипами АС та СС були об’єднані як носії алелі С (табл. 3.2). У осіб з генотипом Lys/Lys різниці у частоті випадків варіантів гена АТ1-Р не виявлено, проте у носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 достовірно частіше зустрічається генотип АА гена АТ1–Р. Достовірної різниці у частоті носійства варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків - носіїв поліморфних варіантів гена АТ1–Р не встановлено.

**Таблиця 3.2**

**Частота варіантів гена АТ1–Р у пацієнтів контрольної групи – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Поліморфні варіанти гена ЕТ-1** | **Генотипи гена АТ1–Р** | | |
| **Генотип АА (n=49)** | **Носії алелі С (n=30)** | **р** |
| Генотип Lys/Lys (n=52) | 57,69 % (n=30) | 42,31 % (n=22) | р>0,05 |
| Носії алелі Asn (n=27) | 70,37 % (n=19) | 29,63 % (n=8) | р<0,01 |
| р | р>0,05 | р>0,05 |  |

Відомо, що ЕГ є мультифакторіальним захворюванням, і однією із основних факторів її виникнення є спадкова схильність, тому була визначена частота обтяженої спадковості по ГХ у чоловіків з різними варіантами гена ЕТ–1. До таких осіб відносились чоловіки, батько, мати, рідні сестри чи брати яких хворіли на ГХ, що була задокументована. Серед чоловіків групи контролю обтяжена спадковість стосовно ГХ, за даними анамнезу, виявлена у 15 осіб, що складає 18,99 %. Відповідно, відсутність даного фактору ризику виявлена достовірно частіше – у 64 (81,01 %) осіб чоловічої статі (р<0,0001). Тобто, у носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn достовірно частіше виявлена необтяжена спадковість по ЕГ (табл. 3.3).

**Таблиця 3.3**

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Поліморфні варіанти гена ЕТ-1** | **Необтяжена спадковість по ГХ** | **Обтяжена спадковість по ГХ** | **р** |
| Генотип Lys/Lys (n=52) | 82,69 % (n=43) | 17,31 % (n=9) | р<0,0001 |
| Носії алелі Asn (n=27) | 77,78 % (n=21) | 22,22 % (n=6) | р<0,0001 |
| р | р>0,05 | р>0,05 |  |

Оскільки надмірна маса тіла є фактором, що сприяє розвитку ЕГ, був розрахований ІМТ у чоловіків групи контролю. Так, нормальна маса тіла спостерігалась у 63,29 % (n=50) осіб, надмірна маса тіла у 36,71 % (n=29) чоловіків. Далі був визначений ІМТ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. У чоловіків носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn достовірно частіше зустрічається нормальна маса тіла (табл. 3.4)

**Таблиця 3.4**

**Розподіл чоловіків групи контролю за ІМТ при успадкуванні поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Поліморфні варіанти гена ЕТ-1** | **Нормальна маса тіла** | **Надмірна маса тіла** | **р** |
| Генотип Lys/Lys (n=52) | 59,62 % (n=31) | 40,38 % (n=21) | р<0,05 |
| Носії алелі Asn (n=27) | 70,37 % (n=19) | 29,63 % (n=8) | р<0,001 |
| р | р>0,05 | р>0,05 |  |

**3.2. Рівень ендотеліну–1 у плазмі крові чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України**

Сьогодні ЕД розглядають як один із ключових факторів, що призводить до розвитку ЕГ, а ЕТ–1 відіграє в цьому одну із найголовніших ролей [3]. Тому, були проаналізовані рівні ЕТ–1 в плазмі крові у осіб групи контролю. Плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків групи контролю складає (1,79 ± 0,08) фмоль/мл. Цікавою знахідкою стала різна концентрація ЕТ–1 при носійстві окремих варіантів гена ЕТ–1 (рис. 3.3).

**Рис. 3.3 Плазмова концентрація ЕТ–1 серед чоловіків групи контролю, що є носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1, фмоль/мл**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* носіями генотипу Lys/Lys (р<0,0001)

Згідно даних О. О. Абрагамовича та співавт., в нормі концентрація ЕТ–1 в плазмі крові людини дорівнює (0,1–1) фмоль/мл або не виявляється зовсім [1]. У чоловіків мешканців Подільського регіону України у носіїв генотипу Lys/Lys і алелі Asn рівень ЕТ–1 виявився вище загальновизнаної норми. Встановлено, що у чоловіків – носіїв генотипу Lys/Lys рівень ЕТ–1 в плазмі крові (1,41 ± 0,05) фмоль/мл) достовірно нижче, ніж у носіїв алелі Asn (2,53 ± 0,12) фмоль/мл) (р<0,0001), що може вказувати на наявність схильності до вазоконстрикції та розвитку у майбутньому ЕГ в групі останніх.

Оскільки, носійство алелі Asn асоціюється з вищим рівнем ЕТ-1 в плазмі крові, було вирішено розрахувати межовий рівень ЕТ-1 для встановлення носійства мутантної алелі для чоловіків без ССЗ з метою проведення у них заходів первинної профілактики:

– плазмова концентрація ЕТ–1 ≥1,90 фмоль/мл (чутливість – 81,70 %, специфічність – 74,05 %, безпомилковість – 79,56 %, хибнонегативна відповідь – 5,07 %, хибнопозитивна відповідь – 12,13 %) дозволяє діагностувати носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 у чоловіків без серцево-судинної патології.

Відомо, що рівень деяких пептидів, в тому числі МНП та СНП, відрізняються у осіб з та без ожиріння. Тому, стало цікавим, чи є така відмінність у ЕТ–1 в чоловіків з різним ІМТ (рис. 3.4).

**Рис. 3.4 Плазмова концентрація ЕТ–1 серед чоловіків групи контролю, при різному ІМТ, фмоль/мл**

Отже, у чоловіків групи контролю різниці у рівнях ЕТ–1 в плазмі крові при різному ІМТ не виявлено (р>0,05), що є перевагою при дослідженні осіб, що мають надлишкову вагу. Подібні результати були отримані на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова в роботі В. В. Багрій, де плазмова концентрація ЕТ–1 достовірно не відрізнялась у практично здорових жінок з наявністю або відсутністю ожиріння [4].

**3.3. Рівень С–натрійуретичного пептиду у плазмі крові чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України**

С–натрійуретичний пептид є фізіологічним антагоністом ЕТ–1, що викликає вазорелаксацію в умовах нормального функціонування судин. Однак, при дисбалансі активностей вазодилятаторів, зокрема СНП, та вазоконстрикторів, зокрема ЕТ–1, може виникати ЕД. Тому, наступним кроком стало визначення рівнів СНП в плазмі крові осіб групи контролю. Рівень СНП в групі контролю становить (2,35 ± 0,06) пмоль/мл. У носіїв алелі Asn (2,98 ± 0,08) пмоль/мл) рівень СНП, як і ЕТ–1, виявився достовірно вище, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys (2,02 ± 0,29) пмоль/мл) (р<0,0001).

Згідно даних літератури, рівень СНП у пацієнтів з ожирінням достовірно нижче, ніж у осіб з нормальною масою тіла, що пояснюється особливими механізмами виведення СНП, які такі ж самі як і у МНП. Так, в жировій тканині знаходиться нейтральна ендопептидаза – фермент, що приймає участь у метаболізмі пептиду, а також в адипоцитах розташована більша кількість рецепторів НУП типу С, які забезпечують зв’язування та виведення НУП з організму [126]. Тому цікавим стало визначення рівня СНП у пацієнтів з різним ІМТ (рис. 3.5).

**Рис. 3.5 Плазмова концентрація СНП серед чоловіків групи контролю, при різному ІМТ, пмоль/мл**

Згідно отриманих даних, рівень СНП у пацієнтів з групи контролю з різним ІМТ достовірно не відрізняється (р>0,05), що відповідає результатам, отриманим на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова при дослідженні практично здорових жінок [4].

Для оцінки балансу вазоконстрикторів і вазодилататорів був розрахований коефіцієнт, який являє собою відношення концентрацій СНП та ЕТ–1 у плазмі крові хворого. Значення даного коефіцієнта у чоловіків групи контролю були проаналізовані при різних варіантах гена ЕТ–1. Так, у носіїв генотипу Lys/Lys він становить (1,49 ± 0,04) ум.од. і є достовірно вищим, ніж у носіїв алелі Asn (1,22 ± 0,05) ум.од.) (р<0,0001), що може вказувати на реєстрацію початкових змін в балансуванні активностей вазодилятатор/вазоконстриктор в групі останніх. В роботі В. В. Багрій був досліджений коефіцієнт СНП/ЕТ–1 у практично здорових жінок – носіїв різних генотипів ППАР–γ, однак достовірної різниці в даному показнику не виявлено (особи з генотипом Pro/Pro (1,44 ± 0,05) ум.од., носії алелі Ala – (1,41 ± 0,09) ум.од.) [4].

**3.4.** **Показники ліпідного спектру і глюкози крові у чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України**

При досліджені показників обміну ліпідів і глюкози крові у осіб чоловічої статі групи контролю – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 встановлено, що їх рівні знаходяться в межах вікової норми. Цікавим виявився той факт, що у носіїв алелі Asn рівні ХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ та ТГ крові вищі, а концентрація ХСЛПВЩ нижча, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys. Однак, такої різниці у рівнях глюкози натще не виявлено (табл. 3.5)

**Таблиця 3.5**

**Показники ліпідного спектру крові та рівень глюкози у чоловіків групи контролю–носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (M ± m)** (**ммоль/л)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ліпідний спектр крові, глюкоза крові** | **Генотип Lys/Lys (n=52)** | **Носії алелі Asn (n=27)** | **р** |
| ХС, ммоль/л | 4,68 ± 0,05 | 5,08 ± 0,05 | р<0,0001 |
| ХСЛПДНЩ, ммоль/л | 0,54 ± 0,02 | 0,78 ± 0,02 | р<0,0001 |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | 1,50 ± 0,05 | 2,35 ± 0,08 | р<0,0001 |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | 1,70 ± 0,03 | 1,47 ± 0,04 | р<0,001 |
| ТГ, ммоль/л | 1,49 ± 0,03 | 1,69 ± 0,02 | р<0,01 |
| Глюкоза натще, ммоль/л | 4,81 ± 0,10 | 4,98 ± 0,11 | р˃0,05 |

**3.5. Показники артеріального тиску у чоловіків групи контролю із різними варіантами гена ЕТ–1, мешканців Подільського регіону України**

Відомо, що ЕТ–1, як потужний вазоконстриктор, сприяє підвищенню АТ, тому було вирішено розрахувати частоту випадків категорій нормального АТ у обстежених осіб (табл. 3.6)

**Таблиця 3.6**

**Частота випадків категорій нормального АТ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків групи контролю, (%)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Поліморфні варіанти гена ЕТ-1** | **Оптималь-ний АТ** | **Нормальний АТ** | **Високий нормальний АТ** | **р** |
| Генотип Lys/Lys  (n=52) | 28,85 % (n=15)  (1) | 44,23 % (n=23)  (3) | 26,92 %  (n=14)  (5) | р3–1<0,05;  р5–1>0,05;  р5–3<0,05 |
| Носії алелі Asn (n=27) | 18,52 % (n=5)  (2) | 37,04 % (n=10)  (4) | 44,44 %  (n=12)  (6) | р4–2>0,05;  р6–2<0,05;  р6–4>0,05 |
| р | р>0,05 | р>0,05 | р>0,05 |  |

У чоловіків, що є носіями генотипуLys/Lys достовірно частіше зустрічається нормальний АТ, у носіїв алелі Asn – високий нормальний АТ спостерігається достовірно частіше ніж оптимальний АТ, однак, немає вірогідної різниці з особами, в яких реєструється нормальний АТ.

Оскільки, ЕТ–1 та СНП володіють протилежною дією щодо регуляції АТ, стало доцільним визначення плазмових рівнів зазначених пептидів в групі контролю, при різних категоріях нормального АТ (табл. 3.7).

**Таблиця 3.7**

**Рівень ЕТ–1,** **СНП, СНП/ЕТ–1 у чоловіків групи контролю при різних категоріях нормального АТ (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Пептид** | **Оптимальний АТ (n=20)** | **Нормальний АТ (n=33)** | **Високий нормальний АТ (n=26)** | **р** |
| ЕТ–1**,** фмоль/мл | 1,67 ± 0,17  (1) | 1,77 ± 0,11  (2) | 1,92 ± 0,15  (3) | р2–1>0,05; р3–1>0,05  р3–2>0,05 |
| СНП, пмоль/мл | 2,27 ± 0,10  (4) | 2,34 ± 0,09  (5) | 2,43 ± 0,12  (6) | р5–4>0,05; р6–4>0,05  р6–5>0,05 |
| СНП/ЕТ–1 ум.од. | 1,50 ± 0,08  (7) | 1,38 ± 0,04  (8) | 1,35 ± 0,09  (9) | р8–7˂0,05; р9–7˂0,05  р9–8>0,05 |

При аналізі отриманих даних, визначено, що рівень ЕТ–1 та СНП у чоловіків групи контролю при різних категоріях АТ достовірно не відрізняється, р>0,05. У чоловіків з нормальним і високим нормальним АТ коефіцієнт СНП/ЕТ–1 виявився достовірно нижче ніж в групі з оптимальним АТ, проте відмінності у показнику піж пацієнтами з нормальним і високим нормальним АТ не виявлено.

**3.6. Особливості дерматогліфічних показників пальців обох кистей у чоловіків групи контролю, мешканців Подільського регіону України**

Відомо, що пальцеві малюнки формуються в період внутрішньоутробного розвитку дитини, в той самий час, коли закладаються нервова та серцево–судинна системи, що може вказувати на взаємозв’язок між ними. Тому, була проаналізована частота індивідуальних дерматогліфів (завитки, петлі та дуги) пальців кистей у чоловіків з групи контролю, мешканців Подільського регіону України (табл. 3.8).

**Таблиця 3.8**

**Частота і сума окремих пальцевих узорів на ПК та ЛК у чоловіків групи контролю,**  **%, ∑**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кисть** | **1. Ульнарна петля (U)** | **2. Завиток**  **(W)** | **3. Дуга**  **(А)** | **4. Радіальна**  **петля (R)** | **р** |
| 1. ПК і ЛК | 54,4 %  ∑=430 | 38,1 %  ∑=301 | 4,5 %  ∑=36 | 3 %  ∑=23 | р2–1<0,0001;  р3–1<0,0001;  р4–1<0,0001;  р3–2<0,0001;  р4–2<0,0001;  р4–3>0,05 |
| 2. ПК | 50,3 %  ∑=199 | 40,5 %  ∑=160 | 4,6 %  ∑=18 | 4,6 %  ∑=18 | р2–1<0,001;  р3–1<0,0001;  р4–1<0,0001;  р3–2<0,01;  р4–2<0,01;  р4–3>0,05 |
| 3. ЛК | 58,5 %  ∑=231 | 35,7 %  ∑=141 | 4,5 %  ∑=18 | 1,3 %  ∑=5 | р2–1<0,0001;  р3–1<0,0001;  р4–1<0,0001;  р3–2<0,01;р4–2>0,05;р4–3>0,05 |
| p | р2–1>0,05;  р3–1>0,05;  р3–2>0,05 | р2–1>0,05;  р3–1>0,05;  р3–2>0,05 | р2–1>0,05;  р3–1>0,05;  р3–2>0,05 | р2–1>0,05;  р3–1>0,05;  р3–2>0,05 |  |

У чоловіків групи контролю, частота пальцевих узорів на обох кистях у порядку зменшення є такою: U>W>A>R (430; 301; 36; 23, відповідно), на ПК– U>W>A>R (199; 160; 18; 18, відповідно), на ЛК – U>W>A>R (231; 141; 18; 5, відповідно). Отже, як на ЛК так і на ПК достовірно частіше зустрічається малюнок ульнарна петля. Однак, слід відмітити відсутність вірогідної різниці у частоті випадків усіх дермагліфічних малюнків між ПК та ЛК. Наступним кроком стало визначення ГР на кожному пальці ПК і ЛК (табл. 3.9).

**Таблиця 3.9**

**Гребінцевий рахунок на окремих пальцях ПК та ЛК у чоловіків групи контролю, носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Пальці ПК та ЛК** | **Генотип Lys/Lys**  **(n=52)** | **Носії алелі Asn (n=27)** | **р** |
| 1 ПК | 19,85 ± 0,70 | 21,26 ± 0,90 | р>0,05 |
| 2 ПК | 14,96 ± 0,90 | 15,04 ± 1,44 | р>0,05 |
| 3 ПК | 13,69 ± 0,89 | 15,33 ± 1,33 | р>0,05 |
| 4 ПК | 18,69 ± 0,51 | 18,70 ± 1,16 | р>0,05 |
| 5 ПК | 15,89 ± 0,65 | 15,26 ± 0,85 | р>0,05 |
| 1 ЛК | 18,73 ± 0,58 | 18,89 ± 0,88 | р>0,05 |
| 2 ЛК | 12,77 ± 1,03 | 12,52 ± 1,59 | р>0,05 |
| 3 ЛК | 15,21 ± 0,76 | 14,81 ± 1,50 | р>0,05 |
| 4 ЛК | 17,54 ± 0,63 | 19,30 ± 1,07 | р>0,05 |
| 5 ЛК | 15,98 ± 0,43 | 15,48 ± 0,85 | р>0,05 |

Вірогідної різниці у показниках ГР на кожному пальці ПК та ЛК між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не виявлено.

При вивчені ЗГР на ПК і ЛК результати теж були негативними, тобто ЗГР на ПК і ЛК суттєво не відрізнявся (табл. 3.10).

**Таблиця 3.10**

**Загальний гребінцевий рахунок на ПК і ЛК у чоловіків групи контролю, носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЗГР** | **Генотип Lys/Lys**  **(n=52)** | **Носії алелі Asn (n=27)** | **р** |
| ЗГР для ПК | 83,08 ± 2,37 | 85,59 ± 2,29 | р>0,05 |
| ЗГР для ЛК | 80,23 ± 2,29 | 81,00 ± 4,73 | р>0,05 |
| р | р>0,05 | р>0,05 |  |

Наступним кроком стало визначення СГР у носіїв різних варіантів гена ЕТ–1. Різниці у СГР між носіями генотипу Lys/Lys (163,30 ± 4,28) та алелі Asn (166,59 ± 8,63) теж не знайдено (р>0,05).

Проведений кореляційний аналіз по Спірмену для виявлення зв’язків між носійством варіанту гена ЕТ–1 та дерматогліфами обох кистей (табл. 3.11).

**Таблиця 3.11**

**Показники кореляції варіантів гена ЕТ–1 та окремих пальцевих узорів на обох кистях у чоловіків групи контролю**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пальцеві узори на обох кистях** | **Група контролю (n=79)** | |
| **R** | **p** |
| 1 ПК | 0,069866 | >0,05 |
| 2 ПК | –0,053951 | >0,05 |
| 3 ПК | –0,006683 | >0,05 |
| 4 ПК | –0,017458 | >0,05 |
| 5 ПК | 0,127480 | >0,05 |
| 1 ЛК | 0,018956 | >0,05 |
| 2 ЛК | –0,015620 | >0,05 |
| 3 ЛК | 0,098885 | >0,05 |
| 4 ЛК | 0,071272 | >0,05 |
| 5 ЛК | **0,245617** | **<0,05** |

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між носійством поліморфного варіанту гена ЕТ–1 та малюнком на п’ятому пальці ЛК. Тому, цікавим стало, який малюнок достовірно частіше зустрічається на 5-му пальці ЛК у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (рис. 3.6).

%

**Рис. 3.6 Частота окремих типів малюнків на п’ятому пальці ЛК у чоловіків групи контролю, %**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* – ульнарною петльою (р˂0,0001), # – носіями генотипу Lys/Lys (р˂0,05).

У чоловіків групи контролю на п’ятому пальці ЛК у носіїв як генотипу Lys/Lys, так і алелі Asn достовірно частіше зустрічається ульнарна петля. Слід відмітити, що у носіїв алелі Asn завиток був більш частим ніж у носіїв генотипу Lys/Lys.

За допомогою дискримінантного аналізу була розрахована формула вірогідного носійства поліморфного варіанту гена ЕТ–1 у осіб чоловічої статі, що не мають серцево–судинних захворювань. Формула має наступний вигляд:

1) Носії генотипу Lys/Lys = –7,72+10,87\*5s+2,21\*3s

2) Носії алелі Asn = –10,84+12,56\*5s+2,57\*3s,

де 5s – малюнок на 5–ому пальці ЛК

3s – малюнок на 3–ому пальці ЛК

Якщо на будь–якому з указаних пальців присутній дерматогліфічний малюнок ульнарна петля, то підставляємо замість комплексу 3s, 5s – 1, якщо завиток – 2, радіальна петля – 3, дуга – 4.

Якщо сума більша у формулі 1 – це говорить про те, що даний чоловік з ймовірністю 94,2 % носій генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1, якщо у формулі 2 – обстежуваний з ймовірністю 82,2 % носій алелі Asn (генотипи Lys/Asn, Asn/Asn). Дана формула дасть можливість визначити носіїв алелі Asn гена ЕТ–1, які потребуватимуть заходів первинної профілактики, щодо розвитку ГХ та її ускладнень, адже володарі саме цієї але мають гірший прогноз щодо перебігу ЕГ.

Підводячи підсумок обстежених чоловіків групи контролю, можна зробити висновок, що у них переважає генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1. У носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 достовірно частіше зустрічається генотип АА гена АТ1–Р, проте у чоловіків з генотипом Lys/Lys частота носійства варіантів гена АТ1-Р не відрізняється. У чоловіків групи контролю не встановлено різниці у частоті носійства варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків - носіїв поліморфних варіантів гена АТ1–Р.

У носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn достовірно частіше виявлена необтяжена спадковість по ЕГ та нормальна маса тіла. При досліджені спектру ліпідів і рівня глюкози крові у осіб чоловічої статі – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 встановлено, що їх середні рівні знаходяться в межах вікової норми. У носіїв алелі Asn рівні проатерогенних показників ліпідограми (ХС, ХСЛПДНЩ, ХСЛПНЩ та ТГ) крові вірогідно вищі, а ХСЛПВЩ нижчий, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys, однак такої різниці у рівнях глюкози не виявлено.

При визначенні рівня ЕТ–1 в плазмі крові, встановлено, що у чоловіків – носіїв алелі Asn рівень пептиду достовірно вище, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys, що може вказувати на схильність у перших до вазоконстрикції.

У чоловіків, що є носіями генотипу Lys/Lys достовірно частіше зустрічається нормальний АТ. У носіїв алелі Asn дещо інша ситуація – високий нормальний АТ спостерігається достовірно частіше, ніж оптимальний АТ.

Рівень ЕТ–1 та СНП у чоловіків групи контролю при різних категоріях нормального АТ та при різному ІМТ не відрізняється. Однак, співвідношення СНП/ЕТ–1 у чоловіків з високим нормальним АТ та нормальним АТ вірогідно нижче, ніж в осіб з оптимальним АТ.

У чоловіків групи контролю – носіїв алелі Asn рівень СНП як і ЕТ–1, виявився достовірно вище, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys. Для оцінки балансу концентрацій вазодилятатор/вазоконстриктор, був розрахований коефіцієнт СНП/ЕТ–1 у чоловіків групи контролю. Так, у носіїв генотипу Lys/Lys він достовірно вищий, ніж у носіїв алелі Asn.

Встановлений межовий рівень ЕТ-1 в плазмі крові для виявлення осіб-носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn, Asn/Asn), яким в майбутньому потребуватиметься первинна профілактика щодо розвитку ГХ.

При оцінці дерматогліфічних показників у чоловіків групи контролю визначено, що на ЛК і на ПК достовірно частіше зустрічається малюнок ульнарна петля. Однак, немає вірогідної різниці у частоті випадків усіх дермагліфічних малюнків між ПК та ЛК. Різниці у ЗГР та у СГР між носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn не знайдено. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між носійством поліморфного варіанту гена ЕТ–1 та малюнком на п’ятому пальці ЛК. У осіб чоловічої статі групи контролю на п’ятому пальці ЛК як в носіїв генотипу Lys/Lys, так і алелі Asn достовірно частіше зустрічається ульнарна петля, однак у носіїв алелі Asn завиток зустрічається вірогідно більше ніж у носіїв генотипу Lys/Lys. За допомогою дискримінантного аналізу була розрахована формула можливого носійства певного поліморфного варіанту гена ЕТ–1 у осіб чоловічої статі, що не мають серцево–судинних захворювань, яку можна використовувати для скринінгової діагностики великих контингентів людей, наприклад при профілактичних оглядах, для виявлення носіїв алелі Asn, які потребуватимуть первинної профілактики щодо розвитку ГХ.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях:**

1. Палагнюк Г. О. Показники артеріального тиску при поліморфізмі гена ЕТ–1 (Lys198Asn) у чоловіків без серцево–судинної патології / Г. О. Палагнюк, Ю. П. Пашкова, Н. В. Жебель // Матеріали ХІІІ Міжнародної наукової конференції молодих вчених «Перший крок в науку – 2016». – Вінниця, 7–8 квітня 2016. – С. 262.

**РОЗДІЛ 4**

**ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ–1 ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОТЕЛІНУ–1 І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНОЇ СТАДІЇ**

Одним із нових напрямків вивчення ЕГ на сьогоднішній день є дослідження генетичних механізмів підвищення АТ. Спроби зв'язати розвиток ГХ з мутацією унікального гена або групи генів не увінчалися успіхом. Вчені підтверджують полігенній характер ЕГ. В останній час все більшу увагу до себе привертає поліморфізм гена ЕТ–1, який регулює синтез пептиду ЕТ–1. Зазначений пептид, окрім вазоконстрикторної ролі опосередковано діє на систему РААС через АТ1–Р, а також на системну та внутрішньосерцеву гемодинаміку, ліпідний спектр крові, сприяє прогресуванню ХСН. Однак, в Україні ЕТ–1 серед осіб з ГХ різної стадії вивчався лише в поодиноких дослідженнях, що, проводили в різних регіонах країни, а зв'язок його концентрації з поліморфізмом гена ЕТ–1 раніше не розглядався, що і стало одним із завдань в даній роботі.

Не менш цікавим є його антагоніст – С–натрійуретичний пептид, рівень якого змінюється при розвитку ЕД в осіб з ЕГ. Проте, рівень його плазмової концентрації у осіб з ГХ при поліморфізмі гена ЕТ–1 теж не вивчений.

**4.1. Розподіл частот генотипів та алелей гена ендотеліну–1 серед чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, мешканців Подільського регіону України**

Розподіл частот поліморфних варіантів гена ЕТ–1 серед чоловіків, хворих на ГХ, відповідав рівновазі Харді–Вайнберга.

Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. генотип Lys/Lys гена ЕТ–1 зустрічається у 35 чоловіків (56,45 %), генотип Lys/Asn у 21 особи чоловічої статі (33,87 %) та генотип Asn/Asn у 5 (9,68 %) (рLys/Asn–Lys/Lys<0,01; рAsn/Asn–Lys/Lys<0,0001; рAsn/Asn–Lys/Asn<0,001).

У осіб чоловічої статі з ГХ ІІІ ст. генотип Lys/Lys гена ЕТ–1 виявлений у 33 пацієнтів (66,00 %), генотип Lys/Asn у 21 чоловіка (28,00 %) та генотип Asn/Asn у 3 осіб (6,00 %) (рLys/Asn–Lys/Lys<0,0001; рAsn/Asn–Lys/Lys<0,0001; рAsn/Asn–Lys/Asn<0,01).

У зв’язку з низькою частотою носійства генотипу Asn/Asn, чоловіки з генотипами Lys/Asn та Asn/Asn були об’єднані як носії алелі Asn в кожній групі хворих з ГХ (табл. 4.1).

**Таблиця 4.1**

**Частота варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків групи контролю та у хворих на ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Носії генотипу Lys/Lys** | **Носії алелі Asn** | **р** |
| Група контролю (n=79) | 65,82 % (n=52) (1) | 34,18 % (n=27) (4) | р<0,0001 |
| Чоловіки з ГХ ІІ ст. (n=62) | 56,45 % (n=35) (2) | 43,55 % (n=27) (5) | р>0,05 |
| Чоловіки з ГХ ІІІ ст. (n=50) | 66,00 % (n=33) (3) | 34,00 % (n=17) (6) | р<0,001 |
| р | р2–1>0,05; р3–1>0,05  р3–2>0,05 | р5–4>0,05; р6–4>0,05  р6–5>0,05 |  |

При аналізі отриманих даних встановлено, що у пацієнтів з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. як і у осіб групи контролю, переважає генотип Lys/Lys гена ЕТ–1. Достовірної різниці у частоті варіантів гена ЕТ–1 в групі контролю і серед хворих з ЕГ різної стадії не виявлено (р>0,05).

Наступним кроком стало визначення частоти алелей гена ЕТ–1 у осіб з ГХ різної стадії (табл. 4.2)

**Таблиця 4.2**

**Частота алелей гена ЕТ–1 у чоловіків хворих на ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. (%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Носії алелі Lys** | **Носії алелі Asn** | **р** |
| Група контролю (n=79) | 79,75 % (1) | 20,25 % (4) | р<0,0001 |
| Чоловіки з ГХ ІІ ст. (n=62) | 73,39 % (2) | 26,61 % (5) | р<0,0001 |
| Чоловіки з ГХ ІІІ ст. (n=50) | 80,00 % (3) | 20,00 % (6) | р<0,0001 |

*Продовження табл. 4.2*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| р | р2–1>0,05; р3–1>0,05  р3–2>0,05 | р5–4>0,05; р6–4>0,05  р6–5>0,05 |  |

У чоловіків з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. як і у осіб групи контролю достовірно домінує алельLys, однак не виявлено вірогідної різниці у частоті алелей гена ЕТ–1 між групою контролю та особами, що мають ГХ різної стадії.

За допомогою калькулятора «випадок–контроль» була зроблена спроба визначити можливість захворіти на ГХ серед чоловіків–носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (http://gen–exp.ru/calculator\_or.php). Виявилось, що носійство будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 не асоціюється з ризиком розвитку ГХ ІІ ст. (для генотипів загальна модель наслідування не достовірна χ2=2,40; р=0,3; відношення шансів OR<1; для алелей мультиплікативна модель наслідування не достовірна χ2=2,73; р=0,1; відношення шансів OR<1) та ХСН ІІ А ст. на тлі ГХ (для генотипів загальна модель наслідування не достовірна χ2=0,01; р=1; відношення шансів OR<1, для алелей мультиплікативна модель наслідування не достовірна χ2=0,00, р=0,98; відношення шансів OR<1).

Враховуючи той факт, що активність ЕТ–1 односпрямована із системою РААС, була визначена частота поліморфних варіантів гена АТ1–Р у чоловіків – носіїв різних варіантів гена ЕТ–1 з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. У осіб з ГХ ІІ ст., носіїв генотипу Lys/Lys гена ЕТ-1 генотип АА зустрічається у 48,57 % (n=17), генотип АС – 42,86 % (n=15), генотип СС – 8,57 % (n=3) (рАС-АА>0,05; рСС-АА<0,001; рСС-АС<0,001). У пацієнтів з ГХ ІІ ст. – володарів алелі Asn гена ЕТ-1 генотип АА встановлений у 59,26 % (n=16), генотип АС – 25,93 % (n=7), генотип СС – 14,81 % (n=4) (рАС-АА<0,01; рСС-АА<0,001; рСС-АС>0,05). У чоловіків з ГХ ІІІ ст., що є носіями генотипу Lys/Lys гена ЕТ-1, генотип АА виявлений у 48,48 % (n=16), генотип АС – 39,39 % (n=13), генотип СС - 12,12 % (n=4) (рАС-АА>0,05; рСС-АА<0,001; рСС-АС>0,05), у володарів алелі Asn генотип АА встановлений у 52,94 % (n=9), генотип АС – 35,29 % (n=6), генотип СС - 11,76 % (n=2) (рАС-АА>0,05; рСС-АА<0,01; рСС-АС˂0,05). У зв’язку з низькою частотою генотипу СС, пацієнти з генотипами АС та СС були об’єднані як носії алелі С в кожній групі дослідження (рис.4.1).

**Рис. 4.1 Частота варіантів гена АТ1–Р у пацієнтів з ГХ різної стадії – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

У чоловіків з ГХ різної стадії, що є носіями генотипу Lys/Lys різниці у частоті носійства варіантів гена АТ1–Р не виявлено. Подібна ситуація встановлена у носіїв алелі Asn. Частота генотипу АА та носійство алелі С гена АТ1–Р майже з однаковою частотою зустрічається у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Хоча, саме з носійством алелі С пов’язують зростання ймовірності захворіти на ГХ, як показано в роботі О. О. Сакович та В. В. Багрій при дослідженні жінок з ГХ та у дослідженні О. Л. Старжинської при обстеженні чоловіків з ЕГ [4, 72, 78].

Наступним кроком стало визначення розподілу ступенів АГ серед чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст. при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (рис 4.2)

# &\*

\*

&

%

&

#

**Рис. 4.2 Частота різних ступенів АГ при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст., (%)**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* - генотипом Lys/Lys (р˂0,05), # - при порівнянні з пацієнтами з 1 ступенем АГ в межах кожної групи (р˂0,01), & - при порівнянні з пацієнтами з 2 ступенем АГ в межах кожної групи (р˂0,01)

Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст., носіїв гентипу Lys/Lys частіше зустрічається 2 ступінь АГ, а серед носіїв алелі Asn - 3 ступінь АГ. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. носійство алелі Asn асоціюється з 3 ступенем АГ.

Відомо, що ГХ є генетично обумовленим захворюванням, тому було вирішено проаналізувати частоту обтяженої та необтяженої спадковості по ЕГ у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1. У чоловіків з ГХ ІІ ст., що є гомозиготами по алелі Lys у 82,86 % (n=29) виявлена обтяжена спадковість, у 17,14 % (n=6) – необтяжена спадковість по ГХ (р<0,0001). У носіїв алелі Asn спостерігалась подібна ситуація – у 81,48 % (n=22) чоловіків згідно анамнезу життя встановлена обтяжена спадковість по ЕГ, у 18,52 % (n=5) – необтяжена (р<0,0001). Усі пацієнти з ГХ ІІІ ст. – носіїв обох варіантів поліморфного варіанту гена ЕТ–1 мали обтяжену спадковість по ЕГ (100 %). Однак, вірогідної різниці у наявності або відсутності обтяженої спадковості між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 в останній групі пацієнтів не виявлено (р>0,05).

Загальновідомим є той факт, що ожиріння сприяє розвитку ЕГ, тому була розрахована частота різного ІМТ у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст., при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Так, у чоловіків з ГХ ІІ ст., що є носіями генотипу Lys/Lys достовірно частіше зустрічається надмірна маса тіла (40,00 %, n=14), ніж ожиріння І ст. (22,86 %, n=8), однак різниці з особами, що мали нормальну масу тіла (37,14 %, n=13) немає. У чоловіків з ГХ ІІ ст. у носіїв алелі Asn, переважає нормальна маса тіла (55,56 %, n=15). При ГХ ІІІ ст., у носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn гена ЕТ–1 переважає надмірна маса тіла (39,39 %, n=13 та 47,06 %, n=8, відповідно) та ожиріння І ст. (51,52 %, n=17 та 47,06 %, n=8, відповідно). Однак, достовірної різниці у розподілі осіб за ІМТ серед носіїв як генотипу Lys/Lys так і алелі Asn між чоловіками з ГХ різної стадії теж немає.

Далі були проаналізовані початок і тривалість ГХ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Як у чоловіків з ГХ ІІ ст., так і у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. такої різниці у початку ГХ не встановлено. Однак, виявлено, що у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. тривалість даного захворювання достовірно більша, ніж у пацієнтів з ГХ ІІ ст. Тобто, носійство поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не асоціюється з тривалістю ГХ (р>0,05), а більш тривалий перебіг хвороби може сприяти збільшеню її важкості.

**4.2. Рівень ендотеліну–1 у плазмі крові чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, мешканців Подільського регіону України**

В останні роки вчені приділяють велику увагу функціональному стану ендотелію у пацієнтів з ГХ. Відомо, що ЕД (дисбаланс між вазодилятаторами та вазоконстрикторами, з дефіцитом перших) відіграє одну із важливих ланок в патогенезі ЕГ. Тому, було вирішено дослідити плазмові концентрації ЕТ–1 у чоловіків з ГХ різної стадії (рис. 4.3)

**Рис. 4.3** **Плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ стадії та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст., фмоль/мл**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* – групою контролю (р˂0,0001), # – чоловіками з ГХ ІІ ст. (р˂0,01).

У чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ стадії, рівень ЕТ–1 достовірно вище, ніж у осіб групи контролю, при чому найвищий рівень пептиду встановлений в групі пацієнтів з ГХ ІІІ ст.

Наступним кроком стало визначення рівня ЕТ–1 в плазмі крові осіб з ГХ при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 (рис. 4.4)

\*&

**Рис**. **4.4 Плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1, фмоль/мл**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* – групою контролю (р˂0,0001), # – чоловіками з ГХ ІІ стадії (р˂0,0001), & – носіями генотипу Lys/Lys (р<0,0001).

У чоловіків з ГХ різної стадії при носійстві усіх варіантів гена ЕТ–1 рівень пептиду в плазмі крові достовірно вище, ніж в групі контролю. У носіїв генотипу Lys/Lys рівень ЕТ-1 найвищий у чоловіків з ГХ ІІІ ст. У осіб, що мають алель Asn вірогідної різниці у плазмовій концентрації пептиду між пацієнтами з ГХ різної стадії не знайдено. Аналіз показників у групі пацієнтів з ГХ ускладненою і неускладненою ХСН ІІ А ст., дозволив з’ясувати, що рівень ЕТ–1 у носіїв алелі Asn вищий (14,07 ± 0,18) фмоль/мл та (13,90 ± 0,22) фмоль/мл, відповідно), ніж у носіїв генотипу Lys/Lys (12,89 ± 0,08) фмоль/мл та (11,58 ± 0,23) фмоль/мл, відповідно) (рГХ ІІ ст.<0,0001, рГХ з ХСН ІІ А ст.<0,0001).

Відомо, що ЕТ–1 є потужним вазоконстриктором, що при умові дисбалансу з вазодилятаторами, сприяє стійкому підвищенню АТ. Тому, були проаналізовані рівні ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ ст., та у осіб з ГХ ІІІ ст. з різними ступенями АГ без урахування варіантів гена ЕТ–1. Виявлено, що як у чоловіків з ГХ ІІ ст., так і у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. рівень ЕТ–1 в плазмі крові при різному ступені АГ не відрізняється. Вірогідної різниці у рівнях пептиду між пацієнтами з ГХ різної стадії при будь–якому варіанті АГ не виявлено. Як було згадано вище, носійство алелі Asn асоціюється з 3 ступенем АГ, тому цікавим стало дослідження плазмової концентрації ЕТ–1 у чоловіків з ГХ різної стадії при різних ступенях АГ - носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ-1 (табл. 4.5).

**Таблиця 4.5**

**Плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 при різному ступені АГ, фмоль/мл (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Поліморфні варіанти гена ЕТ-1** | **1 ступінь АГ** | **2 ступінь АГ** | **3 ступінь АГ** | **р** |
| Чоловіки з ГХ ІІ ст., генотип Lys/Lys | 11,70 ± 0,24  (n=12)  (1) | 11,59 ± 0,42  (n=16)  (5) | 11,35 ± 0,54  (n=7)  (9) | р5–1>0,05;  р9–1>0,05;  р9–5>0,05 |
| Чоловіки з ГХ ІІ ст., носії алелі Asn | 13,76 ± 0,36  (n=8)  (2) | 14,14 ± 0,50  (n=7)  (6) | 13,86 ± 0,34  (n=12)  (10) | р6–2>0,05;  р10–2>0,05;  р10–6>0,05 |
| р | р2–1˂0,0001 | р6–5˂0,0001 | р10–9˂0,0001 |  |
| Чоловіки з ГХ ІІІ ст., генотип Lys/Lys | 13,10 ± 0,20  (n=4)  (3) | 12,85 ± 0,11  (n=20)  (7) | 12,91 ± 0,14  (n=9)  (11) | р7–3>0,05;  р11–3>0,05;  р11–7>0,05 |
| Чоловіки з ГХ ІІІ ст., носії алелі Asn | 14,38 ± 1,13  (n=2)  (4) | 13,88 ± 0,18  (n=2)  (8) | 14,06 ± 0,19  (n=13)  (12) | р8–4>0,05;  р12–4>0,05;  р12–8>0,05 |
| р | р4–3>0,05;  р3–1˂0,05;  р4–2>0,05 | р8–7>0,05;  р7–5˂0,001;  р8–6>0,05 | р12–11˂0,01; р11–9˂0,01;  р12–10>0,05 |  |

У чоловіків з ГХ ІІ ст. при носійстві алелі Asn рівні ЕТ– 1 в плазмі крові при усіх ступенях АГ вищі ніж у носіїв генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1. У пацієнтів з ГХ ІІІ ст. – носіїв алелі Asn, лише при наявності АГ 3 ступеня плазмова концентрація ЕТ–1 більша ніж у чоловіків з генотипом Lys/Lys. Різниці у рівні ЕТ–1 в межах кожної підгрупи при певному ступені АГ не виявлено. Тобто, можна вважати, що ЕТ–1 з одного боку тільки парціально забезпечує вазоконстрикцію при ЕГ. Вочевидь, мають значення і адаптаційні процеси у вигляді активації системи НУП та інших вазодилятаторів. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. що є володарями генотипу Lys/Lys мають достовірно вищі показники ЕТ–1 в плазмі крові при усіх ступенях АГ, ніж у осіб з ГХ ІІ ст. – носіїв такого ж генотипу. Проте при носійстві алелі Asn різниці в плазмовій концентрації ЕТ–1 між особами з ГХ різної стадії та різних ступенях АГ не досліджено.

Оскільки, ожиріння може впливати на рівні біомаркерів, було вирішено розрахувати плазмову концентрацію ЕТ–1 у чоловіків з ГХ різної стадії при різному ІМТ (табл. 4.6).

**Таблиця 4.6**

**Плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ ст. та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст., з різним ІМТ,** **фмоль/мл (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Група контролю (n=79)** | **Пацієнти з ГХ ІІ ст. (n=62)** | **Пацієнти з ГХ ІІІ ст. (n=50)** | **р** |
| Нормальна маса тіла | 1,87 ± 0,11  (n=50) (1) | 12,64 ± 0,33  (n=28) (2) | 12,96 ± 0,16  (n=4) (3) | р2–1<0,0001; р3–1<0,0001;  р3–2>0,05 |
| Надмірна маса тіла | 1,8 ± 0,11  (n=29) (4) | 12,15 ± 0,34  (n=21) (5) | 13,41 ± 0,21  (n=21) (6) | р5–4<0,0001; р6–4<0,0001;  р6–5<0,001 |
| Ожиріння І ст. | - | 13,19 ± 0,50  (n=13) (7) | 13,25 ± 0,12  (n=25) (8) | Р8-7>0,05 |
| р | р4–1>0,05 | р5–2>0,05;  р7–2>0,05;  р7–5>0,05 | р6–3>0,05;  р8–3>0,05;  р8–6>0,05 |  |

При аналізі рівня ЕТ–1 у пацієнтів з різних груп дослідження, виявлено, що у пацієнтів з ГХ різної стадії, що мають нормальну і надмірну масу тіла, плазмова концентрація пептиду достовірно вища, ніж в групі контролю. У осіб чоловічої статі, що мають нормальну масу тіла плазмова концентрація ЕТ–1 пацієнтами з ГХ різної стадії не відрізняється. У пацієнтів з надмірною масою тіла рівень пептиду найвищий у чоловіків з ГХ ІІІ ст. Встановлено, що як у пацієнтів групи контролю, так і у чоловіків з ГХ різної стадії достовірної різниці у рівнях ЕТ–1 в плазмі крові при різному ІМТ не виявлено, що надає перевагу даному пептиду при обстеженні осіб з різною масою тіла.

Отримані результати дозволили розрахувати межові рівні ЕТ–1 за допомогою формули М. Ю. Антомонова та співавт. (див. розділ 2) для скринінгової діагностики ГХ ІІ ст. та ХСН на її тлі у чоловіків мешканців Подільського регіону України, які можна застосовувати при обстеженні великих контингентів людей для виявлення осіб, яким в подальшому потрібно провести повне, обстеження і з’ясування наявності і стадії ЕГ:

– рівень ЕТ–1 ≥7,05 фмоль/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 90,3 %, безпомилковість – 96,1 %, хибнонегативна відповідь – 5 %, хибнопозитивна відповідь – 15,26 %) дозволяє діагностувати ГХ ІІ ст. у осіб чоловічої статі, без урахування варіанта успадкованого поліморфного варіанту гена ЕТ–1;

– плазмова концентрація ЕТ–1 ≥13,06 фмоль/мл (чутливість – 88,22 %, специфічність – 73,26 % безпомилковість – 92,34 %, хибнонегативна відповідь – 2,85 %, хибнопозитивна відповідь – 16,84 %) дозволяє діагностувати ХСН на тлі ГХ у чоловіків без врахування варіанту генотипа гена ЕТ–1 .

Оскільки, носійство алелі Asn асоціюється з вищим рівнем ЕТ-1 в плазмі крові, було вирішено розрахувати межові рівні ЕТ-1 для встановлення носійства вищезгаданої алелі для кожної групи пацієнтів з ГХ різної стадії:

– плазмова концентрація ЕТ–1 ≥12,75 фмоль/мл (чутливість – 82,77 %, специфічність – 84,29 %, безпомилковість – 77,93 %, хибнонегативна відповідь – 8,09 %, хибнопозитивна відповідь – 10,12 %) дозволяє діагностувати носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ ст.

- рівень ЕТ-1 ≥13,38 фмоль/мл (чутливість - 95,08 %, специфічність - 88,39 %, безпомилковість - 77 %, хибнонегативна відповідь – 6,15 %, хибнопозитивна відповідь – 3,84 %) дозволяє діагностувати носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ, що ускладнена ХСН ІІ А ст.

Отже, у чоловіків з ГХ різної стадії плазмова концентрація ЕТ–1 виявилась вірогідно вищою, ніж в групі контролю, найвищий рівень пептиду встановлений в осіб з ГХ ІІІ ст. Носійство алелі Asn асоціюється з найвищими плазмовими рівнями ЕТ–1 та 3 ступенем АГ в порівнянні з носіями генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1. Досліджено, що плазмова концентрація ЕТ–1 при різному ІМТ не відрізняється. Визначені межові рівні ЕТ–1 в плазмі крові для орієнтовного визначення носійства алелі Asn гена ЕТ–1 та стадії ГХ.

**4.3. Рівень С–натрійуретичного пептиду у плазмі крові чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, мешканців Подільського регіону України**

Судинний НУП є місцевим антагоністом ЕТ–1. Визначення його активності у осіб з ГХ допоможе опосередковано визначити баланс активностей вазодилятатора/вазоконстриктора (рис 4.5).

**Рис. 4.5 Плазмова концентрація СНП у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ стадії та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст., пмоль/мл**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* – групою контролю (р ˂0,0001)

Рівень СНП в плазмі крові чоловіків з ГХ різної стадії достовірно вище, ніж в групі контролю, однак вірогідної різниці в рівні пептиду між пацієнтами з ГХ ІІ та ІІІ стадії немає.

В даній роботі показано, що поліморфізм гена ЕТ–1 має вплив на плазмову концентрацію ЕТ–1, тому стало цікавим дослідити рівень СНП при поліморфізмі вказаного гена (табл 4.7).

**Таблиця 4.7**

**Плазмова концентрація СНП у чоловіків групи контролю та у хворих на ГХ, при носійстві поліморфних варіантів генаЕТ-1, пмоль/мл (M ± m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Носії генотипу Lys/Lys** | **Носії алелі Asn** | **р** |
| Група контролю (n=79) | 2,02 ± 0,29  (n=52) (1) | 2,98 ± 0,08  (n=27) (4) | р4–1<0,0001 |
| Пацієнти з  ГХ ІІ ст. (n=62) | 4,68 ± 0,12  (n=35) (2) | 5,90 ± 0,11  (n=27) (5) | р5–2<0,0001 |
| Пацієнти з  ГХ ІІІ ст. (n=50) | 4,88 ± 0,09  (n=33) (3) | 5,93 ± 0,18  (n=17) (6) | р6–3<0,0001 |
| р | р2–1<0,0001; р3–1<0,0001  р3–2>0,05 | р5–4<0,0001; р6–5>0,05  р6–4<0,0001 |  |

У чоловіків з ГХ ІІ ст. та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. рівень СНП достовірно вище, ніж в групі контролю при носійстві усіх поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Однак, вірогідної різниці у плазмовій концентрації пептиду між пацієнтами з ГХ різної стадії, що є носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn не виявлено. Цікавим був той факт, що носії алелі Asn мають достовірно вищий рівень СНП, ніж носії генотипу Lys/Lys у хворих з ГХ ІІ та ІІІ стадії, що може вказувати на відповідну реакцію ендотелію на більшу концентрацію вазоконстриктора. При подальшому вивченні рівня СНП встановлено, що як і при дослідженні концентрації ЕТ–1 достовірної різниці у плазмових концентраціях пептиду у чоловіків з ГХ різної стадії при різних ступенях АГ не було. Тобто, зміни концентрації СНП у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 відповідали рівням ЕТ–1.

З метою детальнішого аналізу рівня СНП у чоловіків з ГХ, даний пептид вивчався при різному ІМТ. Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. рівень СНП, при нормальній масі тіла (5,19 ± 0,17) пмоль/мл та (4,88 ± 0,17) пмоль/мл, відповідно) танадмірній масі тіла (5,04 ± 0,19) пмоль/мл та (5,35 ± 0,21) пмоль/мл, відповідно)вище, ніж в групі контролю (2,39 ± 0,08) пмоль/мл та (2,26 ± 0,09) пмоль/мл, відповідно) (р˂0,0001), однак вірогідної різниці у рівнях пептиду між пацієнтами з ГХ ІІ та ІІІ ст. немає. Не виявлено також різниці у концентрації СНП між пацієнтами з різним ІМТ в кожній групі дослідження.

Для оцінки адекватності приросту концентрації вазодилятатора СНП відносно концентрації ЕТ–1 визначався коефіцієнт СНП/ЕТ–1 при ГХ ІІ та ІІІ ст. та при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (табл. 4.8).

**Таблиця 4.8**

**Коефіцієнт СНП/ЕТ–1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1,**  **ум.од. (M ± m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Носії генотипу Lys/Lys** | **Носії алелі Asn** | **р** |
| Група контролю (n=79) | 1,49 ± 0,04  (n=52) (1) | 1,22 ± 0,05  (n=27) (4) | р4–1<0,0001 |
| Пацієнти з  ГХ ІІ ст. (n=62) | 0,40 ± 0,003  (n=35) (2) | 0,42 ± 0,004  (n=27) (5) | р5–2>0,05 |
| Пацієнти з  ГХ ІІІ ст. (n=50) | 0,38 ± 0,006  (n=33) (3) | 0,42 ± 0,007  (n=17) (6) | р6–3>0,05 |
| р | р2–1<0,0001; р3–1<0,0001;  р3–2>0,05 | р5–4<0,0001; р6–4<0,0001;  р6–5>0,05 |  |

Аналіз отриманих даних показав, що у носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn коефіцієнт СНП/ЕТ–1 достовірно нижче у осіб з ГХ різної стадії, ніж в групі контролю, однак немає вірогідної різниці у співвідношенні пептидів між чоловіками з ГХ ІІ та ІІІ стадії. Аналогічні дані були отримані співробітницею кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 О. О. Сакович, в роботі якої, при обстеженні жінок показано, що у пацієнток з ГХ ІІ та ІІІ стадії коефіцієнт СНП/ЕТ–1 достовірно нижче, ніж у групі контролю, проте немає вірогідної різниці між групами хворих з ГХ при носійстві поліморфних варіантів гена АТ1–Р [73]. Подібні результати були показані у осіб жіночої статі з ГХ І та ІІ стадій, де СНП/ЕТ–1 був достовірно нижче, ніж в групі контролю, однак вірогідної різниці у показнику між жінками з ГХ І та ІІ стадії не виявлено [4].

В даній науковій роботі вперше визначений рівень коефіцієнту СНП/ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ стадії при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Достовірної різниці у показнику СНП/ЕТ–1 між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у пацієнтів з ГХ різної стадії не виявлено. Таким чином, коефіцієнт СНП/ЕТ–1, не залежно від успадкування поліморфного варіанту гена ЕТ–1, відбиває порушення процесів парціальної вазорелаксації та вазоконстрикції при ЕГ. Подальший дисбаланс функції ендотелію залежить від інших біологічно активних речовин, що на неї впливають.

**4.4. Показники ліпідного спектру і глюкози крові у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ стадії, мешканців Подільського регіону України, носіїв поліморфних варіантів гена ендотеліну–1**

Відомо, що ендотелійзалежна вазодилятація має зв’язок з рівнем ХС плазми крові, тому у пацієнтів з тяжкими формами порушення ліпідного обміну виявляють більш виражений ступінь ЕД. Цей процес відбувається за рахунок окиснення ХСЛПНЩ, що сприяє вивільненню вільних радикалів [108, 146].Встановлено, що рівень ЕТ–1 в плазмі крові достовірно знижується у пацієнтів, що приймали поліненасичені жирні кислоти, при початкових високих показниках ХС, ТГ, ХСЛПНЩ,ХЛПДНЩ та низькому ХСЛПВЩ, що підтверджує зворотний зв'язок між плазмовою концентрацією ЕТ–1 та показниками ліпідного обміну [45]. Проте, ліпідний спектр крові у пацієнтів з ГХ при поліморфізмі гена ЕТ–1 ще потребує подальшого дослідження, що і стало однією із задач в даній науковій роботі.

При дослідженні ліпідного спектру крові у пацієнтів з ГХ різної стадії, встановлено, що усі показники достовірно вище, а ХСЛПВЩ нижче, ніж в групі контролю не залежно від носійства поліморфного варіанту гена ЕТ–1. У носіїв генотипу Lys/Lys рівень ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ виявилися достовірно вищими у чоловіків з ГХ ІІІ ст. ніж в пацієнтів з ГХ ІІ ст. Проте у рівні загального ХС та ХСЛПВЩ вірогідної різниці не встановлено. У носіїв алелі Asn усі показники ліпідограми, крім ХСЛПВЩ, достовірно вищі у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. ніж у чоловіків з ГХ ІІ ст. Слід відзначити, що у пацієнтів, з алелю Asn проатерогенні показники ліпідограми вищі, а рівень антиатерогенного ХСЛПВЩ вірогідно нижче, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys (табл. 4.9).

**Таблиця 4.9**

**Рівень загального ХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, ХСЛПВЩ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ ст. та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст., ммоль/л**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Генотип Lys/Lys** | | | | | **Носії алелі Asn** | | | | | **р** |
| **ХС** | **ТГ** | **ХС**  **ЛПНЩ** | **ХС**  **ЛПДНЩ** | **ХС**  **ЛПВЩ** | **ХС** | **ТГ** | **ХС**  **ЛПНЩ** | **ХС**  **ЛПДНЩ** | **ХС**  **ЛПВЩ** |
| Група контролю (n=79) | 4,68 ± 0,05 (n=52)  (1) | 1,49 ± 0,03  (n=52)  (4) | 1,50 ± 0,05  (n=52)  (7) | 0,54 ± 0,02  (n=52)  (10) | 1,70 ± 0,03  (n=52)  (13) | 5,08 ± 0,05  (n=27)  (16) | 1,69 ± 0,02  (n=27)  (19) | 2,35 ± 0,08  (n=27)  (22) | 0,78 ± 0,02 (n=27)  (25) | 1,47 ± 0,04  (n=27)  (28) | р16–1<0,0001  р19–4<0,01  р22–7<0,0001  р25–10<0,0001  р28–13<0,001 |
| Пацієнти з ГХ ІІ ст. (n=62) | 5,58 ± 0,05 (n=35)  (2) | 1,65 ± 0,04  (n=35)  (5) | 3,05 ± 0,09  (n=35)  (8) | 1,28 ± 0,06  (n=35)  (11) | 1,29 ± 0,04  (n=35)  (14) | 6,20 ± 0,09  (n=27)  (17) | 2,23 ± 0,07  (n=27)  (20) | 4,50 ± 0,18  (n=27)  (23) | 1,87 ± 0,05 (n=27)  (26) | 0,78 ± 0,05  (n=27)  (29) | р17–2<0,0001  р20–5<0,0001  р23–8<0,0001  р26–11<0,0001  р29–14<0,0001 |
| Пацієнти з ГХ ІІІ ст. (n=50) | 5,66 ± 0,05 (n=33)  (3) | 1,87 ± 0,03  (n=33)  (6) | 3,75 ± 0,10  (n=33)  (9) | 1,46 ± 0,06  (n=33)  (12) | 1,35 ± 0,06  (n=33)  (15) | 6,71 ± 0,17 (n=17)  (18) | 2,75 ± 0,14  (n=17)  (21) | 4,93 ± 0,20  (n=17)  (24) | 2,04 ± 0,07 (n=17)  (27) | 0,63 ± 0,06  (n=17)  (30) | р18–3<0,0001  р21–6<0,0001  р24–9<0,0001  р27–12<0,0001  р30–15<0,0001 |

*Продовження табл. 4.9*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| р | р2–1<0,0001  р3–1<0,0001  р3–2>0,05 | р5–4<0,01  р6–4<0,0001  р6–5<0,01 | р8–7<0,0001  р9–7<0,0001  р9–8<0,0001 | р11–10<0,0001  р12–10<0,0001  р12–10<0,01 | р14–13<0,0001  р15–13<0,0001  р15–14>0,05 | р17–16<0,0001  р18–16<0,0001  р18–17<0,0001 | Р20–19<0,0001  Р21–19<0,0001  р21–20<0,0001 | р23–22<0,0001  р24–22<0,0001  р24–23<0,05 | р26–25<0,0001  р27–25<0,0001  р27–26<0,05 | р29–28<0,0001  р30–28<0,0001  р30–29>0,05 |  |

**4.5. Варіанти дерматогліфів на пальцях кистей чоловіків з ГХ різної стадії, мешканців Подільського регіону**

Як згадувалось вище, нервова, серцево–судинна системи і шкіра формуються в один і той самий час. Тому, була розрахована частота малюнків на обох кистях у чоловіків з ГХ різної стадії. Дослідження дерматогліфічних малюнків пальців обох кистей проводилось спільно з аспіранткою кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова Ю. П. Пашковою.

У чоловіків з ГХ ІІ ст. та ІІІ ст. частота пальцевих малюнків на обох кистях має такий вигляд: U>W>A>R (357; 193; 40; 30 випадків) (рW-U<0,0001; рA-U<0,0001; рR-U<0,0001; рA-W<0,0001; рR-W<0,0001; рR-A>0,05) і (207; 135; 23; 65 випадків) (рW-U<0,001; рA-U<0,0001; рR-U<0,0001; рA-W<0,01; рR-W<0,01; рR-A>0,05). У чоловіків з ГХ різної стадії, як і у представників контрольної групи, достовірно частіше зустрічається малюнок ульнарна петля. Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. ульнарна петля зустрічається достовірно частіше, ніж в групі контролю, однак, вірогідної різниці у частоті інших малюнків між пацієнтами з ГХ ІІ та ІІІ стадії і особами групи контролю не виявлено.

У чоловіків з ГХ ІІ ст. частота виявлення малюнків на пальцях ПК становить U>W>A>R (відповідно 170; 110; 19; 18 випадків) (рW-U<0,001; рA-U<0,0001; рR-U<0,0001; рA-W<0,01; рR-W<0,01; рR-A>0,05). У пацієнтів з ГХ ІІІ ст. за сумою пальцевих узорів на ПК, частота окремих малюнків є такою: U>W>A>R (відповідно 99; 80; 34; 2 випадків) (рW-U>0,05; рA-U<0,001; рR-U>0,05; рA-W<0,01; рR-W>0,05; рR-A>0,05). Згідно отриманих результатів, домінантним є малюнок ульнарна петля у всіх групах дослідження. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. на ПК достовірно частіше зустрічається малюнок дуга, ніж в групі контролю. Вірогідної різниці у частоті виявлення інших малюнків на пальцях ПК між пацієнтами з ГХ та групою контролю не знайдено.

У пацієнтів чоловічої статі, що мають ГХ різної стадії, як і в групі контролю на пальцях ЛК переважає малюнок ульнарна петля. Частота малюнків у чоловіків з ГХ ІІ ст. на ЛК становить U>W>A>R (відповідно 187; 83; 21; 22 випадків) (рW-U<0,0001; рA-U<0,0001; рR-U<0,0001; рA-W<0,05; рR-W<0,05; рR-A>0,05), у осіб з ГХ ІІІ ст. – U>W>A>R (відповідно 108; 54; 31; 22 випадків) (рW-U<0,001; рA-U<0,001; рA-U<0,001; рA-W>0,05; рR-W>0,05; рR-A>0,05). У чоловіків з ГХ ІІІ ст. на ЛК достовірно частіше зустрічається малюнок дуга та радіальна петля, ніж в групі контролю, проте не виявлено вірогідної різниці у частоті малюнків на пальцях ЛК між особами з різних груп дослідження.

Були виявлені деякі відмінності у ГР на ПК і ЛК між особами групи контролю та пацієнтами з ГХ ІІ та ІІІ стадії. На усіх пальцях ПК та ЛК, окрім першого пальця ЛК у кожній групі дослідження між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у показнику ГР різниці не виявлено. Однак, на першому пальці ЛК у чоловіків з ГХ ІІ ст. ГР достовірно вище у носіїв алелі Asn, ніж у осіб з генотипом Lys/Lys гена ЕТ–1.

На першому пальці ПК у чоловіків з ГХ ІІІ ст. та генотипом Lys/Lys ГР виявився достовірно вище, ніж у осіб з ГХ ІІ ст., що мають той же варіант генотипу, однак немає різниці з групою контролю. На другому та третьому пальцях ПК ГР у чоловіків з ГХ ІІ ст. з генотипом Lys/Lys та у носіїв алелі Asn ГР найнижчий в порівнянні з ГХ ІІІ ст. та з групою контролю. На четвертому та п’ятому пальцях ПК ГР у осіб з ГХ ІІ ст., що є носіями генотипу Lys/Lys виявився нижче, ніж в групі контролю, проте немає різниці з пацієнтами з ГХ ІІІ ст. Дещо інша ситуація спостерігається у власників алелі Asn – ГР на четвертому пальці у чоловіків з ГХ ІІ ст. нижчий, ніж в пацієнтів з інших груп дослідження – носіїв того ж генотипу, на п’ятому пальці – різниці не досліджено.

У чоловіків з ГХ ІІ ст. та генотипом Lys/Lys на першому пальці ЛК ГР вище, ніж в групі контролю та у чоловіків з ГХ ІІІ ст., по алелі Asn такої різниці не знайдено. На другому пальці ЛК різниці у ГР між особами різних груп досліджень, що є носіями варіантів гена ЕТ–1 не встановлено. На третьому пальці ЛК у чоловіків з ГХ ІІ ст. як з генотипом Lys/Lys так і у носіїв алелі Asn ГР вірогідно вище, ніж в групі контролю та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. На четвертому пальці ЛК у чоловіків носіїв генотипу Lys/Lys рівень ГР нижче, ніж в інших групах дослідження при носійстві того ж генотипу. На п’ятому пальці ЛК у чоловіків з ГХ ІІ ст. – носіїв алелі Asn ГР нижче ніж в групі контролю, проте немає різниці з особами, що мають ГХ ІІІ ст. У носіїв всіх поліморфних варіантів гена ЕТ–1 ГР у осіб з ГХ ІІ ст. нижче, ніж в групі контролю, однак немає різниці з пацієнтами з ГХ ІІІ ст.

Дослідження ЗГР на ПК і ЛК при різних варіантах гена ЕТ–1, показало, що у пацієнтів з групи контролю та у чоловіків з ГХ ІІ ст. він не відрізняється, однак у осіб з ГХ ІІІ ст. що є носіями алелі Asn ЗГР на ПК достовірно вище, ніж на ЛК. Аналізуючи ЗГР в кожній групі дослідження при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 вірогідної різниці не виявлено. Встановлено, що у чоловіків як з генотипом Lys/Lys так і у носіїв алелі Asn, що мають ГХ ІІІ ст. ЗГР на ПК та ЛК достовірно вище, ніж у пацієнтів з ГХ ІІ ст., однак немає різниці з особами групи контролю. А у чоловіків з групи контролю рівень ЗГР на ПК та ЛК вище, ніж при ГХ ІІ ст. Тобто, у пацієнтів з ГХ ІІ ст. рівень ЗГР на ПК та ЛК при носійстві всіх поліморфних варіантів гена ЕТ–1 виявився найнижчим (табл. 4.10).

**Таблиця 4.10**

**ЗГР на ПК і ЛК у чоловіків групи контролю, пацієнтів з ГХ ІІ та ІІІ стадії – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Поліморфні варіанти гена ЕТ-1** | **ЗГР на ПК** | **ЗГР на ЛК** | **р** |
| Група контролю (n=79) | 1. Генотип Lys/Lys (n=52) | 83,08 ± 2,37 | 80,23 ± 2,29 | р>0,05 |
| 2. Носії алелі Asn (n=27) | 85,59 ± 2,29 | 81,00 ± 4,73 | р>0,05 |
| ГХ ІІ ст. (n=62) | 3. Генотип Lys/Lys (n=35) | 67,29 ± 4,28 | 62,11 ± 4,10 | р>0,05 |
| 4. Носії алелі Asn (n=27) | 71,48 ± 3,72 | 68,04 ± 4,92 | р>0,05 |
| ГХ ІІІ ст. (n=43) | 5. Генотип Lys/Lys (n=28) | 84,75 ± 4,39 | 78,29 ± 5,50 | р>0,05 |

*Продовження табл. 4.10*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 6. Носії алелі Asn (n=15) | 96,80 ± 4,73 | 83,73 ± 6,17 | р˂0,05 |
| р |  | р2–1>0,05;р3–1˂0,001;  р4–1˂0,05;р5–1>0,05;  р6–1˂0,05;р3–2˂0,001;  р4–2 ˂ 0,01;р5–2>0,05;  р6–2>0,05;р4–3>0,05;  р5–3˂0,001;  р6–3˂0,0001;  р5–4˂0,05;р6–4˂0,001  р6–5>0,05 | р2–1>0,05;  р3–1˂0,001;  р4–1˂0,05;р5–1>0,05;  р6–1˃0,05;р3–2˂0,01;  р4–2˂0,05;р5–2>0,05;  р6–2>0,05;р4–3>0,05;  р5–3˂0,01;р6–3˂0,01;  р5–4˃0,05;р6–4˂0,05  р6–5>0,05 |  |

Наступним кроком став аналіз СГР у чоловіків групи контролю та з ГХ різної стадії (рис. 4.5).

**Рис. 4.5. Рівень СГР у чоловіків групи контролю, у пацієнтів ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст., ∑**

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: \* – групою контролю (р˂0,0001), # – з пацієнтами, що мають ГХ ІІ ст. (р˂0,0001)

Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. СГР достовірно найнижчий в порівнянні з пацієнтами з ГХ ІІІ ст. та особами групи контролю.При визначенні рівня СГР у осіб чоловічої статі при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 були отримані наступні результати (табл. 4.11)

**Таблиця 4.11**

**Рівень СГР у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, М ± m**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Носії генотипу Lys/Lys** | **Носії алелі Asn** | **р** |
| 1. Група контролю (n=79) | 163,30 ± 4,28  (n=52) | 166,59 ± 8,63  (n=27) | р>0,05 |
| 2. Пацієнти з ГХ ІІ ст. (n=62) | 129,40 ± 8,15  (n=35) | 139,52 ± 8,06  (n=27) | р>0,05 |
| 3. Пацієнти з ГХ ІІІ ст. (n=43) | 163,03 ± 9,42  (n=28) | 180,53 ± 10,15  (n=15) | р>0,05 |
| р | р2–1<0,001; р3–1>0,05  р3–2<0,01 | р2–1<0,05;р3–1>0,05  р3–2<0,01 |  |

Встановлено, що серед носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn СГР найменший у чоловіків з ГХ ІІ ст. в порівнянні с пацієнтами групи контролю та особами з ГХ ІІІ ст. Різниці у СГР між особами – носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 в середині кожної групи не виявлено.

Далі був проаналізований зв'язок між носійством окремих варіантів гена ЕТ–1 та пальцевими малюнками на обох кистях. Кореляційний зв'язок між носійством поліморфного варіанту гена ЕТ–1 та дерматогліфами у чоловіків з ГХ різної стадії не знайдено.

Для розрахунку ймовірного носійства поліморфного варіанту гена ЕТ–1 у осіб чоловічої статі, що мають ГХ ІІ ст. були розроблені формули:

1. Носії генотипу Lys/Lys= –7,01+3,96\*1d–0,27\*5s+1,09\*3s+2,90\*5d+0,51\*4s
2. Носії алелі Asn=–6,16+3,13\*1d+1,74\*5s+0,17\*3s+1,47\*5d+1,07\*4s,

де 1d – малюнок на 1–ому пальці ПК

5s – малюнок на 5–ому пальці ЛК

3s – малюнок на 3–ому пальці ЛК

5d – малюнок на 5–ому пальці ПК

4s – малюнок на 4–ому пальці ЛК

Якщо на будь–якому з указаних пальців присутній дерматогліфічний малюнок ульнарна петля, то підставляємо замість комплексу 1d, 5d, 3s, 4s, 5s – 1, якщо завиток – 2, радіальна петля – 3, дуга – 4.

Якщо сума більша у формулі 1 – це говорить про те, що пацієнт з ймовірністю 80,0 % носій генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1, якщо у формулі 2– обстежуваний з ймовірністю 85,5 % носій алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) гена ЕТ–1.

Окрім того були розроблені 2 патенти на винаходи «Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років» та «Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років». За результатами аналізу 620 відбитків пальців кистей у пацієнтів на ГХ ІІ ст., 430 відбитків пацієнтів з ГХ ІІІ ст. та 790 відбитків пальців у представників контрольної групи чоловічої статі у віці 40–60 років, був проведений дискримінантний аналіз і створені математичні формули прогнозу ризику розвитку захворювань.

Перший спосіб передбачає визначення дерматогліфічних ознак пальців кистей, наявність обтяженої спадковості по ГХ, визначають індивідуальні фактори ризику розвитку ГХ – вік, паління, вагу, зріст, ІМТ, отримують дерматогліфічні малюнки з другого пальця ПК, третього і четвертого пальців ЛК, та ГР з другого пальця ПК та першого пальця ЛК за допомогою прокатного електронного сканера та прогнозують ризик/антиризик розвитку ГХ ІІ ст. за допомогою формул лінійної дискрімінатної функції.

Формули прогнозу ризику/антиризику розвитку неускладненої ГХ мають наступний вигляд:

Y1=–1308+0,23VIK–11,03VAGA+15,13ZRIST+32,55IMT+14,85PALIN–6,61SPADK+1,45GR2D–0,87GR1S+25,85D2A–0,66S3W+19,11S4U

Y2=–1319+0,24VIK–10,98VAGA+15,17ZRIST+32,8IMT+14,04PALIN–4,93SPADK+1,21GR2D–0,99GR1S+21,85D2A–1,73S3W+17,41S4U,

де Y1 – здорові особи

Y2 – хворі на ГХ ІІ ст.

VIK – вік пацієнта

VAGA – вага пацієнта

ZRIST – зріст пацієнта

IMT – індекс маси тіла

PALIN – якщо пацієнт палить, підставляємо замість PALIN – 1, якщо ні – 2

SPADK – якщо спадковість не обтяжена по ГХ, підставляємо замість SPADK – 0, якщо обтяжена по матері – 1, по батькові – 2, по матері і батькові – 3

GR2D – ГР на другому пальці ПК

GR1S – ГР на першому пальці ЛК

D2A – якщо на другому пальці ПК (D2) присутній дерматогліфічний малюнок дуга (A), то підставляємо замість комплексу D2A – 1, якщо ульнарна петля (U), радіальна петля (R), завиток (W) – 0

S3W – якщо на третьому пальці ЛК (S3) присутній дерматогліфічний малюнок завиток (W) то підставляємо замість комплексу S3W – 1, якщо ульнарна петля (U), радіальна петля (R), дуга (A) – 0

S4U – якщо на четвертому пальці ЛК (S4) присутній дерматогліфічний малюнок ульнарна петля (U), то підставляємо замість комплексу S4U – 1, якщо радіальна петля (R), дуга (A), завиток (W) – 0.

Чутливість методу становить 93,6 %, специфічність – 79,03 % .

Для початку у формули ризику (Y2)/антиризику (Y1) розвитку ГХ підставляють дані, що були отримані при опитуванні і об’єктивному обстеженні хворого. Якщо сума більша у формулі Y1 – це говорить про те, що пацієнт з ймовірністю 93,6 % не захворіє на ГХ, якщо у формулі Y2 – обстежуваний з ймовірністю 79,03 % захворіє на ГХ.

Другий спосіб передбачає визначення дерматогліфічних ознак пальців кистей, наявність обтяженої спадковості по ГХ, визначають індивідуальні фактори ризику розвитку ГХ – вік, паління, вагу, зріст, ІМТ, отримують дерматогліфічні малюнки з третього і четвертого пальців ЛК, та ГР з першого пальця ЛК за допомогою прокатного електронного сканера та прогнозують ризик/антиризик розвитку ХСН ІІ А ст. на тлі ГХ за допомогою формул лінійної дискрімінатної функції.

Модель прогнозу ризику розвитку ХСН ІІ А ст. на тлі ГХ має наступний вигляд:

Y1=–1276–0,98VIK–6,62VAGA+15,00ZRIST+23,40IMT+1,75PALIN–6,11SPADK–0,91GR1S+5,58S3W+28,22S4U

Y2=–1210–0,16VIK–6,02VAGA+14,28ZRIST+21,70IMT–1,58PALIN–3,52SPADK–0,73GR1S+1,96S3W+25,62S4U,

де Y1 – практично здорові особи,

Y2 – хворі з ХСН ІІ А ст. на тлі ГХ,

VIK – вік пацієнта,

VAGA – вага пацієнта,

ZRIST – зріст пацієнта,

IMT – індекс маси тіла пацієнта,

PALIN – якщо пацієнт палить, підставляємо замість PALIN – 1; якщо ні – 2,

SPADK – якщо спадковість не обтяжена по ГХ – підставляємо замість SPADK – 0; якщо обтяжена по матері – 1; по батькові – 2; по матері і батькові – 3,

GR1S – гребінцевий рахунок на 1 пальці ЛК,

S3W – якщо на 3 пальці ЛК (S3) присутній дерматогліфічний малюнок – типу завиток (W), то підставляємо замість комплексу S3W – 1; якщо ж ульнарна петля (U), радіальна петля (R) або дуга (A), то підставляємо – 0,

S4U – якщо на 4 пальці ЛК (S4) присутній дерматогліфічний малюнок – типу ульнарна петля (U), то підставляємо замість комплексу S3U – 1; якщо радіальна петля (R), дуга (A) або завиток (W), то підставляємо – 0.

Чутливість методу становить 97,1 %, специфічність – 95,05 % .

Якщо отримане числове значення буде більшим у формулі Y1 – це говорить про те, що у пацієнта ризик розвитку ХСН ІІ А ст. на тлі ГХ – відсутній з ймовірністю на 95,05 %, якщо числове значення буде більшим у формулі Y2 – обстежуваний з ймовірністю 97,1 % має ризик розвитку ХСН ІІ А ст., що ускладнює перебіг ГХ.

Таким чином, у чоловіків з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. як і у осіб групи контролю, домінує генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1, проте немає достовірної різниці у частоті носійства поліморфних варіантів гена ЕТ-1 та алелей між усіма групами дослідження. Носійство поліморфного варіанту гена ЕТ–1 не асоціюється з розвитком ГХ або ХСН на її тлі. Однак, очевидно, що концентрація ЕТ–1 підтримує певним чином базовий рівень звуження артеріальних судин при ЕГ.

У осіб з ГХ різної стадії – носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn генотип АА та носії алелі С гена АТ1–Р зустрічаються майже з однаковою частотою.

У чоловіків з ГХ ІІ ст., що є носіями генотипу Lys/Lys частіше фіксувався 2 ступінь АГ, а у володарів алелі Asn гена ЕТ-1 - 3 ступінь АГ. У осіб з ГХ ІІІ ст. - носіїв алелі Asn також переважав 3 ступені АГ. Різниці у рівні ЕТ–1 в плазмі крові в межах кожної групи дослідження при певному ступені АГ не виявлено.

При дослідженні обтяженої спадковості у пацієнтів з ГХ ІІ та ІІІ ст., встановлено, що в обох групах дослідження переважала обтяжена спадковість по ЕГ.

Аналіз розподілу чоловіків за ІМТ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 показав, що у осіб з ГХ ІІ ст. носіїв генотипу Lys/Lys частіше виявляється надмірна маса тіла, ніж ожиріння І ст., однак немає вірогідної різниці з частотою нормальної маси тіла. У носіїв алелі Asn, переважає нормальна маса тіла. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. носіїв всіх варіантів поліморфного варіанту гена ЕТ–1 частіше зустрічається надмірна маса тіла та ожиріння І ст. Проте, різниці у ІМТ серед носіїв як генотипу Lys/Lys так і алелі Asn між чоловіками з ГХ різної стадії не виявлено.

У пацієнтів, що мають ГХ різної стадії різниці у віковому початку ГХ не встановлено. При аналізі тривалості ГХ досліджено, що у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. тривалість захворювання більша, ніж у пацієнтів з ГХ ІІ ст.

Визначення рівня ЕТ–1 в плазмі крові чоловіків з ГХ різної стадії показало, що у чоловіків з ГХ рівень ЕТ–1 вище, ніж в групі контролю, а більший рівень пептиду встановлений в групі ГХ ІІІ ст. Плазмова концентрація ЕТ–1 у носіїв алелі Asn вища, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys. Цей факт потрібно враховувати при дослідженні рівнів ЕТ–1 у кардіологічних хворих, адже можливі хибні результати у випадках, коли генотип гена ЕТ–1 не визначається. Запропоновані межові рівні ЕТ–1 для встановлення орієнтовного носійства варіантів гена ЕТ-1 для чоловіків з вже встановленим діагнозом ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. та для допоміжного встановлення стадії ГХ без урахування варіантів гена ЕТ-1.

При аналізі рівня ЕТ–1 в плазмі крові чоловіків з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. при різному ІМТ різниці не встановлено, що надає йому перевагу при визначені пептиду при різній масі тіла.

Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів з ГХ різної стадії достовірно вище ніж в групі контролю при усіх варіантах гена ЕТ–1. У чоловіків, що є носіями алелі Asn проатерогенні показники ліпідограми достовірно вищі, а рівень ХСЛПВЩ нижче, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys.

Рівень фізіологічного антагоніста ЕТ–1 – С–натрійуретичного пептиду у чоловіків з ГХ різної стадії вірогідно вищий, ніж в групі контролю, однак немає різниці в плазмовій концентрації пептиду між пацієнтами з ГХ. У чоловіків з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. рівень СНП достовірно вище, ніж в групі контролю при носійстві усіх варіантів гена ЕТ–1. У хворих з ГХ ІІ та ІІІ стадії – носіїв алелі Asn рівень СНП вірогідно вищий ніж у носіїв генотипу Lys/Lys. Аналіз плазмової концентрації СНП у чоловіків з ГХ при різних ступенях АГ та ІМТ різниці не виявив.

Був досліджений коефіцієнт СНП/ЕТ–1 як показник балансу вазодилятатор/вазоконстриктор у чоловіків з ГХ різної стадії. Встановлено, що у носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn коефіцієнт СНП/ЕТ–1 достовірно нижче у осіб з ГХ, ніж в групі контролю, однак немає вірогідної різниці у співвідношенні пептидів між чоловіками з ГХ ІІ та ІІІ стадії. Достовірної різниці у показнику СНП/ЕТ–1 між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у пацієнтів з ГХ різної стадії не виявлено, що, можливо, пояснюється включенням в процес вазоконстрикції інших судинозвужуючих субстанції при розвитку ХСН на тлі ГХ.

У пацієнтів чоловічої статі, що мають ГХ різної стадії, як і у групі контролю на пальцях ПК та ЛК переважає малюнок ульнарна петля. У пацієнтів з ГХ ІІ та ІІІ стадії ГР на кожному пальці ПК та ЛК, окрім першого пальця ЛК між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не відрізняється. ГР на першому пальці ЛК у чоловіків з ГХ ІІ ст. достовірно вище у носіїв алелі Asn, ніж у осіб з генотипом Lys/Lys гена ЕТ–1.

Проаналізувавши ЗГР в групі контролю та у пацієнтів з ГХ різної стадії, при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1, вірогідної різниці не виявлено. Проте, у пацієнтів з ГХ ІІ ст. рівень ЗГР на ПК та ЛК при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 виявився найнижчим.

Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. СГР виявився достовірно найнижчим ніж у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. та у осіб групи контролю**.** Показник СГР між чоловіками з різними генотипами гена ЕТ–1 в середині кожної групи не відрізняється. Прямий зв'язок між носійством поліморфного варіанту гена ЕТ–1 та варіантами дерматогліфічних малюнків у чоловіків з ГХ різної стадії не знайдено. Для скринінгової діагностики можливості захворіти на ГХ різної стадії у осіб чоловічої статі, носійства поліморфного варіанту гена ЕТ–1 у осіб чоловічої статі, що мають ГХ ІІ ст. розроблені формули, та межові рівні ЕТ–1, які дадуть можливість обстежувати великі контингенти осіб, які підлягатимуть подальшому більш детальному дообстеженню.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях:**

1. Пашкова Ю.П. “Нове” – “Старе” у скринінговій діагностиці артеріальної гіпертензії / Ю. П. Пашкова, В. М. Жебель, Г. О. Вуколова // Матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету». – Харків, 11 вересня 2014. – С.107-108.
2. Палагнюк Г. О. Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років / Г. О. Палагнюк, Ю. П. Пашкова, В. О. Ружанська, В. М. Жебель // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». – Вінниця, 15-16 квітня 2015. – С. 56-57.
3. Palahniuk H. O. Gene polymorphism of ЕT–1 and its plasma levels in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy / H.O. Palahniuk, I.I. Pashkova [et al.] // Biological Markers and Guided Therapy. – 2016. – Vol. 3. – P. 45–56.
4. Gumeniuk A. F. Plasma levels of endothelin–1 and C–natriuretic peptide in men with essential hypertension in carriers of different genotypes of the ET–1 gene / A. F. Gumeniuk, H. O. Palahniuk, V. M. Zhebel [et al.] // Materiały IX Kongres Polonii Medycznej, II Swiatowy Zjazd Lekarzy Polskich, Wiadomosci lekarskie. – 2016. – Vol. 3(1). – P. 370.
5. Пат. 112124 Україна, МПК A61B 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років / Палагнюк Г. О., Жебель В. М., Антомонов М. Ю., Старжинська О. Л., Ружанська В. О., Пашкова Ю. П., Майко О. В., Антонюк Я. О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - №а201500796; заявл. 02.02.15; опубл. 25.07.16, Бюл. №14.
6. Пат. 112123 Україна, А61В 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років / Пашкова Ю. П., Жебель В. М., Антомонов М. Ю., Сакович О. О., Старжинська О. Л., Жебель Н. В., Палагнюк Г. О., Сивак В. Г.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № а201500795; заявл. 02.02.15; опубл. 25.07.16, Бюл. № 14.
7. Палагнюк Г. О. Співвідношення концентрацій ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії. Регулююча роль поліморфізму гена ендотеліну-1 / Г. О. Палагнюк // Галицький лікарський вісник. – 2016. - №3, Ч.2 (Т. 23). – С. 94-98.
8. Палагнюк Г. О. Спадково обумовлені особливості плазмової концентрації ендотеліну-1 у чоловіків з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю / Г. О. Палагнюк, В. М. Жебель // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. - №3(22). – С. 80-86.
9. Palahniuk H. The relationship between plasma endothelin-1 concentrations and ET-1 gene polymorphism in men with essential hypertension / H. Palahniuk // Journal of Hypertension: the 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Seul, September 24-29 2016). - Vol.34 – Р. 97.
10. Палагнюк Г. О. Поліморфізм гена ЕТ-1 як фактор, що визначає його концентрацію в крові чоловіків, хворих на ессенціальну гіпертензію / Український кардіологічний журнал: Матеріали XVII національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 року). Додаток 3. – С. 56-57.

**РОЗДІЛ 5**

**ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ЧОЛОВІКІВ З ГХ РІЗНОЇ СТАДІЇ, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ЕТ–1, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ**

**5.1. Показники структурно–функціонального стану міокарда та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі групи контролю та з ГХ ІІ ст. – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1**

Як згадувалось вище, ЕТ–1 має потужний інотропний ефект на міокард, впливає на величину переднавантаження і післянавантаження, призводить до посилення мітотичного процесу в міокарді і розвитку гіпертрофії серцевого м’яза [186]. Окрім цього, ЕТ–1 сприяє синтезу колагену в серцевому м’язі і розвитку кардіофіброзу [146, 150, 165], що стало підгрунттям для аналізу структурно–функціональних показників міокарда у чоловіків групи контролю та з ГХ ІІ та ІІІ стадій віком від 40 до 60 років (табл. 5.1)

**Таблиця 5.1**

**Показники серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків групи контролю та у осіб з ГХ ІІ ст., при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники** | **Чоловіки групи контролю (n=79)** | | **Чоловіки з ГХ ІІ ст. (n=62)** | | **р** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| **Генотип Lys/Lys (n=52)** | **Носії алелі Asn (n=27)** | **Генотип Lys/Lys (n=35)** | **Носії алелі Asn (n=27)** |
| КДР, см | 4,40 ± 0,04 | 4,45 ± 0,05 | 4,89 ± 0,07 | 5,23 ± 0,06 | р3–1\*,р4–3\*,р4–2\* |
| КСР, см | 2,79 ± 0,04 | 2,90 ± 0,05 | 3,16 ± 0,06 | 3,44 ± 0,07 | р3–1\*,р4–3#,р4–2\* |
| ТЗСЛШ, см | 0,94 ± 0,01 | 0,95 ± 0,01 | 1,18 ± 0,02 | 1,22 ± 0,03 | р3–1\*, р4–3&,р4–2\* |
| ТМШП, см | 0,92 ± 0,009 | 0,93 ± 0,01 | 1,19 ± 0,03 | 1,23 ± 0,03 | р3–1\*, р4–3&,р4–2\* |
| ВТС, ум.од. | 0,41 ± 0,004 | 0,42±0,003 | 0,47 ± 0,01 | 0,49 ± 0,01 | р3–1\*,р4–3&,р4–2\* |

*Продовження табл. 5.1*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| іММЛШ, г/м2 | 79,06 ± 2,00 | 80,10 ± 3,33 | 133,63 ±  6,65 | 142,15 ±  6,25 | р3–1\*,р4–3#,р4–2\* |
| іКДО, мл/м2 | 44,13 ± 1,00 | 46,89 ± 1,42 | 55,99 ± 1,77 | 58,37 ± 1,66 | р3–1\*,р4–3&,р4–2\* |
| іКСО, мл/м2 | 15,02 ± 0,50 | 16,94 ± 0,67 | 19,25 ± 1,00 | 23,60 ± 1,15 | р3–1\*,р4–3#,р4–2\* |
| ФВ, % | 66,90 ± 1,06 | 63,28 ± 1,36 | 63,97 ± 1,24 | 59,14 ± 1,71 | р3–1#,р4–3\* р4–2# |
| СІ, л/(хв.·м2) | 1,93 ± 0,06 | 2,15 ± 0,09 | 2,41 ± 0,10 | 2,98 ± 0,16 | р3–1\*,р4–3\*,р4–2\* |
| УІ, мл/м2 | 30,12 ± 0,94 | 28,95 ± 1,22 | 34,74 ± 1,25 | 35,78 ± 1,53 | р3–1#,р4–2\* |
| S, % | 35,70 ± 0,84 | 34,35 ± 1,04 | 32,30 ± 0,89 | 34,04 ± 1,36 | р3–1& |
| ЗПСО, дин•с•см–5 | 1345,21 ±  46,22 | 1828,46 ±  91,74 | 1680,28 ±  80,27 | 2086,80 ±  125,45 | р2–1\*,р3–1\*,р4–3\*  р4–2\* |
| ППСО ум.од. | 48,95 ± 1,87 | 50,61 ± 2,18 | 52,99 ± 2,53 | 49,90 ± 2,96 | – |
| ЛП, см | 3,24 ± 0,05 | 3,31 ± 0,09 | 3,64 ± 0,09 | 3,70 ± 0,09 | – |
| Е/А, ум.од. | 1,55 ± 0,04 | 1,53 ± 0,06 | 0,85 ± 0,06 | 0,72 ± 0,07 | р3–1\*,р4–3#,р4–2\* |
| DТ, мс | 165,88 ±  2,28 | 164,48 ±  3,80 | 248,11 ±  8,47 | 244,63 ±  8,03 | р3–1\*,р4–2\* |
| IVRT, мс | 76,42 ± 0,10 | 77,56 ± 1,60 | 82,40 ± 2,40 | 98,52 ± 2,94 | р3–1\*,р4–3\*,р4–2\* |
| САТ,  мм рт. ст. | 118,94 ±  1,39 | 123,52 ±  1,71 | 161,97 ±  2,48 | 170,19 ±  3,72 | р3–1\*,р4–3#,р4–2\* |
| ДАТ,  мм рт. ст. | 73,75 ± 1,14 | 78,15 ± 1,33 | 97,06 ± 0,93 | 104,07 ± 1,77 | р2–1&,р3–1\*,  р4–3\*, р4–2\* |

*Продовження табл. 5.1*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЧСС, за 1 хв. | 64,10 ± 0,84 | 76,89 ± 0,83 | 69,60 ± 1,78 | 83,37 ± 2,77 | р2–1\*,р3–1#,р4–3\* р4–2# |

Примітка:різниця достовірна \* – при р˂0,001, # – при р˂0,01, & – при р˂0,05

Слід відмітити, що усі представлені показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків групи контролю віком 40–60 років, знаходяться в межах загальновизнаних норм [156].

У чоловіків з ГХ ІІ ст. майже усі показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки (окрім, ударного індексу (УІ), фракції передньо-заднього укорочення ЛШ (S), питомого периферичного судинного опору (ППСО), розміру лівого передсердя (ЛП) та часу сповільнення фази раннього дістолічного наповнення (DT), де достовірної різниці не досліджено) вірогідно більші, а ФВ та Е/А менші у володарів алелі Asn, ніж в носіїв гомозигот Lys гена ЕТ–1, що вказує на виражені гемодинамічні зміни у носіїв алелі Asn.

Порівнюючи показники гемодинаміки у носіїв генотипу Lys/Lys між контрольною групою та пацієнтами з ГХ ІІ ст. встановлено, що в групі останніх майже усі значення значно вищі, а ФВ ЛШ, S та Е/А нижчі, ніж в осіб без серцево–судинної патології (окрім ППСО та розміру ЛП, де вірогідної різниці не виявлено).

У чоловіків з ГХ ІІ ст. – носіїв алелі Asn практично усі показники серцевої та системної гемодинаміки суттєво вищі, а ФВ та Е/А нижчі, ніж в осіб без ССЗ (за виключенням ППСО, розміру ЛП, та S, де різниці не знайдено).

Отримані дані демонструють, що носійство алелі Asn у хворих з ГХ ІІ ст. асоціюється з вираженими гемодинамічними змінами в порівнянні з носіями генотипу Lys/Lys. Це може відбивати патогенетичне значення успадкування саме цієї алелі щодо розвитку ХСН.

Наступним кроком стало визначення варіантів геометричних змін ЛШ у чоловіків з ГХ ІІ ст. при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (табл. 5.2).

**Таблиця 5.2**

**Типи ГЛШ у пацієнтів з ГХ ІІ ст. – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Групи хворих** | **Частота ГЛШ** | **р** |
| 1. Чоловіки з КГЛШ та генотипом Lуs/Lys (n=24) | 68,57 % | р2–1˂0,001; |
| 2. Чоловіки з ЕГЛШ та генотипом Lуs/Lys (n=11) | 31,43 % |
| 3. Чоловіки з КГЛШ, носії алелі Asn (n=54) | 74,07 % | р4–3˂0,001 |
| 4. Чоловіки з ЕГЛШ, носії алелі Asn (n=7) | 25,93 % |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 5. Чоловіки з ПГЛШ та генотипом Lуs/Lys (n=24) | 85,71 % | р6–5˂0,001 |
| 6. Чоловіки з ВГЛШ та генотипом Lуs/Lys (n=5) | 14,29 % |
| 7. Чоловіки з ПГЛШ, носії алелі Asn (n=24) | 85,19 % | р8–7˂0,001 |
| 8. Чоловіки з ВГЛШ, носії алелі Asn (n=4) | 14,81 % |
| р | р3–1˃0,05; р4–2˃0,05;  р7–5˃0,05; р8–6˃0,05 | |

Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 найчастіше зустрічається помірна концентрична ГЛШ (ПГЛШ, КГЛШ), ніж виражена та ексцентрична ГЛШ (ВГЛШ, ЕГЛШ). Носійство поліморфного варіанту гена ЕТ–1 не асоційоване з варіантом ГЛШ.

Визначення варіантів трансмітрального кровотоку (ТМК) у чоловіків з ГХ ІІ ст. при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 показало наступний розподіл (табл. 5.3). Як у носіїв генотипу Lys/Lys так і алелі Asn гена ЕТ–1 вірогідно частіше зустрічається нормальний тип ТМК. Проте, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не виявлено.

**Таблиця 5.3**

**Типи ТМК у чоловіків з ГХ ІІ ст. - носїв різних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Нормальний тип ТМК** | | **Гіпертрофічний тип ТМК** | | **Псевдонор–мальний тип ТМК** | | **р** |
| 1. Ге–нотип Lys/Lys | 2.  Алель Asn | 3. Ге– нотип Lys/Lys | 4. АлельAsn | 5. Ге–нотип Lys/Lys | 6.  Алель Asn |
| Хворі на ГХ ІІ ст. (n=62) | 62,86 % (n=22) | 74,07 % (n=20) | 34,29 % (n=12) | 22,22 % (n=6) | 2,86 % (n=1) | 3,7 % (n=1) | р3–1\*; р5–1\*;  р4–2\*; р6–2\* |

Примітка: \*різниця достовірна при р˂0,01

**5.2. Стан серцевої та системної гемодинаміки у осіб чоловічої статі з ГХ ІІІ стадії при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1**

Була проаналізована частота варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ та ФВ > 45 % та ФВ < 45 %. Оскільки серед пацієнтів з ГХ ІІ ст. ФВ < 45 % не було виявлено, таким чином були поділені лише пацієнти з ГХ ІІІ ст. (рис. 5.1).

**Рис. 5.1. Частота варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІІ ст. із різним станом систолічної функції ЛШ, (%)**

Примітка:*\* –* різниця показників достовірна при порівнянніз пацієнтами, що мають ГХ ІІІ ст. з ФВ > 45 % (р˂0,05)

Встановлено, що у чоловіків – володарів генотипу Lys/Lys достовірно частіше зустрічається ГХ ІІІ ст. з ФВ < 45 %, проте, у пацієнтів - носіїв алелі Asn такої різниці не виявлено.

Далі визначались показники структури та функції міокарду у чоловіків, що мають ХСН ІІ А ст. на тлі ГХ (табл. 5.4).

**Таблиця 5.4**

**Показники серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ різної стадії, при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники** | **Чоловіки з ГХ ІІ ст. (n=62)** | | | | **Чоловіки з ГХ ІІІ ст. (n=50)** | | **р** |
| **1** | | | **2** | **3** | **4** |
| **Генотип Lys/Lys (n=52)** | | | **Носії алелі Asn (n=27)** | **Генотип Lys/Lys (n=35)** | **Носії алелі Asn (n=27)** |
| КДР, см | 4,89 ± 0,07 | | | 5,23 ± 0,06 | 5,38 ± 0,09 | 5,77 ± 0,08 | р2–1\*,р3–1\*,р4–3\*,р4–2\* |
| КСР, см | 3,16 ± 0,06 | | | 3,44 ± 0,07 | 4,23 ± 0,08 | 4,62 ± 0,09 | р2–1#,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |
| ТЗСЛШ, см | 1,18 ± 0,02 | | | 1,22 ± 0,03 | 1,27 ± 0,02 | 1,34 ± 0,03 | р2–1&,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |
| ТМШП, см | 1,19 ± 0,03 | | | 1,23 ± 0,03 | 1,28 ± 0,03 | 1,36 ± 0,03 | р2–1&,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |
| ВТС, ум.од. | 0,47 ± 0,01 | | | 0,49 ± 0,01 | 0,47 ± 0,01 | 0,48 ± 0,01 | р2–1& |
| іММЛШ, г/м2 | 133,63 ±  6,65 | | | 142,15 ±  6,25 | 168,97 ±  7,12 | 191,36 ±  7,27 | р2–1#,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |
| іКДО, мл/м2 | | 55,99 ± 1,77 | 58,37 ± 1,66 | | 71,55 ± 2,91 | 82,20 ± 2,58 | р2–1&,р3–1\*,  р4–3\*, р4–2\* |
| іКСО, мл/м2 | | 19,25 ± 1,00 | 23,60 ± 1,15 | | 39,34 ± 1,00 | 45,67 ± 1,15 | р2–1#,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |

*Продовження табл. 5.4*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ФВ, % | 63,97 ± 1,24 | 59,14 ± 1,71 | 45,97 ± 0,89 | 41,14 ± 1,14 | р2–1\*,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |
| СІ, л/(хв.·м2) | 2,41 ± 0,10 | 2,98 ± 0,16 | 2,38 ± 0,12 | 3,06 ± 0,13 | р2–1\*,р4–3\*,р4–2& |
| УІ, мл/м2 | 34,74 ± 1,25 | 35,78 ± 1,53 | 29,56 ± 1,22 | 33,12 ± 0,96 | р3–1#,р4–3\*,р4–2& |
| S, % | 32,30 ± 0,89 | 34,04 ± 1,36 | 22,30 ± 0,89 | 21,04 ± 1,36 | р3–1\*, р4–2\* |
| ЗПСО, дин•с•см–5 | 1680,28 ±  80,27 | 2086,80 ±  125,45 | 1938,04 ±  78,00 | 2656,23 ±  140,81 | р2–1\*,р3–1\*,  р4–3\*,р4–2\* |
| ППСО ум.од. | 52,99 ± 2,53 | 49,90 ± 2,96 | 53,99 ± 2,53 | 54,90 ± 2,96 | р4–2\* |
| ЛП, см | 3,64 ± 0,09 | 3,70 ± 0,09 | 4,45 ± 0,09 | 4,60 ± 0,09 | р3–1\*,р4–3&,р4–2\* |
| Е/А, ум.од. | 0,85 ± 0,06 | 0,72 ± 0,07 | 1,25 ± 0,06 | 0,87 ± 0,07 | р2–1#,р3–1\*,  р4–3#, р4–2# |
| DТ, мс | 248,11 ± 8,47 | 244,63 ±  8,03 | 166,55 ± 5,09 | 185,06 ±  5,09 | р3–1\*,р4–2\*,р4–3\*, |
| IVRT, мс | 82,40 ± 2,40 | 98,52 ± 2,94 | 80,18 ± 2,43 | 88,71 ± 3,60 | р2–1\*,р4–3\*,р4–2\* |
| САТ,  мм рт. ст. | 161,97 ±  2,48 | 170,19 ± 3,72 | 167,91 ± 1,51 | 185,29 ±  4,21 | р2–1#,р3–1&,  р4–3\*, р4–2\* |
| ДАТ,  мм рт. ст. | 97,06 ± 0,93 | 104,07 ±  1,77 | 102,94 ± 1,41 | 110,77 ±  2,75 | р2–1\*,р3–1\*,р4–3#, р4–2\* |
| ЧСС,  за 1 хв. | 69,60 ± 1,78 | 83,37 ± 2,77 | 74,36 ± 1,68 | 95,00 ± 2,73 | р2–1\*,р3–1\*,р4–3\*, р4–2\* |

Примітка:різниця достовірна \* – при р˂0,001, # – при р˂0,01, & – при р˂0,05

Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. що є носіями алелі Asn ехокардіографічні показники достовірно вищі, а ФВ, УІ, DT та час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) нижчі ніж у володарів генотипу Lys/Lys. Виключення становлять ВТС ЛШ, ППСО, S, де вірогідної різниці між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не виявлено. Порівнявши показники структурно–функціонального стану серця та системної гемодинаміки, були отримані наступні результати. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. – носіїв будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 майже усі показники вищі, а ФВ, УІ, S, DT нижчі у володарів аналогічних генотипів з групи осіб з ГХ ІІ ст. Слід відмітити, що у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. серцевий індекс (СІ) був вірогідно вищим, а IVRT довшим ніж у чоловіків з ГХ ІІ ст. лише при носійстві алелі Asn, проте, такої різниці в цих показниках між носіями генотипу Lys/Lys не досліджено. ВТС ЛШ між пацієнтами з різних груп обстеження не відрізнялась. Показники САТ, ДАТ та ЧСС у осіб чоловічої статі з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. вірогідно вищі в носіїв алелі Asn.

Тобто, аналіз даних ультразвукового дослідження серця демонструє наявність виражених змін структури та функції міокарда та показників системної гемодинаміки у пацієнтів з ХСН ІІ А ст., що розвинулась на тлі ГХ. Найбільш виражені зміни показників виявлені в пацієнтів, що є носіями алелі Asn гена ЕТ–1, що вказує на несприятливий прогноз щодо прогресування ХСН.

Аналіз структурно–функціональних показників міокарда у чоловіків з різною ФВ ЛШ при носійстві певних варіантів гена ЕТ–1 показав наступне (табл. 5.5).

**Таблиця 5.5**

**Показники серцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ ІІІ ст. з різною систолічною функцією ЛШ, при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники** | **Чоловіки з ГХ ІІІ ст.**  **ФВ ˃ 45 % (n=20)** | | **Чоловіки з ГХ ІІІ стадії ФВ ˂ 45% (n=30)** | | **р˂0,05** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| **Генотип Lys/Lys (n=11)** | **Носії алелі Asn (n=9)** | **Генотип Lys/Lys (n=22)** | **Носії алелі Asn (n=8)** |
| КДР, см | 5,34 ± 0,02 | 5,53 ± 0,03 | 5,68 ± 0,09 | 5,79 ± 0,08 | – |
| КСР, см | 4,17 ± 0,12 | 4,21 ± 0,08 | 4,56 ± 0,09 | 4,61 ± 0,12 | – |
| ТЗСЛШ, см | 1,30 ± 0,03 | 1,33 ± 0,03 | 1,34 ± 0,03 | 1,30 ± 0,06 | – |
| ТМШП, см | 1,33 ± 0,03 | 1,31 ± 0,03 | 1,34 ± 0,06 | 1,36 ± 0,03 | – |
| ВТС, ум.од. | 0,47 ± 0,01 | 0,47 ± 0,01 | 0,48 ± 0,01 | 0,46 ± 0,01 | – |
| іММЛШ, г/м2 | 145,03 ± 15,36 | 182,95 ± 9,11 | 178,75 ± 7,26 | 195,91 ± 11,15 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| іКДО, мл/м2 | 65,08 ± 5,97 | 78,17 ± 3,17 | 81,95 ± 3,17 | 99,78 ± 3,92 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| іКСО, мл/м2 | 33,87 ± 3,78 | 43,70 ± 2,14 | 39,12 ± 2,00 | 55,42 ± 2,08 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| ФВ, % | 47,18 ± 1,14 | 45,19 ± 1,94 | 43,97 ± 0,89 | 40,14 ± 1,14 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| СІ, л/(хв.·м2) | 2,16 ± 0,14 | 2,48 ± 0,12 | 2,88 ± 0,13 | 3,26 ± 0,15 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| УІ, мл/м2 | 28,45 ± 1,13 | 30,74 ± 1,89 | 32,43 ± 1,05 | 34,52 ± 0,80 | – |
| S, % | 22,97 ± 0,59 | 21,54 ± 0,87 | 22,76 ± 0,46 | 21,36 ± 0,56 | – |
| ЗПСО, дин•с•см–5 | 1730,90 ±  113,32 | 2056,61 ±  145,18 | 2298,79 ±  135,65 | 2854,14 ±  170,71 | р3–1, р4–2 |

*Продовження табл. 5.5*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ППСО ум.од. | 53,72 ± 2,19 | 54,15 ± 2,08 | 53,90 ± 2,23 | 55,78 ± 2,76 | – |
| ЛП, см | 4,14 ± 0,06 | 4,52 ± 0,09 | 4,45 ± 0,08 | 4,80 ± 0,09 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| Е/А, ум.од. | 1,29 ± 0,05 | 1,18 ± 0,06 | 0,99 ± 0,06 | 0,80 ± 0,07 | – |
| DТ, мс | 152,56 ± 8,47 | 178,33 ± 8,03 | 176,55 ± 5,09 | 201,43 ± 5,09 | р2–1,р3–1,  р4–3,р4–2 |
| IVRT, мс | 79,35 ± 2,67 | 81,78 ± 2,13 | 84,18 ± 2,43 | 89,71 ± 3,60 | – |
| САТ,  мм рт. ст. | 165,08 ± 2,53 | 183,12 ± 7,32 | 169,52 ± 1,82 | 187,22 ± 4,94 | р2–1,р4–3 |
| ДАТ,  мм рт. ст. | 100,42 ±  1,56 | 110,00 ±  5,00 | 104,38 ±  1,99 | 111,44 ±  3,01 | р3–1 |
| ЧСС,  за 1 хв. | 73,17 ± 2,92 | 93,25 ± 4,84 | 75,05 ± 2,92 | 96,56 ± 3,04 | р2–1,р4–3 |

У чоловіків з ФВ ˂ 45 % при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 показники, іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, розміру ЛП, DT, вірогідно вищі, а ФВ нижча, ніж у осіб зі ФВ > 45 % при носійстві аналогічного поліморфного варіанту гена ЕТ–1. При цьому у носіїв алелі Asn усі вищезгадані показники були гіршими, ніж при носійстві генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1 при усіх варіантах ФВ ЛШ. У чоловіків з ФВ ˂ 45 % – володарів як генотипу Lys/Lys так і алелі Asn, загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) виявився вищим, ніж у осіб з ФВ ˃ 45 % при носійстві тих самих варіантів гена ЕТ–1. Рівень САТ та ЧСС вірогідно вищий у носіїв алелі Asn, ніж генотипу Lys/Lys в кожній групі дослідження, проте немає достовірної різниці у цих показниках при різній систолічній функції ЛШ. Рівень ДАТ виявився більшим у чоловіків з ФВ < 45 % – носіїв генотипу Lys/Lys, ніж у чоловіків зі ФВ ˃ 45 %, при носійстві того ж поліморфного варіанту гена ЕТ–1. Слід відмітити, що різниці у показниках КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, УІ, S, ППСО, Е/А, IVRT між пацієнтами – носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 та різній ФВ не встановлено.

Отримані результати демонструють, що більш виражені зміни показників серцевої та системної гемодинаміки у пацієнтів з ФВ < 45 %, а серед них -володарі алелі Asn, що може вказувати на негативний прогноз носійства алелі Asn у чоловіків з ХСН ІІ А ст., що розвинулась на тлі ГХ.

Наступним кроком став аналіз типів ГЛШ у чоловіків з ГХ ІІІ ст. при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (рис. 5.2)

#

**Рис. 5.2.** **Типи ГЛШ у чоловіків з ГХ ІІІ ст. – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

Примітка: різниця достовірна \* – при порівнянні з ПГЛШ (р˂0,05), # – при порівнянні з КГЛШ (р˂0,05)

Досліджено, що у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 достовірно частіше зустрічається ВГЛШ, що є фактором ризику раптової серцевої смерті та ЕГЛШ, що є передумовою для зниження ФВ ЛШ. Різниці у частоті типів ГЛШ між володарями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не встановлено (р˃0,05).

Аналіз варіантів ГЛШ у чоловіків з ГХ ІІІ ст. та ФВ ˃ 45 % різниці не виявив. Так, у чоловіків з ФВ ЛШ ˃ 45 % – носіїв генотипу Lys/Lys частота КГЛШ (41,67 %), ЕГЛШ (58,33 %), ПГЛШ (41,67 %) та ВГЛШ (58,33 %) достовірно не відрізняється від володарів алелі Asn (37,50 % та 62,50 %, 37,50 % та 62,50 %, відповідно) (р˃0,05).

У пацієнтів з ФВ ЛШ < 45 %, що є носіями генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1, різниці у частоті КГЛШ (38,10 %) та ЕГЛШ (61,90 %) не виявлено, проте ВГЛШ (76,19 %) виявляли вірогідно частіше, ніж ПГЛШ (23,81 %) (р˂0,001). У носіїв алелі Asn з ФВ ˂ 45 % ЕГЛШ та ВГЛШ (70,25 % та 77,78 %, відповідно) зустрічалась частіше, ніж КГЛШ та ПГЛШ (29,75 % та 22,22 %, відповідно) (р˂0,05). Однак, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 при різних типах ГЛШ не встановлено (р˃0,05). Слід відмітити, що різниця між показниками типів ГЛШ у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 між пацієнтами з ФВ ˂ 45 % та ФВ ˃ 45 % не виявлено (р˃0,05).

Далі був проведений аналіз частоти типів ТМК у чоловіків з ГХ ІІІ стадії при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (табл. 5.6).

**Таблиця 5.6**

**Типи ТМК у чоловіків з ГХ ІІІ ст. - носіїв різних варіантів гена ЕТ–1, (%)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Гіпертрофічний тип ТМК** | | **Псевдонормаль–ний тип ТМК** | | **Рестриктивний тип ТМК** | | **р** |
| 1. Ге–нотип Lys/Lys | 2.Алель Asn | 3. Ге– нотип Lys/Lys | 4. Алель Asn | 5. Ге–нотип Lys/Lys | 6.Алель Asn |
| ГХ ІІІ ст. (n=50) | 30,30 % (n=10) | 11,76 %  (n=2) | 57,58 % (n=19) | 82,35 % (n=14) | 12,12 % (n=4) | 5,88 % (n=1) | р3–1&;р5–1&;  р5–3\*;р4–2\*;  р6–4\* |

Примітка:різниця достовірна \* – при р˂0,001, & – при р˂0,05

Встановлено, що у осіб з ГХ ІІІ ст. – носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn вірогідно частіше виявляли псевдонормальний тип ТМК, проте різниці між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не виявлено. Порівнюючи отримані дані з пацієнтами з ГХ ІІ ст., де частіше зустрічається нормальний тип ТМК, можна підсумувати, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. гемодинамічні показники мають несприятливий прогноз.

Варіанти розподілу типів ТМК у осіб з ГХ ІІІ ст. при різній ФВ ЛШ показані на рис. 5.3.

**Рис. 5.3.** **Типи ТМК у чоловіків з ГХ ІІІ ст. – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, при різній ФВ ЛШ, ( %)**

Примітка: різниця достовірна: \* – при порівнянні з гіпертрофічним типом ТМК (р˂0,05), # – при порівнянні з псевдонормальним типом ТМК (р˂0,05)

У осіб з ГХ ІІІ ст. з ФВ ˃ 45 %, що є носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn переважає псевдормальний тип ТМК. Проте, немає різниці у частоті типів ТМК між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у пацієнтів з ФВ ˃ 45 %. У чоловіків з ФВ ˂ 45 % – носіїв генотипу Lys/Lys, гіпертрофічний і псевдонормальний типи ТМК зустрічаються достовірно частіше, ніж рестриктивний тип, проте частота між першими двома типами ТМК не відрізняється. У носіїв алелі Asn псевдонормальний тип ТМК виявлявся вірогідно найчастіше. Різниці у частоті типів ТМК між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не встановлено. Порівнюючи частоти типів ТМК між усіма генотипами у пацієнтів зі ФВ ˃ 45 % та ФВ ˂ 45 % різниці не досліджено.

**5.3. Плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків з ГХ різної стадії при різних показниках структури і функції міокарду та показників системної гемодинаміки**

Вченими показано, що ЕТ–1 є не лише потужним вазоконстриктором, але й має несприятливу кардіотропну дію. Тому, цікавим стало визначення кореляційного зв’язку між рівнем ЕТ–1 в плазмі крові при структурно–функціональних змінах міокарда та системною гемодинамікою у чоловіків з ЕГ різної стадії за допомогою кореляційного аналізу по Спірмену (табл. 5.7).

**Таблиця 5.7**

**Показники кореляції рівня ЕТ–1 в плазмі крові та показників внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **ГХ ІІ ст. (n=62)** | | **ГХ ІІІ ст. (n=50)** | |
| R | p | R | p |
| СІ, л/(хв.·м2) | **0,29** | **<0,05** | **0,28** | **<0,05** |
| Е/А, ум.од. | 0,11 | ˃ 0,05 | **–0,28** | **<0,05** |
| IVRT, мс | 0,03 | ˃ 0,05 | **0,32** | **<0,05** |
| ЗПСО, дин•с•см–5 | 0,16 | ˃ 0,05 | **0,57** | **<0,05** |
| ВТС, ум. од. | –0,17 | ˃ 0,05 | **–0,54** | **<0,05** |
| іММЛШ, г/м2 | **0,68** | **<0,05** | **0,81** | **<0,05** |
| САТ, мм рт. ст. | 0,16 | ˃ 0,05 | **0,29** | **<0,05** |
| ДАТ, мм рт. ст. | **0,31** | **<0,05** | **0,32** | **<0,05** |
| ЧСС, за 1 хв. | **0,27** | **<0,05** | **0,56** | **<0,05** |

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена

У чоловіків з ГХ ІІ ст. знайдена достовірна позитивна кореляція між плазмовою концентрацією ЕТ–1 та СІ, ДАТ, ЧСС, іММЛШ, в інших показниках кореляції не виявлено. У осіб з ГХ ІІІ ст. встановлена позитивна кореляція пептиду з СІ, IVRT, САТ, ДАТ, ЧСС, ЗПСО, іММЛШ та негативна кореляція з Е/А та ВТС, проте в усіх інших показниках вірогідної кореляції не досліджено. Отримані дані демонструють роль ЕТ–1, як одного із можливих факторів ініціації та впливу на основні патогенетичні ланки та прогресування ГХ і ХСН на її тлі.

Встановлено, що у чоловіків ГХ ІІІ ст. рівень ЕТ–1 вірогідно вищий при носійстві алелі Asn, тому було вирішено дослідити рівні ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІІ ст. при ФВ ˃ 45 % та ФВ < 45 %, при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (табл. 5.8).

**Таблиця 5.8**

**Рівні ЕТ–1 у плазмі крові чоловіків, хворих на ГХ ІІІ ст., при різній ФВ ЛШ та при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1, фмоль/мл (M ± m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Носії генотипу Lys/Lys** | **Носії алелі Asn** | **р** |
| 1. Чоловіки з ГХ ІІІ ст. та  ФВ > 45 % (n=20) | 12,03 ± 0,13  (n=11) | 13,21 ± 0,28  (n=9) | р˂0,001 |
| 2. Чоловіки з ГХ ІІІ ст. та  ФВ < 45 % (n=30) | 13,17 ± 0,10  (n=22) | 14,42 ± 0,22  (n=8) | р˂0,001 |
| p | р˂0,01 | р˂0,01 |  |

Встановлено, що у чоловіків з ФВ > 45 % та ФВ < 45 % – носіїв алелі Asn, показники плазмової концентрації ЕТ–1 вірогідно вищі, ніж у пацієнтів з генотипом Lys/Lys. У пацієнтів з ФВ ЛШ > 45 % при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 рівень пептиду вірогідно нижчий ніж при ФВ < 45 %.

У чоловіків з ГХ ІІІ ст. плазмові концентрації ЕТ–1 при усіх варіантах ГЛШ вірогідно вищі, ніж у чоловіків з ГХ ІІ ст. Слід відмітити, що у осіб з ГХ ІІ ст. рівень пептиду виявився найвищим у осіб з ЕГЛШ та ВГЛШ (12,95 ± 0,31)фмоль/млта (12,77 ± 0,22) фмоль/мл, відповідно) в порівнянні з КГЛШ та ПГЛШ (11,69 ± 0,28) фмоль/мл та (11,54 ± 0,65) фмоль/мл, відповідно) (р˂0,05). У пацієнтів з ГХ ІІІ ст. подібна ситуація – плазмова концентрація ЕТ–1 вірогідно більша при ЕГЛШ та ВГЛШ (13,99 ± 0,16) фмоль/мл та (13,79 ± 0,15) фмоль/мл, відповідно), ніж у пацієнтів з КГЛШ та ПГЛШ (12,43 ± 0,12) фмоль/мл та (12,83 ± 0,13) фмоль/мл, відповідно) (р˂0,05), проте немає різниці у концентрації ЕТ–1 між особами з різною ФВ при варіантах ремоделювання ЛШ.

У осіб з ГХ ІІ ст. при наявності ДД рівень ЕТ–1 в плазмі крові виявився вірогідно вищим, ніж при її відсутності. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. плазмова концентрація пептиду при ФВ < 45 % достовірно вища ніж при ФВ > 45 % (рис. 5.4).

**Рис. 5.4.** **Концентрація ЕТ–1 в плазмі крові чоловіків з ГХ різної стадії при різній систолічній та діастолічній функції ЛШ, (фмоль/мл)**

Примітка: різниця достовірна: \* – при порівнянні з чоловіками з ГХ ІІ ст. без ДД (р˂0,05); # – при порівнянні з особами з ГХ ІІ ст. та ДД (р˂0,05); & – при порівнянні з чоловіками з ГХ ІІІ ст. з ФВ > 45 % (р˂0,05)

Далі вирішено проаналізувати концентрацію пептиду в плазмі крові при різних варіантах ТМК. Встановлено, що у осіб з ГХ ІІ ст. при псевдонормальному і гіпертрофічному типах ТМК (12,71 ± 0,22) фмоль/мл та (12,35 ± 0,25) фмоль/мл, відповідно), рівень пептиду вірогідно вищий, ніж при нормальному ТМК (11,40 ± 0,13) фмоль/мл), проте відмінності між псевдонормальним і гіпертрофічним типами ТМК не виявлено. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. при ФВ < 45 % та ФВ > 45 %, концентрація ЕТ–1 в плазмі крові більша при рестриктивному (14,87 ± 0,21) фмоль/мл та (14,26 ± 0,09) фмоль/мл, відповідно) ТМК ніж при гіпертрофічному типі (13,91 ± 0,16) фмоль/мл та (13,03 ± 0,21) фмоль/мл, відповідно), однак, різниці між гіпертрофічним та псевдонормальним (14,52 ± 0,13) фмоль/мл та (13,48 ± 0,14) фмоль/м, відповідно) типами ТМК не виявлено. Рівень пептиду у чоловіків з ФВ < 45 % при гіпертрофічному та псевдонормальному типах ТМК вищий ніж при ФВ > 45 %, відмінності у рестриктивному типі ТМК не досліджено.

Отже, у чоловіків з ГХ різної стадії з високим рівнем ЕТ–1 асоційовані більш виражені структурні зміни міокарда (ВГЛШ та ЕГЛШ) та показники функціональної здатності ЛШ (ФВ < 45 %).

**5.4. Рівень СНП у плазмі крові чоловіків з ГХ різної стадії при структурно–функціональних змінах міокарда та системної гемодинаміки**

Аналіз плазмової концентрації ЕТ–1 у чоловіків з ГХ показав зміни його рівня при різних типах ГЛШ, ФВ > 45 %, ФВ < 45 %, типів ТМК. Тому, було вирішено дослідити рівень СНП в плазмі крові осіб з ГХ різної стадії при аналогічних показниках. Рівень СНП в плазмі крові хворих з ГХ ІІІ ст. при ФВ > 45 %, ФВ < 45 %, при поліморфних варіантах гена ЕТ–1 представлені в табл. 5.9.

**Таблиця 5.9**

**Рівні СНП та СНП/ЕТ–1 у плазмі крові чоловіків з ГХ та ознаками ХСН ІІ А ст., при різній систолічній функції ЛШ та носійстві варіантів гена ЕТ–1, (M ± m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Рівень СНП, пмоль/мл** | | **СНП/ЕТ–1 ум.од.** | | **р** |
| **1. Генотип Lys/Lys** | **2. Носії алелі Asn** | **3. Генотип Lys/Lys** | **4. Носії алелі Asn** |  |
| Чоловіки з ГХ ІІІ ст. ФВ > 45 % (n=20) | 4,93 ± 0,17  (n=11) | 5,73 ± 0,26  (n=9) | 0,38 ± 0,01 (n=11) | 0,41 ± 0,01 (n=9) | р2–1˂0,01  р4–3˂0,05 |
| Чоловіки з ГХ ІІІ ст.  ФВ < 45 % (n=30) | 4,81 ± 0,17 (n=22) | 6,12 ± 0,22 (n=8) | 0,37 ± 0,007 (n=22) | 0,43 ± 0,01 (n=8) | р2–1 0,001  р4–3˂0,001 |
| p | p˃0,05 | p˃0,05 | p˃0,05 | p˃0,05 |  |

Досліджено, що у чоловіків з ФВ ˂ 45 % та ФВ ˃ 45 % високий рівень СНП та СНП/ЕТ–1 асоціюється з носійством алелі Asn. Однак, різниці у даних показниках між пацієнтами з різною ФВ ЛШ при носійстві генотипу Lys/Lys та алелі Asn гена ЕТ–1 не виявлено.

Встановивши різницю у плазмових концентраціях ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. при різних варіантах ГЛШ, було вирішено дослідити рівні СНП та коефіцієнта СНП/ЕТ–1 при ЕГЛШ, КГЛШ, ВГЛШ та ПГЛШ.

Визначено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. рівень СНП та СНП/ЕТ–1 в плазмі крові як і ЕТ–1 вірогідно вищі при ЕГЛШ (5,28 ± 0,12) пмоль/мл та (0,41 ± 0,01) ум.од., відповідно) та ВГЛШ (5,52 ± 0,17) пмоль/мл та (0,42 ± 0,02) ум.од., відповідно), ніж при КГЛШ (4,60 ± 0,08) пмоль/мл та (0,36 ± 0,05) ум.од., відповідно) (р˂0,05) та ПГЛШ (4,56 ± 0,14 пмоль/мл та 0,37 ± 0,04 ум.од., відповідно) (р˂0,05). Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. подібна ситуація – плазмова концентрація СНП та коефіцієнта СНП/ЕТ–1 вірогідно більші при ЕГЛШ (5,84 ± 0,20) пмоль/мл та (0,42 ± 0,01) ум.од., відповідно) та ВГЛШ (6,04 ± 0,73) пмоль/мл та 0,42 ± 0,01 ум.од., відповідно), ніж при КГЛШ (5,13 ± 0,35) пмоль/мл та (0,37 ± 0,01) ум.од., відповідно) (р˂0,05) та ПГЛШ (5,09 ± 0,42) пмоль/мл та (0,37 ± 0,01) ум.од., відповідно) (р˂0,05). У чоловіків з ГХ ІІІ ст. концентрація СНП вища, ніж у осіб з ГХ ІІ ст., при всіх типах ГЛШ, однак в коефіцієнті СНП/ЕТ–1 такої різниці не виявлено. Показники СНП та СНП/ЕТ–1, як і ЕТ–1 між чоловіками з різною ФВ не відрізняються.

Результати змін рівня СНП в плазмі крові чоловіків з ГХ різної стадії при ФВ > 45 % та ФВ < 45 % представлені на рис. 5.6.

**Рис. 5.6 Плазмові концентрації СНП у хворих на ГХ із різним станом діастолічної та систолічної функцій ЛШ, пмоль/мл**

Примітка: різниця достовірна: \* – при порівнянні з чоловіками з ГХ ІІ ст. без ДД (р˂0,05); # – при порівнянні з особами з ГХ ІІ ст. та ДД (р˂0,05); & – при порівнянні з чоловіками з ГХ ІІІ ст. та ФВ > 45 % (р ˂ 0,05)

Досліджено, що у хворих з ГХ ІІІ ст. при наявності ФВ < 45 % рівень СНП в плазмі крові вищий, ніж у чоловіків з ГХ з та без ДД та у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. та ФВ > 45 %. Однак, між пацієнтами з ГХ ІІ ст. концентрація СНП в плазмі крові достовірно не відрізняється.

Оскільки, рівень ЕТ–1 змінюються при різних типах ТМК, було вирішено проаналізувати плазмову концентрацію СНП при різних варіантах ТМК. Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. при ФВ > 45 %, рівень СНП при різних типах ТМК не відрізняється. У осіб з ФВ < 45 % плазмова концентрація пептиду вірогідно вища при рестриктивному типі ТМК ніж при гіпертрофічному, проте різниці з псевдонормальним типом не виявлено. У чоловіків з ФВ < 45 % та гіпертрофічному варіанті ТМК рівень пептиду більший, ніж у осіб з ФВ > 45 %. У осіб з ФВ < 45 % при псевдонормальному типі ТМК концентрація СНП в плазмі крові вища, ніж при ФВ > 45 %, та в порівнянні з пацієнтами з ГХ ІІ ст. В інших показниках різниці не досліджено.

Підводячи підсумок отриманих даних можна зробити висновки, що у пацієнтів з ГХ ІІ ст. – носіїв генотипу Lys/Lys, майже усі показники серцевої та системної гемодинаміки значно вищі, а ФВ ЛШ, S та Е/А нижчі, ніж в чоловіків контрольної групи. Носійство алелі Asn у чоловіків з ГХ ІІ ст. асоціювалось з суттєво вищими значеннями практично усіх показників серцевої та системної гемодинаміки, а ФВ та Е/А нижчі, ніж в осіб без серцево–судинної патології.

У чоловіків з ГХ ІІ ст. майже усі показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки вірогідно більші, а ФВ та Е/А менші у володарів алелі Asn, ніж в носіїв гомозигот Lys гена ЕТ–1, що вказує на гіршу гемодинамічну ситуацію у носіїв алелі Asn.

Аналіз варіантів розподілу типів ГЛШ у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 встановив, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. домінує ПГЛШ та КГЛШ при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1. Як у носіїв генотипу Lys/Lys так і алелі Asn гена ЕТ–1 вірогідно частіше зустрічається нормальний тип ТМК.

Далі досліджувались структурно–функціональні зміни міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ ІІІ ст. Першим кроком став аналіз частоти варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ФВ < 45 % та ФВ > 45 %. Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. та генотипом Lys/Lys достовірно частіше зустрічається ФВ ЛШ < 45 %, проте, такої різниці у пацієнтів – володарів алелі Asn не виявлено.

Встановлено, що майже усі показники структури та функції серця і системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ ІІІ ст. – носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn гена ЕТ–1 вищі, а ФВ, УІ, S, DT нижчі ніж у осіб з ГХ ІІ ст. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. що є носіями алелі Asn практично усі ехокардіографічні дані достовірно вищі, а ФВ, УІ, DT та IVRT нижчі ніж у володарів генотипу Lys/Lys.

Як видно з результатів дослідження, у чоловіків з ГХ різної стадії, що є носіями алелі Asn майже усі показники гемодинаміки гірші ніж в представників генотипу Lys/Lys, що може вказувати на негативний прогноз стосовно розвитку и прогресування ХСН в носіїв алелі Asn.

Визначення показників структури і функції міокарду у чоловіків з ФВ ˂ 45 % при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 показало, що іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, розмір ЛП, DT, вірогідно вищі, а ФВ нижча, ніж у осіб з ФВ ˃ 45 %. Слід відмітити, що у носіїв алелі Asn усі вищезгадані показники були більш вираженими, ніж при носійстві генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1 як при ФВ ˃ 45 % так і при ФВ ˂ 45 %.

Рівень САТ та ЧСС виявилися вірогідно вищими у володарів алелі Asn, ніж генотипу Lys/Lys в кожній групі дослідження, проте немає різниці у цих показниках при різній систолічній функції ЛШ.

Тобто, переважна більшість показників ехокардіографії змінена у пацієнтів з ФВ ˂ 45 %. Найвираженіші зрушення показали носії алелі Asn з даної групи дослідження, що може вказувати на негативний прогноз носійства алелі Asn у чоловіків з ХСН ІІ А ст., що розвинулась на тлі ЕГ.

У пацієнтів з ГХ ІІІ ст. вірогідно частіше фіксували ВГЛШ та ЕГЛШ при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1, проте різниці між володарями різних варіантів гена ЕТ–1 не встановлено.

Досліджено, що у осіб з ГХ ІІІ ст. – носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn вірогідно частіше виявляється псевдонормальний тип ТМК, проте різниці між носіями поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не виявлено.

Наступним кроком стало визначення плазмової концентрації ЕТ–1 у чоловіків з ГХ різної стадії при дослідженні структурно–функціональних змін міокарда та системної гемодинаміки.

Визначено, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. при будь–якій ФВ ЛШ та носійстві алелі Asn, рівень ЕТ–1 в плазмі крові вірогідно вищий, ніж у пацієнтів з генотипом Lys/Lys. ФВ ˃ 45 % при носійстві будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 асоціюється з нижчим рівнем пептиду ніж при ФВ ˂ 45 %.

Плазмові концентрації ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІІ ст. при усіх варіантах ГЛШ вірогідно вищі, ніж у чоловіків з ГХ ІІ ст.

У осіб з ГХ ІІ ст. ДД асоціюються з підвищеним рівнем ЕТ–1 в плазмі крові. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. плазмова концентрація пептиду, при наявності як ФВ > 45 % так і ФВ < 45 %, достовірно вища, ніж при ГХ ІІ ст. з наявністю ДД. При цьому найвищий рівень ЕТ–1 виявлений саме у чоловіків з ФВ < 45 %.

Аналіз рівня ЕТ–1 при різному ТМК показав, що у осіб з ГХ ІІ ст. при гіпертрофічному типі ТМК, плазмова концентрація ЕТ–1 вірогідно вища, ніж при нормальному ТМК, проте відмінності між нормальним і гіпертрофічним типами ТМК не встановлено. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. при ФВ > 45 % так і ФВ < 45 %, концентрація ЕТ–1 в плазмі крові більша при рестриктивному типі ТМК, ніж при гіпертрофічному, однак, різниці між гіпертрофічним та псевдонрмальним типами ТМК не виявлено.

Згідно отриманих даних, у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст. рівень ЕТ–1 зростає при більш вираженому ремоделюванні ЛШ (ВГЛШ та ЕГЛШ) та зниженні насосної функції ЛШ.

Далі визначились зміни плазмової концентрації фізіологічного антагоніста ЕТ–1 – СНП, та коефіцієнта СНП/ЕТ–1, що відображає дисбаланс між вазодилятатором/вазоконстриктором у пацієнтів з ГХ різної стадії.

Встановлено, що у чоловіків зі ФВ ˃ 45 % та ФВ ˂ 45 % рівень СНП та СНП/ЕТ–1 достовірно вищий у носіїв алелі Asn ніж у володарів генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1. Проте, відмінності у даних показниках між пацієнтами з різною ФВ ЛШ при поліморфних варіантах гена ЕТ–1 не досліджено.

У осіб з ГХ різної стадії плазмова концентрація СНП та СНП/ЕТ–1, як і ЕТ–1, вірогідно вищі при ЕГЛШ та ВГЛШ, ніж при КГЛШ та ПГЛШ. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. рівень СНП вищий, ніж у осіб з ГХ ІІ ст., при всіх типах ГЛШ, однак в коефіцієнті СНП/ЕТ–1 такої різниці не встановлено. У показниках СНП та СНП/ЕТ–1, як і ЕТ–1, між чоловіками з різною систолічною функцією ЛШ розбіжності не виявлено.

**Основні положення розділу відображені у публікаціях:**

1. Палагнюк Г. О. Успадкування поліморфних генотипів гена ендотеліна-1 та показники серцевої і системної гемодинаміки у чоловіків з есенціальною гіпертензією, мешканців Поділля / Г. О. Палагнюк, Ю. П. Пашкова, В. М. Жебель / Проблеми екології і медицини. – 2015. - №5-6(19). – С. 3-10.
2. Пашкова Ю. П. Структурно–функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою ІІ стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду / Ю.П. Пашкова, Г.О. Палагнюк, В.М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – №1, Ч.2 (Т. 20). – С.165–171.
3. Палагнюк Г.О. Показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з гіпертонічною хворобою різної стадії, носіїв поліморфних варіантів гена ендотеліну-1 / Г. О. Палагнюк, В. М. Жебель // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. - №3. – С. 57-63.

**Розділ 6**

**Аналіз та УЗАГАЛЬНЕння результатів дослідження**

АГ одне із захворювань, що належать в усьому свiтi до так званих «хвороб століття», «хвороб цивiлiзацiї». Про великі масштаби ГХ у світі свідчить той факт, що ЕГ виявляється у кожної третьої дорослої людини [75].

Частка людей з підвищеним АТ 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. ЕГ спричиняє 2/3 усіх хвороб системи кровообігу і щорічно призводить до більш ніж дев’яти мільйонів  випадків смертей у світі. Значна поширеність АГ серед населення обумовила збільшення кількості хвороб серцево–судинної системи за останнє десятиліття втричі. Смертність від серцево–судинної патології становить 66,3 % загального показника. Високий АТ значно підвищує ризик захворіти на ІХС, МІ, а також розвиток серцевої та ниркової недостатності, призводить до ураження судин, в тому числі до сітківки очей [87].

За сучасними уявленнями, ГХ є багатофакторним захворюванням. Ендотелій є ключовою структурою, що підтримує баланс між вазоконстрикцією та вазодилятацією судин, інгібіторами та промоутерами росту, анти– та про тромбозом, факторами, що сприяють та перешкоджають запальному процесу, анти– та прооксидантами. На даний час вважається, що ЕД є однією із провідних ланок у патогенезі ЕГ. Процеси ремоделювання стінки судин (гіперплазія та гіпертрофія ГМК медії, фіброз) зумовлюють прогресування та стабілізацію АГ, і призводять до розвитку дисфункції міокарда з його наступним ремоделюванням, що поглиблює ЕД, замикаючи «порочне коло». З цього погляду інтерес викликає вивчення плазмових концентрацій речовин, що відіграють одну з визначальних ролей у вазодилятуючому і вазоконстрикторному потенціалі судин. СНП та ЕТ–1 належать до таких медіаторів.

Велике значення в якості чинника розвитку ГХ має спадковість. У зв'язку з цим, становить інтерес вивчення генів, що кодують білки, які беруть участь в процесах регуляції і підтримки судинного тонусу та гомеостазу, а саме ген ЕТ–1 та ген АТ1–Р, який є теж доведеним стимулятором синтезу пептиду ЕТ–1.

На сьогоднішній день поліморфізм гена ЕТ–1 у осіб з ЕГ в світі є маловивченим. Відповідно, коливання вазоактивних пептидів – ЕТ–1 та його антагоніста – СНП при різних варіантах гена ЕТ–1 у осіб з ГХ різної стадії в Україні не встановлені, що і стало ціллю даної наукової роботи.

Першим кроком в даному дослідженні стало визначення частоти варіантів генотипів та алелей гена ЕТ–1 у чоловіків без серцево–судинних захворювань. Так, встановлено, що у осіб чоловічої статі групи контролю домінує генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1. Отримані дані співзвучні з результатами дослідників Казахстану, Угорщини та Сум (Україна) [59, 105, 131]. У роботі великобританських дослідників отримані схожі результати – у здорових представників як негроїдної так і білої раси переважає генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1, проте різниці у носійстві між расами не встановлено [190]. Проте, у дослідженні, що проводилось у містах Франції, на території Північної Ірландії та в Турції показано, що достовірної різниці у частоті генотипів і алелей гена ЕТ–1 між пацієнтами групи контролю та особами з ІМ не встановлено [187, 178]. Не виявлено різниці і у носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у жінок з нормальною вагітністю та прееклампсією [102].

Серед генів, структурний поліморфізм яких може сприяти розвитку ГХ, на одному із перших місць стоять гени компонентів РААС. РААС відіграє важливу роль у регуляції АТ, патогенезі ЕГ та ХСН, а також ряду інших захворювань. Рецептори до АТ–ІІ 1–го типу опосередковують його множинні ефекти – вазоконстрикторний, прозапальний та проліферативний у ГМК судин, що зумовлюють ключові ланки патогенезу ЕГ. В ендотелії судин АТ–ІІ стимулює продукцію ЕТ–1, тим самим викликаючи розвиток ЕД. Тому, наступним кроком дослідження стало визначення частоти варіантів гена АТ1–Р у осіб – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Встановлено, що у володарів алелі Asn гена ЕТ–1 достовірно частіше зустрічається генотип АА, ніж носійство алелі С гена АТ1–Р, проте, у чоловіків – носіїв генотипу Lys/Lys гена ЕТ-1 генотип АА та носійство алелі С гена АТ1-Р виявляли майже з однаковою частотою. Подібні дослідження в літературі не описані.

Досліджено, що у носіїв генотипу Lys/Lys частіше виявлявся нормальний АТ, у носіїв алелі Asn – нормальний і високий нормальний АТ.

Визначення частоти обтяженої спадковості по ЕГ у осіб без серцево–судинних захворювань показало наступне. У носіїв як гомозиготного генотипу Lys/Lys так і алелі Asn гена ЕТ–1 переважає необтяжена спадковість по ГХ.

Відомо, що ожиріння є модифікуючим фактором, що сприяє розвитку ЕГ, тому було вирішено встановити розподіл чоловіків групи контролю за ІМТ. Досліджено, що у чоловіків – носіїв будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 домінує нормальна маса тіла. За даними А. Barаth та співавт. в угорських дітей, що мають ожиріння та з нормальним ІМТ розподіл варіантів гена ЕТ–1 не відрізнявся [105].

Наступним кроком стало дослідження плазмової концентрації ЕТ–1 у чоловіків без серцево–судинних захворювань при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Встановлено, що носійство алелі Asn в групі контролю асоціюється з підвищеним рівнем ЕТ–1 в плазмі крові. Подібні результати отримані в дослідженні здорових вагітних жінок – підвищення плазмової концентрації спостерігалось у носіїв алелі Asn [102]. В свою чергу, F. A. Treiber та співавт. (Великобританія) показав, що у практично здорових осіб середній вік яких 18 років, що мають обтяжену спадковість по ССЗ, поліморфізм Lys198Asn не був пов'язаний з плазмовою концентрацією ET–1 у спокої. Проте, накладання холоду на передпліччя призводило до різної реакції у пацієнтів при наявності або відсутності ожиріння. Так, у пацієнтів без ожиріння носійство варіантів гена ЕТ–1 не асоціювалось з підвищенням плазмової концентрації ЕТ–1, однак у осіб з ожирінням, що є володарями генотипу Lys/Lys при холодовому стресі підвищувався рівень ЕТ–1 в плазмі крові, на відміну від носіїв алелі Asn. Механізм такої реакції залишається невідомим [190].

Згідно даних літератури, рівень НУП змінюється в залежності від наявності ожиріння. Тому, цікавим стало визначення плазмової концентрації ЕТ–1 у осіб групи контролю при наявності або відсутності надмірної маси тіла. Встановлено, що у осіб без серцево–судинної патології рівень ЕТ–1 в плазмі крові чоловіків з різним ІМТ достовірно не відрізнявся. Схожі дані були продемонстровані в роботі співробітників кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова при обстеженні практично здорових чоловіків та практично здорових жінок (м. Вінниця, Україна) [4]. Отримані результати співзвучні з дослідженим турецьких вчених, що проводили кореляцію ІМТ та ЕТ–1 у змішаній по статі групі, проте достовірності не отримали [98]. E. Diamanti–Kandarakis та співавт. (Греція) показали, що у жінок з ожирінням та без ожиріння рівень ЕТ–1 не відрізнявся [128]. Однак, італійськими та польськими вченими показано, що у нормотензивних осіб з ожирінням рівень ЕТ–1 вірогідно вищий, ніж в при відсутності надмірної маси тіла [135, 168]. Зниження ІМТ призводило до достовірного зниження плазмової концентрації ЕТ–1 [133]. Відсутність залежності ЕТ–1 від маси тіла в українській популяції дає перевагу даному маркеру над іншими, в тому числі над МНП, який, за даними літератури, відрізняється в осіб з різним ІМТ.

Дослідження рівня СНП в плазмі крові контрольної групи, при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 показало, що у носіїв алелі Asn рівень вказаного пептиду вірогідно вище, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys. Такі результати вказують на початкові, доклінічні зміни на рівні ендотеліоцитів судин, коли при носійстві саме алелі Asn, можливо, ендотелій компенсаторно виробляє більшу кількість вазодилятаторів, зокрема СНП, як контррегулятора при зростанні концентрації ЕТ–1. Схожих досліджень на теренах України та світу не знайдено.

Аналіз даних плазмової концентрації СНП у чоловіків з різним ІМТ продемонстрував відсутність різниці у рівні пептиду. Отримані результати співзвучні з даними у практично здорових осіб жіночої статі в роботі В. В. Багрій (м. Вінниця, Україна) [4]. Слід відмітити, що більшість робіт по НУП та ожирінню пов’язана з МНП та ПНП, проте рівень СНП в плазмі крові досліджений недостатньо. В роботі італійських вчених показано, що у здорових підлітків з ожирінням рівень СНП виявився достовірно нижчим, ніж у осіб без ожиріння [126]. Такий зв'язок плазмового рівня МНП, ПНП, та в меншій мірі СНП, з ожирінням пояснюють тим, що жирова тканина багата на рецептори до НУП С – типу, які відповідають за кліренс НУП. Окрім того, основний фермент метаболізму НУП – нейтральна ендопептидаза – в основному синтезується адипоцитами, що сприяє швидшому виведенню НУП з циркуляції у осіб із надлишком жирової тканини [194].

Для встановлення співвідношення СНП (вазодилятатора) та ЕТ–1 (вазоконстриктора) визначали коефіцієнт СНП/ЕТ–1 при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. За результатами дослідження вперше показано, що у носіїв генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1 концентрація пептиду виявилась вірогідно вищою, ніж у носіїв алелі Asn, що вказує на пригнічення вазодилятуючої функції ендотелію в групі останніх.

Показники ліпідного спектру крові та глюкози у групі контролю були в межах норми, однак проатерогенні показники в носіїв алелі Asn були вищими, а ХСЛПВЩ нижчим, ніж у володарів генотипу Lys/Lys, що вказує на можливу протективну роль останнього. Проте, схожих наукових робіт щодо здорових осіб не знайдено.

Дослідження АТ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 у групі осіб без ССЗ показало, що у носіїв генотипу Lys/Lys частіше виявлявся нормальний АТ, у носіїв алелі Asn – високий нормальний АТ, однак в останній групі немає різниці з чоловіками, в яких встановлювали нормальний АТ. У роботі великобританських дослідників показано, що здорові носії алелі Asn мали нормальний АТ та індекс загального периферичного опору в стані спокою [190]. Проте, відеогри у носіїв алелі Asn ініціювали збільшення ДАТ (р<0,04), особливо серед тих, хто страждає ожирінням (р<0,02). Цікавим є той факт, що низький вихідний соціально–економічний статус асоціювався зі збільшенням САТ при грі у відеоігри в носіїв алелі Asn. У дослідженні  [A. E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barden%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11593097). Barden та співавт. носійство алелі Asn у жінок з нормальною вагітністю асоціювалась з достовірно вищим рівнем САТ в порівнянні з гомозиготами Lys/Lys [102].

Встановлено, що рівень вазоактивних пептидів – ЕТ–1 та СНП - не відрізняються при різних категоріях нормального АТ, проте коефіцієнт СНП/ЕТ–1 у осіб з нормальним і високим нормальним АТ був нижче ніж в чоловіків з оптимальним АТ.

Відомо, що кардіоваскулярна, нервова системи та візерунки пальців кистей під час розвитку плода закладаються в один і той самий час. Дослідження дерматогліфів обох кистей, та на ПК і ЛК, зокрема, показало наступну частоту пальцевих малюнків: U>W>A>R. Подібні результати отримані у практично здорових чоловіків в роботі І. В. Погорілої та співавт., а також були встановлені взаємозв’язки між носійством варіантів гена АТ1–Р та типами пальцевих малюнків [65]. Отримані дані співзвучні індійським дослідженням студентів, у яких в 60 % зустрічалась ульнарна петля, в 36,9 % – завиток, 3,1 % – інші малюнки [197]. У роботі P. R. Abhilash та співавт. (Індія) показано, що у дітей віком від 5 до 12 років домінує малюнок проста петля [96]. У роботі Л. І. Рамазанової (м. Ростов–на–Дону, Росія) у групі практично здорових осіб змішаних по статі домінує ульнарна петля – 56 % [69]. В іранському дослідження вчені показали, що у чоловіків і жінок групи контролю також найчастіше зустрічаються петлі (50,7 %) і завитки (45,5 %) [145]. В індійській роботі науковці показали, що у на правій і лівих кистях як у чоловіків (70,1 % та 64 %, відповідно) так і у жінок (69,1 % та 66,1 %, відповідно) переважає ульнарна петля [144]. Ще в одному дослідженні іранської популяції також домінує малюнок петля у практично здорових осіб [183].

Дослідження ГР, ЗГР та СГР при різних варіантах гена ЕТ–1 різниці не виявило. У осіб без серцево–судинної патології на п’ятому пальці ЛК у носіїв будь–якого поліморфного варіанту гена ЕТ–1 достовірно частіше зустрічається ульнарна петля. За допомогою дискримінантного аналізу розроблені математичні моделі, завдяки яким в лікарській практиці стане можливим попереднє визначення варіанту гена ЕТ–1 у чоловіків, що не мають серцево–судинних захворювань.

Наступним кроком стало дослідження розподілу генотипів та алелей гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ стадії. Встановлено, що у чоловіків з ГХ різної стадії достовірно частіше зустрічається генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1. Різниці між пацієнтами з ГХ та групою контролю у частоті носійства генотипів і алелей не виявлено. Подібні дані отримані в двох різних наукових роботах у групах змішаних по статі за участі якутської популяції [56, 63]. У роботі казахських дослідників показано, що генотип Lys/Lys у чоловіків з ГХ зустрічається в 1,3 разів менше, ніж у групі котролю, проте, як в здорових осіб так і у пацієнтів з ГХ він є домінантним. Генотип Lys/Asn з однаковою частотою зустрічається у двох групах. Поліморфний варіант Asn/Asn був визначений лише у хворих з ЕГ. Також, у осіб з ГХ та у чоловіків групи контролю переважала алель Lys [131]. У мешканців Сум отримані результати дещо різняться від вищенаведених. В загальному, у чоловіків та жінок як в групі контролю так і у осіб з ішемічним інсультом домінує генотип Lys/Lys гена ЕТ–1. В контрольній групі жінок достовірно домінує генотип Lys/Lys, а в групі пацієнток з ішемічним інсультом переважають носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn). Проте, у чоловіків такої різниці між групами дослідження не виявлено. Не встановлено різниці у частоті генотипів між чоловічою і жіночою статтю у контрольній групі, проте як у чоловіків так і у жінок домінує генотип Lys/Lys. У чоловіків з ішемічним інсультом достовірно частіше виявлено генотип Lys/Lys та Asn/Asn, у жінок – Lys/Asn. У жінок з Lys/Asn генотипом ризик розвитку інсульту більший в 2,6 рази, для носіїв гомозиготного Asn/Asn генотипу серед чоловіків ризик виникнення ішемічного інсульту підвищується в 3,5 рази [59]. У роботі J. J. Jin еt.al. (Японія, 2003) частота варіантів гена ЕТ–1 у чоловіків і жінок з ГХ виглядає так – генотип Lys/Lys – 53 %, Lys/Asn – 38 %, Asn/Asn–8 %, алель Lys – 72 %, Asn – 28 % [147]. В Угорщині дослідження підлітків різної статі з АГ показало, що генотипи Lys/Lys, Lys/Asn та алель Lys зустрічаються вірогідно частіше, ніж генотип Asn/Asn та алель Asn, проте немає різниці між генотипами Lys/Lys і Lys/Asn. Слід відмітити, що генотип Lys/Lys та Asn/Asn були частіше у групі контролю, генотип Lys/Asn– в пацієнтів з ГХ [105]. У Празі дослідження поліморфізму гена ЕТ–1 не виявило достовірної різниці у розподілі генотипів між контрольною групою та особами чоловічої та жіночої статі з АГ. Проте як у пацієнтів з ГХ та контрольної групи домінує генотип Lys/Lys [97].

Широковідома роль РААС у розвитку ГХ, тому було вирішено проаналізувати частоту варіантів гена АТ1–Р у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Встановлено, що у чоловіків як з генотипом Lys/Lys так і алелю Asn різниці у носійстві генотипі гена АТ1–Р не встановлено. Подібні дані в літературі не описані.

Досліджено, що у осіб з ГХ ІІ ст., при носійстві генотипу Lys/Lys вірогідно частіше виявляли 2 ступінь АГ, а у носіїв алелі Asn – 3 ступінь АГ. У осіб чоловічої статі з ГХ ІІІ ст. носійство алелі Asn асоціюється з 3 ступенем АГ. Отримані дані співзвучні з літературними. Так, російське дослідження (м. Самара, Росія) молодих людей різної статі, що мають нейроциркуляторну дистонію по гіпертонічному, кардіальному та гіпотонічному типу, а також з ГХ, показало, що поліморфізм гена ЕТ–1 приводить до підвищення АТ [34].Ще в одній роботі російських вчених (м. Москва, Росія) досліджено, що АГ 3 ступеня асоціюється з алелю Asn гена ЕТ–1, генотип Lys/Lys – був протективним [56].У мешканців Якутії (Росія) при 1-2 ступені АГ частіше визначається носійство генотипу Lys/Lys, а при 3-му ступені АГ - генотипи Lys/Asn і Asn/Asn гена ЕТ–1 зустрічаються з однаковою частотою [63]. Французькими дослідниками встановлено, що при носійстві алелі Asn у осіб з надмірною масою тіла АТ вірогідно вищий, ніж у володарів генотипів Lys/Lys. При чому, у пацієнтів з генотипами Asn/Asn, Lys/Asn з ІМТ ≥26 кг/м2 рівень АТ виявився вірогідно вищим ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла та аналогічними генотипами. Тобто, алель Asn асоціюється с високим АТ лише у пацієнтів з ожирінням [187]. В Японії проведене подібне дослідження у осіб з ожирінням та АГ, де отримані результати виявились аналогічні французьким даним [100].В дослідженні Т. Б. Олешко та співавт. (м. Суми, Україна) показано, що у пацієнтів з ішемічним інсультом, значення САТ і пульсового АТ у осіб із різними поліморфними варіантами достовірно не відрізняються (р>0,05). Проте, відмінності між середніми величинами ДАТ і середнього АТ були достовірними (р˂0,05) (у носіїв генотипу Lys/Asn дані показники були вірогідно вищими в порівнянні з володарями генотипів Lys/Lys та Asn/Asn). У пацієнтів з АГ достовірно частіше зустрічаються генотипи Lys/Lys та Lys/Asn (43,8 % та 44,5 %, відповідно) ніж генотип Asn/Asn (11,7 %), проте між самими генотипами Lys/Lys та Lys/Asn різниці не виявлено [59].

У пацієнтів з ГХ різної стадії при носійстві всіх варіантів гена ЕТ–1 достовірно частіше зустрічається обтяжена спадковість, проте носійство конкретного генотипу не асоціювалось з наявністю спадковості по ГХ. Окрім того, у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст. не встановлено відмінності у початку і тривалості ЕГ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Аналіз літератури подібних досліджень не виявив.

Наступним кроком стало визначення розподілу варіантів гена ЕТ–1 при різному ІМТ. У осіб з ГХ ІІ ст., при генотипі Lys/Lys частіше виявляється надмірна маса тіла, ніж ожиріння І ст., проте, не встановлена різниця з чоловіками з нормальною масою тіла, однак у носіїв алелі Asn, переважає нормальна маса тіла. У пацієнтів з ГХ ІІІ ст., що є носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn переважає надмірна маса тіла та ожиріння І ст. Носійство поліморфного варіанту гена ЕТ–1 не асоціюється з наявністю надмірної маси тіла або ожиріння.

У хворих з ГХ, як і у представників контрольної групи, концентрація ЕТ–1, мала певні особливості. У чоловіків з ГХ різної стадії, рівень ЕТ–1 вірогідно вищий, ніж у осіб без серцево–судинної патології, при чому найвища плазмова концентрація ЕТ–1 виявлена у пацієнтів з ГХ ІІІ ст.

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова проводились дослідження плазмової концентрації ЕТ–1 у чоловіків так жінок без серцево–судинної патології та з ГХ І, ІІ та ІІІ стадій. Так, В. В. Петровська встановила, що у жінок з ГХ І та ІІ стадій, мешканок Вінницької області, рівень ЕТ–1 в плазмі крові вірогідно більший, ніж у жінок групи контролю, найвища плазмова концентрація ЕТ–1 у осіб з ГХ ІІ стадії, що асоціюється з ВГЛШ [64]. Г. В. Вільчинський провів аналогічні дослідження у жінок постменопаузного віку з ГХ ІІ та ІІІ стадій(ІМ або МІ в анамнезі),жительок Вінницької області.У пацієнток з ГХ плазмові концентрації ЕТ–1 були вірогідно вищими ніж у практично здорових жінок*,* а найвищий рівень пептиду встановлений при ГХ ІІІ стадії [15]*.* О. О. Сакович показала, що у пацієнток з ГХ ІІІ ст. (що ускладнена ХСНА ІІ А ст.) плазмова концентрація ЕТ–1 виявилась вище, ніж у осіб з ГХ ІІ ст. та практично здорових осіб. У жінок з ГХ та ХСН ІІ А стадії зі зниженою систолічною функцією ЛШ рівень ЕТ–1 в плазмі крові був вищим, ніж при ФВ ˃ 45 % [73].С. О. Степанець дослідив, що у чоловіків з ГХ І та ІІ стадій плазмові концентрації ЕТ–1 вищі ніж в групі контролю, а найвищий рівень пептиду встановлений у чоловіків з ГХ ІІ ст. [79].

Подібні роботи проводились на кафедрі внутрішньої медицини № 1 ВНМУ ім. М. І. Пирогова.В. К. Сєркова та Н. В. Кузьмінова показали важливу роль ендотелію в розвитку кардіоваскулярної патології [48].У дослідженні В. К. Сєркової та Н. М. Горобець відзначено, що найбільший рівень ЕТ–1 у плазмі крові був у пацієнтів з ренальною АГ в порівнянні з особами з ГХ [76]. У роботі Н. В.Кузьмінової виявлено, що плазмова концентрація ЕТ-1 у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. достовірно вища ніж у хворих на ГХ ІІ ст. [49].

В харківських пацієнтів з ГХ, рівень ЕТ–1 вірогідно підвищений. Найбільша концентрація пептиду виявлена у осіб з ГХ II ст. і КГЛШ. Дослідниками виявлений кореляційний зв'язок між вмістом ЕТ–1 в плазмі крові і ФВ ЛШ [46].

Встановлено, що плазмова концентрація ЕТ–1 при початкових стадіях ЕГ достовірно вища, ніж у здорових осіб [51].

У роботі полтавських дослідників продемонстровано, що у осіб з ХОЗЛ та ГХ рівень ЕТ–1 вище, ніж у осіб з ХОЗЛ та без ГХ [84].

Закордонні дослідження плазмових концентрацій ЕТ–1 у пацієнтів з ГХ показали наступне. В Італії у пацієнтів з ГХ рівень пептиду виявився вірогідно вищим, ніж у практично здорових осіб, однак нижчим ніж при ренопаренхіматозній АГ [200].

С. В. Ляміна та співавт. дослідила, щоплазмова концентрація ЕТ–1 у молодих людей з АГ I ступеня достовірно вища, в порівнянні зі здоровими і тим більша, чим довший гіпертензивний анамнез [71].

У мешканців Бєлгорода (Росія) середнього віку, які страждають ХСН I–II ФК, рівень ET–1 в сироватці крові достовірно підвищувався в порівнянні зі здоровими людьми, і далі з наростанням стадії ХСН також прогресивно збільшувався. А ось при ФК IV подальшого підвищення цього показника не спостерігалося [9]. В російському та харківському дослідженнях показане підвищення концентрації ЕТ–1 у пацієнтів з ХСН при збільшенні ФК [38, 54]. Тобто, ЕТ–1 є маркером важкості перебігу ХСН.

Однак, при аналізі даних літератури були знайдені і протилежні результати. Так, А. Hoffman та співавт. (Ізраїль), В. Halawa (Польша), C. Letizia та співавт. (Італія), L. Aziza та співавт. (Індонезія) не виявили різниці у рівні ЕТ–1 між особами з ГХ та контрольною групою [101, 136, 139, 158].

Визначення плазмових концентрацій ЕТ–1 у чоловіків з ГХ різної стадії при різному ступені АГ різниці не виявило. Схожі дані були отримані у роботі В. Halawa – не було встановлено кореляції між рівнем ET–1 та САТ, ДАТ у хворих з ГХ [136]. В той же час, в Запоріжжі С. Н. Полівода продемонстрував збільшення рівня ЕТ–1 при збільшенні ступеня АГ (1 ступінь АГ – 8,31 пмоль/мл, 2 ступінь АГ – 9,57 пмоль/мл, 3 ступінь АГ – 11,53 пмоль/мл) [67]. В. А. Візир та співавт. показали, що плазмова концентрація ЕТ–1 при важкій АГ (121,3 пг/л) вірогідно вища, ніж при м’якій АГ (87,6 пг/л), однак немає різниці з помірною АГ (100,2 пг/л) [13].

Досліджень плазмової концентрації ЕТ–1 у хворих з ГХ – носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 в українців раніше не проводилось. Згідно отриманих даних, як у чоловіків з ГХ ІІ ст. так і у осіб з ГХ ІІІ ст. при усіх варіантах гена ЕТ–1 рівень ЕТ–1 в плазмі крові достовірно вище, ніж в осіб без серцево–судинної патології*.* Досліджено, що при будь–якому варіанті перебігу ГХ носійство алелі Asn асоціюється з найвищою плазмовою концентрацією пептиду.При носійстві генотипу Lys/Lys рівень ЕТ–1 вірогідно найвищий у чоловіків з ГХ ІІІ ст., однак, у носіїв алелі Asn різниці у плазмовій концентрації пептиду між пацієнтами з ГХ різної стадії не знайдено.

Отримані дані подібні до результатів Е. М. Березикової (Росія), де володарі генотипу Asn/Asn мали вірогідно вищий рівень ЕТ–1, ніж гомозиготи Lys, проте різниці між генотипами Lys/Asn та Asn/Asn, Lys/Asn та Lys/Lys не була встановлена [6].У мешканців Владикавказу (Росія) носійство алелі Asn асоціюється з вищим рівнем ЕТ–1 в плазмі крові, ніж у пацієнтів з генотипом Lys/Lys [91].У вагітних жінок Австралії генотип Asn/Asn призводить до достовірно найвищої плазмової концентрації ЕТ–1 (5,8 пмоль/мл) в порівнянні з гетерозиготним варіантом Lys/Asn (3,1 пмоль/мл) та нормальним гомозиготним генотипом Lys/Lys – 3,6 пмоль/мл [102]. С. Tanaka et. al. показав протилежні дані– особи з ЕГ, що мають генотип Asn/Asn, мають тенденцію до збільшення рівня ЕТ–1 в плазмі крові, в порівнянні з хворими з генотипом Lys/Lys, проте достовірної різниці не виявлено [185].

Встановлено, що плазмова концентрація ЕТ–1 у чоловіків з ГХ при різному ІМТ не відрізняється, що дає перевагу даному пептиду, на відміну від інших, при наявності ожиріння. Подібні результати отримані в роботі В. В. Багрій при обстеженні жінок з ГХ І та ІІ стадій та у Г. В. Вільчинського при обстеженні жінок з ГХ ІІІ ст. (в анамнезі МІ та ІМ) [4, 14]. У роботі Е. Б. Петрової (Білорусь) показано, що у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та вісцеральним ожирінням рівень ЕТ-1 виявився вірогідно вищим, ніж при даному захворюванні та без ожиріння (0,717 ± 0,027) нг/мл і (0,496 ± 0,036) нг/мл, відповідно) [62]. У польському дослідженні рівень ЕТ–1 у осіб з ГХ та ожирінням був вірогідно вищим, ніж при ГХ і без ожиріння. Знайдена позитивна кореляція між плазмовою концентрацією ЕТ–1 та ІМТ [135]. Зниження маси тіла достовірно зменшувало рівень ЕТ–1 в плазмі крові [133].

Наступним кроком став розрахунок межових рівнів ЕТ–1 в плазмі крові для осіб з ГХ для уточнення стадії перебігу захворювання та орієнтовного визначення носійства варіантів гена ЕТ-1. Ці показники можна використовувати для скринінгової діагностики, і відбору пацієнтів для подальшого, більш глибокого обстеження, а також проведення заходів вторинної профілактики (див. розділ 4).

Визначення плазмової концентрації СНП – прямого антагоніста ЕТ–1 у осіб з ГХ ІІ та ІІІ ст. показало, що рівень судинного НУП вірогідно вищий у осіб з ГХ різної стадії в порівнянні з особами без серцево–судинної патології, однак різниці між пацієнтами з ГХ не виявлено. Подібні результати отримані на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова у роботі В. В. Багрій при дослідженні жінок з ГХ І ст. та ГХ ІІ ст. та С. О. Степанця при обстеженні чоловіків з ГХ І ст. та ГХ ІІ ст., де рівень пептиду вірогідно вищий, ніж в групі контролю, а найвища плазмова концентрація встановлена в осіб жіночої та чоловічої статі з ГХ ІІ ст. [4, 79]. Схожі дані виявлені в роботі О. О. Сакович при дослідженні жінок з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. та Г. В. Вільчинського та ін., у жінок з ГХ ІІ ст. та з ГХ з перенесеним ІМ та МІ [14, 73]. С. Н. Полівода та співавт. (м. Запоріжжя, Україна) та І. П. Варавка (м. Донецьк, Україна) отримали подібні результати – у пацієнтів з ГХ рівень СНП вірогідно вищий, ніж в групі контролю [11, 66]. У роботі A. Alqasim (Саудівська Аравія)показані протилежні дані – у осіб різної статі з ізольованою систолічною гіпертензією рівень СНП вірогідно нижчий ніж в групі контролю. Порівнюючи пацієнтів з ЕГ та ізольованою систолічною гіпертензією плазмова концентрація виявились достовірно нижчою в групі останніх. Проте, немає різниці між пацієнтами з ГХ та контрольною групою[99]. Відмічене підвищення плазмової концентрації СНП у італійських пацієнтів з ХСН в порівнянні з пацієнтами групи контролю [124]. У ще одному дослідженні показано, що у пацієнтів зі зниженою та збереженою ФВ рівень СНП в плазмі крові вірогідно вищий, ніж в групі контролю. Відмічена кореляція СНП з ФВ ЛШ та КДР ЛШ [125].

Згідно отриманих даних, у пацієнтів з ГХ різної стадії – носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn гена ЕТ–1 рівні СНП в плазмі крові були вищими, ніж у осіб групи контролю – носіїв аналогічних варіантів гена ЕТ–1. Як у чоловіків з ГХ ІІ ст. так і у осіб з ГХ ІІІ ст. носійство алелі Asn асоціюється з більшим рівнем СНП, проте плазмова концентрація СНП між групами з ГХ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не відрізнялась. Різниці у плазмовій концентрації СНП, як і ЕТ–1 при різному ступені АГ не встановлено. Подібних досліджень в українській та зарубіжній літературі не знайдено.

Існує велика кількість робіт, які свідчать, що рівень МНП зменшується у осіб з ожирінням, тому цікавим стало визначення плазмової концентрації СНП у чоловіків з різним ІМТ. Досліджено, що плазмова концентрація СНП не відрізняється у пацієнтів при наявності або відсутності ожиріння. На жаль, таких робіт дуже мало, проте, на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 В. В. Багрій показала,що рівень СНП у жінок з ГХ І та ІІ ст. в пацієнтів з та без ожиріння не відрізнявся [4]. Подібні результати отримані в дослідженні Г. В. Вільчинського при обстеженні жінок з ГХ, що перенесли МІ або ІМ [15]. Проте, в роботі S. Del Ry та співавт. показано, що рівень СНП в плазмі крові пацієнтів з ожирінням вірогідно нижчі, ніж у осіб з нормальною масою тіла [126].

Наступним кроком стало визначення співвідношення СНП/ЕТ–1 у осіб з ГХ різної стадії при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Так, вперше встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. показник СНП/ЕТ–1 вірогідно нижчий, ніж в групі контролю, що вказує на дисбаланс вазодилятатора та вазоконстриктора при розвитку ГХ. Однак, між пацієнтами з ГХ різниці в коефіцієнті СНП/ЕТ–1 не виявлено. Носійство поліморфного варіанту гена ЕТ–1 не асоціюється зі змінами даного показника.

У пацієнтів з ГХ різної стадії при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 проатерогенні показники ліпідограми вірогідно вищі, а антиатерогенний ХСЛВЩ нижчий ніж в групі контролю. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. при носійстві генотипу Lys/Lys рівні ТГ, ХСЛНЩ, ХСЛДНЩ вищі ніж в осіб з ГХ ІІ ст., а при носійстві алелі Asn вірогідно вищі проатерогенні показники ліпідограми, а ХСЛВЩ вищий, ніж у чоловіків з ГХ ІІ ст. Цікавим є той факт, що володарі алелі Asn мають вищі проатерогенні показники ліпідограми (ТГ, ХСЛНЩ, ХСЛДНЩ) та нижчий рівень антиатерогенного показника (ХСЛВЩ), ніж носії генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1. Таких даних в літературі майже немає. Проте, отримані результати дещо суперечать літературним. Так, в японській популяції різниці у рівні ХС, ТГ, ХСЛПНЩ в носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 різниці не виявлено [147].

Аналіз дерматогліфічних малюнків на пальцях ПК та ЛК у осіб з ГХ різної стадії показав, що домінує малюнок ульнарна петля, як і у пацієнтів контрольної групи. Слід відмітити, що у чоловіків з ГХ ІІІ ст. ульнарна петля на пальцях обох кистей зустрічається частіше, ніж в осіб без серцево–судинної патології.У чоловіків з ГХ ІІІ ст. на ПК достовірно частіше зустрічається малюнок дуга, а на ЛК – дуга та радіальна петля, в порівнянні з групою контролю. Протилежні дані отримані у дослідженні івано–франківської популяції, де показано, що у чоловіків з АГ домінує завиток на І та ІІ пальцях ПК [25]. У Харкові в чоловіків з ГХ достовірно частіше зустрічаються складні типи малюнків на ІІІ та IV пальцях ЛК, а на IV та V пальцях ПК – дуги, в порівнянні з контрольною групою [90]. У представників різної статі, населення Індії, що мають ГХ, на І і ІV пальцях ПК вірогідно частіше зустрічались завитки, дуги і петлі, ніж у практично здорових осіб [123]. У ще одному дослідженні індійської популяції чоловічої і жіночої статі показано, що немає різниці у частоті виявлення завитків та ульнарних петель між практично здоровими особами та пацієнтами з ГХ. Проте, у пацієнтів з ЕГ частота радіальних петель достовірна нижча, а частота дуг достовірно вища ніж у осіб групи контролю [155]. В Нігерії було продемонстровано, що відсоток частоти завитків в чоловічій і жіночій групі з ЕГ був вище, ніж у практично здорових представників, а завитки на І пальці ПК були асоційовані з ГХ у чоловіків і жінок (100 % і 80,77 %, відповідно) [166].

Наступним кроком стало визначення особливостей ГР, ЗГР, СГР у чоловіків з ГХ при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ ІІ та ІІІ ст. між носіями різних варіантів гена ЕТ–1 ГР на пальцях обох кистей, окрім першого пальця ЛК не відрізняється. На першому пальці ЛК у осіб з ГХ ІІ ст. ГР достовірно вище у носіїв алелі Asn, ніж у осіб з генотипом Lys/Lys гена ЕТ–1.

ЗГР між ПК та ЛК у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не відрізняється, проте у осіб з ГХ ІІІ ст. – носіїв алелі Asn ЗГР на ПК виявився достовірно вище, ніж на ЛК. Вірогідної різниці у ЗГР в осіб контрольної групи, пацієнтів з ГХ різної стадії при носійстві різних варіантів гена ЕТ–1 не виявлено. У пацієнтів з ГХ ІІ ст. рівень ЗГР на ПК та ЛК при носійстві всіх варіантів гена ЕТ–1 виявився найнижчим в порівнянні з іншими групами дослідження.

У чоловіків з ГХ ІІ ст. СГР достовірно найнижчий в порівнянні з пацієнтами з ГХ ІІІ ст. та особами групи контролю. Bulagouda та співавт. (Індія) показав, що у чоловіків з ГХ рівень СГР вірогідно нижчий, ніж в групі контролю, що відповідає отриманим даним [114]. У роботах A. A. Lahiri та співавт. (Індія) і Kachhave та співавт. (Індія) показані протилежні результати – СГР у пацієнтів з ГХ вірогідно вищий ніж в групі контролю [149, 155]. Порівнюючи СГР серед усіх груп дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена ЕТ–1, СГР найменший у чоловіків з ГХ ІІ ст. Різниці у СГР між носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn в середині кожної групи не виявлено. Схожих робіт на теренах України та країн світу не проводили.

Вперше, для скринінгової діагностики носійства певного варіанту гена ЕТ–1 у осіб чоловічої статі, що мають ГХ, були розроблені формули, що враховують малюнки на певних пальцях ПК та ЛК. Окрім того були розроблені 2 патенти на винаходи «Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40–60 років» та «Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків мешканців Подільського регіону 40–60 років». Формули включають в себе такі показники – вік, паління, вагу, зріст, ІМТ, наявність обтяженої спадковості по ГХ та дерматогліфічні малюнки з певних пальців в залежності від формули, яку використовує лікар. Формули прогнозу розвитку ГХ та ХСН на її тлі є високочутливими та специфічними, що дає змогу їх використовувати при масових скринінгових обстеженнях людей, для відбору тих осіб, що потребують первинної або вторинної профілактики щодо розвитку вищевказаних захворювань (див. розділ 4).

Останнім етапом дослідження стало визначення структурно–функціональних змін міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків групи контролю та у пацієнтів з ГХ різної стадії при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1.

Так, встановлено, що усі показники внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків без ССЗ знаходяться в межах норми. Проте, носійство алелі Asn асоціюється з вищими показниками ДАТ, ЧСС та ЗПСО в порівнянні з володарями генотипу Lys/Lys, що може вказувати на розвиток ГХ в майбутньому та потребує первинної профілактики.

Досліджено, що носійство алелі Asn в кожній групі пацієнтів з ГХ асоціюється з більш вираженими змінами міокарда та системної гемодинаміки ніж гомозиготи по алелі Asn. Аналіз показників гемодинаміки у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. та різною ФВ при різних варіантах гена ЕТ–1 показав виражені структурно–функціональні зміни серця при ФВ < 45 %, особливо при носійстві алелі Asn.

Аналіз геометричних змін ЛШ у пацієнтів з ГХ ІІ ст. показав, що при носійстві як генотипу Lys/Lys так і алелі Asn гена ЕТ–1 найчастіше зустрічається ПГЛШ та КГЛШ, а у чоловіків з ГХ ІІІ ст. - ВГЛШ та ЕГЛШ. Тобто, носійство поліморфного варіанту гена ЕТ–1 не асоціюється з варіантом ремоделювання ЛШ. В роботі M. G. Castro та співавт. (Іспанія) показано, що генотип Asn/Asn гена ЕТ–1 асоціюється з розвитком ГЛШ [118].

У чоловіків з ГХ ІІ ст. частіше виявляється нормальний тип ТМК, а у осіб з ГХ ІІІ ст. – псевдонормальний тип ТМК, при усіх варіантах гена ЕТ–1.

У осіб з ГХ ІІ ст. присутність ДД зумовлює підвищення рівня ЕТ–1 в плазмі крові. У чоловіків з ГХ ІІІ ст. плазмова концентрація ЕТ-1 ФВ < 45 %, достовірно вища, ніж при ізольованій ДД, при чому найвища концентрація пептиду була у носіїв алелі Asn.

У чоловіків з ГХ різної стадії при ВГЛШ та ЕГЛШ рівень ЕТ–1 в плазмі крові був вірогідно вищий, ніж при ПГЛШ та КГЛШ, проте немає різниці у рівні пептиду при різній ФВ у пацієнтів з ХСН ІІ А ст. Подібні результати отримані в роботі О. О. Сакович при дослідженні жінок з ГХ ІІ ст. та ГХ ІІІ ст. [73]. У роботі В. В. Багрій показані протилежні дані – у жінок з ГХ ІІ ст. рівень ЕТ-1 при вираженій та помірній ГЛШ не відрізняється [4]. Г. В. Вільчинський показав, що у жінок з ГХ ІІ ст. плазмова концентрація ЕТ–1 при ВГЛШ вірогідно вища, ніж при ПГЛШ, проте у жінок з ГХ ІІІ ст. такої різниці не виявлено [15].

У чоловіків з ГХ ІІІ ст. при різній ФВ ЛШ найбільша плазмова концентрація СНП та СНП/ЕТ–1 спостерігається у носіїв алелі Asn, що може вказувати на компенсаторну реакцію ендотелію на стійкий вазоспазм. Різниці у рівнях СНП та СНП/ЕТ–1 між особами з ФВ > 45 % та ФВ < 45 % при носійстві поліморфних варіантів гена ЕТ–1 не встановлено.

Досліджено, що у осіб чоловічої статі з ГХ ІІ та ІІІ ст. показник СНП та СНП/ЕТ–1 в плазмі крові як і ЕТ–1 вищі при ЕГЛШ та ВГЛШ, ніж при КГЛШ та ПГЛШ, при чому найбільші рівні СНП, на відміну від СНП/ЕТ–1, виявлені у чоловіків з ГХ ІІІ ст. Плазмова концентрація СНП та коефіцієнт СНП/ЕТ–1, як і ЕТ–1 у чоловіків з ФВ > 45 % та ФВ < 45 % не різняться. Подібні результати отримані у жінок, мешканок Вінницької області з ГХ ІІ та ІІІ ст. (що мають ХСН ІІ А ст.) [73]. У осіб жіночої статі, мешканок Вінницької області з ІМ на тлі ГХ та з ГХ ІІ ст. плазмова концентрація СНП при ВГЛШ достовірно більша ніж при ПГЛШ, проте при МІ на фоні ГХ цей показник не відрізнявся У роботі В. В. Багрій продемонстровано, що рівень СНП у жінок з ГХ ІІ ст. при ВГЛШ вірогідно вище, ніж при ПГЛШ, проте у показнику СНП/ЕТ–1 такої різниці не встановлено.

У чоловіків з ГХ ІІІ ст. та ФВ < 45 % плазмова концентрація СНП виявилась найвищою в порівнянні з пацієнтами, що мають ХСН ІІ А ст. та ізольовану ДД та чоловіками з ГХ ІІ ст. Схожі дані отримані у Сакович О.О., при дослідженні жінок з ГХ ІІ та ІІІ ст. [73], однак, в роботі Г. В. Вільчинського у жінок з МІ та ІМ такої відмінності не встановлено [15].

Отже, у осіб без ССЗ та у пацієнтів з ГХ ІІ ст. та з ГХ ІІІ ст. зустрічається переважно генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ–1. Носійство алелі Asn асоціюється з 3 ступенем АГ.

Встановлено, що у пацієнтів з ГХ різної стадії рівень ЕТ–1 в плазмі крові вірогідно вище, ніж в групі контролю, при чому найвищий він в пацієнтів, що мають ХСН ІІ А ст. Плазмова концентрація СНП виявилась вірогідно вище у чоловіків з ГХ ІІ та ІІІ ст. ніж в групі контролю, проте між пацієнтами з ГХ різниці не виявлено.

У чоловіків з ГХ – володарів алелі Asn плазмова концентрація ЕТ–1 та його фізіологічного антагоніста – СНП були вищими ніж при генотипі Lys/Lys, що говорить про можливу захисну роль алелі Lys. Слід відмітити, що рівень ЕТ–1 та СНП не змінюється у пацієнтів при наявності ожиріння, що надає їм перевагу над іншими пептидами при обстеженні осіб з різним ІМТ.

Для прогнозу виникнення ГХ та ХСН на її тлі були розроблені формули що враховують фактори, що модифікуються та не модифікуються та дерматогліфічні малюнки пальців обох кистей. Окрім того, визначені межові рівні ЕТ–1 в плазмі крові для скринінгової діагностики вірогідного носійства певного поліморфного варіанту гена ЕТ–1, для відбору тих пацієнтів, які потребуватимуть більш детального обстеження для встановлення стадії ГХ. Для визначення можливого носійства поліморфного варіанту гена ЕТ–1 серед великих контингентів людей були розроблені моделі, що враховують малюнки на окремих пальцях обох кистей, та які потребуватимуть первинної чи вторинної профілактики розвитку ускладнень ГХ.

У чоловіків з ГХ різної стадії при носійстві алелі Asn спостерігається більш виражені структурно–функціональні зміни міокарда, ніж при генотипі Lys/Lys гена ЕТ–1. Визначено, що у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. при ФВ > 45 % та ФВ < 45 % рівень як ЕТ–1 так і СНП вірогідно вищий при носійстві алелі Asn. У чоловіків з ГХ ІІ ст. при будь–якому генотипі гена ЕТ–1 вірогідно частіше зустрічається КГЛШ та ПГЛШ, а у осіб з ГХ ІІІ ст. – ЕГЛШ та ВГЛШ. Останній тип ремоделювання ЛШ асоціюється з більш високим рівнем ЕТ–1, СНП та СНП/ЕТ–1 в плазмі крові та є факторами ризику щодо зниження ФВ ЛШ та раптової серцевої смерті. ДД у чоловіків з ГХ ІІ ст. та ФВ < 45 % у осіб з ГХ ІІІ ст. зумовлює значне підвищення концентрації ЕТ–1 в плазмі крові, а рівень СНП вірогідно найвищий при ГХ ІІІ ст. з ФВ < 45 % , проте між пацієнтами з ГХ ІІ ст. рівень судинного НУП, на відміну від ЕТ–1 не відрізняється.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної задачі сучасної кардіології – подальше з’ясування ролі спадкових факторів в діагностиці та прогнозуванні перебігу ГХ. Зокрема, серед останніх маловивченим є можливий вплив носійства поліморфних варіантів гена ЕТ–1 (Lys198Asn) на плазмовий рівень відомого вазоконстриктора – ЕТ–1 та його фізіологічного антагоніста – С–натрійуретичного пептиду. Не з’ясованими залишаються асоціації між носійством окремих варіантів генів ЕТ–1 (Lys198Asn) та АТ1–Р (А1166С), з якими пов’язують схильність до виникнення ГХ та ХСН.

1. У чоловіків без ССЗ віком 40–60 років, мешканців Подільського регіону України домінує генотип Lys/Lys (65,82 %) та алель Lys (79,75 %) гена ЕТ–1. У носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) вірогідно частіше виявляється благоприємний у відношенні розвитку ГХ та ХСН генотип АА гена АТ1–Р, проте, у носіїв генотипу Lys/Lys, різниці між частотою носійства генотипу АА та алелю С гена АТ1–Р немає. Носійство алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) визначає вищий плазмовий рівень ЕТ–1 (2,53 ± 0,12) фмоль/мл фмоль/мл) та СНП (2,98 ± 0,08) пмоль/мл), ніж при генотипі Lys/Lys гена ЕТ–1 (1,41 ± 0,05) фмоль/мл) та (2,02 ± 0,29) пмоль/мл), відповідно).
2. У чоловіків з ГХ ІІ ст. переважає носійство генотипу Lys/Lys (56,45 %) та алель Lys (73,39 %) гена ЕТ–1. Відмінності між частотою генотипу АА та алелю С гена АТ1–Р у осіб з поліморфними варіантами гена ЕТ–1 не встановлено. При ГХ ІІ ст. рівень ЕТ–1 та СНП в плазмі крові достовірно вище, а коефіцієнт СНП/ЕТ–1 нижче (0,40 ± 0,003) ум.од. та (0,42 ± 0,004) ум. од., відповідно), ніж в групі контролю (1,49 ± 0,04) ум.од. та (1,22 ± 0,05) ум. од., відповідно). У носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) рівень ЕТ–1 та СНП в плазмі крові вірогідно вищий, ніж у гомозигот Lys/Lys гена ЕТ–1 (р<0,0001).
3. У пацієнтів з ГХ ІІІ ст., як і в групі контролю та у чоловіків з ГХ ІІ ст., превалює генотип Lys/Lys (66,66 %) та алель Lys (80,00 %) гена ЕТ–1. Відмінності між частотою генотипу АА та алелю С гена АТ1–Р у осіб з поліморфними варіантами гена ЕТ–1 не виявлено. У чоловіків з ГХ ІІІ ст., незалежно від носійства варіанту гена ЕТ–1 рівень ЕТ–1 та СНП в плазмі крові достовірно вище, а коефіцієнт СНП/ЕТ–1 нижче ніж в групі контролю (р<0,0001). У носіїв алелі Asn гена ЕТ–1 (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) плазмова концентрація ЕТ–1 та СНП достовірно вища, ніж у гомозигот Lys/Lys (р<0,0001).
4. Носійство алелі Asn гена ЕТ–1 (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) у чоловіків з ГХ як ІІ так і ІІІ стадій асоціюється з 3 ступенем АГ та більш вираженими негативними структурно–функціональними змінами міокарду, ніж у гомозигот Lys/Lys. Наявність ДД ЛШ у чоловіків з ГХ ІІ ст. фіксується при підвищенні плазмової концентрації ЕТ–1 та СНП; ФВ < 45 % у пацієнтів з ГХ ІІІ ст. – лише при підвищенні плазмової концентрації ЕТ–1. У носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn), які увійшли як до контрольної так і до основних груп дослідження – рівні проатерогенних фракцій ліпідів вірогідно вищі (ХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХЛПДНЩ), а рівень антиатерогенного ХСЛВЩ нижче, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys гена ЕТ–1.
5. Розроблені моделі, що дають можливість на основі дерматогліфічних малюнків віднести чоловіків без серцево–судинної патології до носіїв генотипу Lys/Lys з чутливістю 94,2 %, носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) – 82,2 %, осіб з ГХ ІІ ст. до носіїв генотипу Lys/Lys з чутливістю 80,0 %, носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) – 85,5 %.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для вторинної профілактики ГХ у чоловіків 40–60 років рекомендується виявлення носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) гена ЕТ–1 (Lys198Asn), адже її носійство асоціюється з високим рівнем в плазмі крові потужного вазоконстриктора ЕТ–1, що супроводжується розвитком АГ третього ступеня, підвищенням показників проатерогенних фракцій у ліпідному спектрі крові, а також більш вираженими негативними змінами параметрів внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки.
2. Рекомендуються межові рівні ЕТ–1 в плазмі крові, які можна використовувати для орієнтовної діагностики носійства відповідного варіанту гена ЕТ–1 у чоловіків на фоні лікувальних заходів:

– у чоловіків без серцево–судинної патології концентрація ЕТ–1 ≥1,90 фмоль/мл в плазмі крові дає можливість визначити носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) гена ЕТ–1 (чутливість – 81,70 %, специфічність – 74,05 %);

– плазмова концентрація ЕТ–1 ≥12,75 фмоль/мл дозволяє діагностувати носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІ ст. (чутливість – 82,77 %, специфічність – 84,29 %).

– рівень ЕТ–1 ≥13,38 фмоль/мл дає змогу виявити носіїв алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) гена ЕТ–1 у чоловіків з ГХ ІІІ ст. (що ускладнена ХСН ІІ А ст.) (чутливість - 95,08 %, специфічність - 88,39 %).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абрагамович О. О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 81–­87.
2. Айсаева Х. М. Дерматоглифические особенности у больных гипертонической болезнью с осложненным и неосложненным течением / Х. М. Айсаева, С. Ш. Ахмедханов // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 8. – С. 50.
3. Амосова Е. Н.  Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Серия "В помощь практическому врачу". – Киев: 2010. Вып. 2. – 8 с.
4. Багрій В. В. Неускладнена гіпертонічна хвороба у жінок, клініко – діагностичне значення поліморфізму гена ППАР–γ та плазмової концентрації судинорухових пептидів: Автореф. дис. .... канд. мед. наук : 14.01.11 / В. В. Багрій. – Івано–Франківськ, 2015. – 20 с.
5. Беленков Ю. Н. Клинико–гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета–адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, А. А. Скворцов // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 11–22.
6. Березикова Е. Н. Клинико–генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: Автореф. дис. .... докт. мед. наук : [14.01.05](http://famous-scientists.ru/list/sp-14.01.05) / Е. Н. Березикова. – Томск, 2014. – 49 с.
7. Бланар О. Л. Поліморфізм гена АТ1Р та судинорухова функція ендотелію у хворих на хронічну серцеву недостатність, яка ускладнила перебіг гіпертонічної хвороби / О. Л. Бланар, В. М. Жебель // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина. – 2009. – № 35. – С. 39–43.
8. Богатирьова Р. В. Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Р. В. Богатирьова, В. М. Коваленко (ред.). – Київ, МОРІОН, 2012. – 120 с.
9. Болховитина О. А. Значение эндотелина–1 в генезе патологических процессов при хронической сердечной недостаточности у пожилых больных / О. А.   Болховитина, Т. В.   Павлова, В. И. Поляков // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 12–15.
10. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4. – С. 3–11.
11. Варавка І. П. Роль натрійуретичних пептидів у ремоделюванні серця та судин у хворих на гіперонічну хворобу: автореф. дис на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.11 / І. П. Варавка. – Донецьк, 2009. – 19 с.
12. Ватутин Н. Т. Эндотелины и сердечно–сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. Л. Демидова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 101–106.
13. Визир В. А. Взаимосвязь между активностью эндотелина–1 плазмы крови и состоянием мозгового кровотока у больных с артериальной гипертензией*,* сочетающейся со стенотическими поражениями брахиоцефальных артерій / В. А. Визир, А. Е. Березин, Е. И. Попленкин // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №2. – С. 14–17.
14. Вільчинський Г. В. Плазмові концентрації С–натрійуретичного пептиду та ендотеліну–1 у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу різної стадії / Г. В. Вільчинський, С. В. Франчук, В. М. Жебель // Вісник проблем біології та медицини. – 2012. – №1(91). – С. 100–103.
15. Вільчинський Г. В. Поліморфізм гена пероксисом проліфератор–активуючих рецепторів–γ у жінок з гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.11 / Г. В. Вільчинський, Київ, 2013. – 19 с.
16. Воронков Л. Г. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 114–121.
17. Гладкова Т. Д. Элементы кожного рельефа пальцев и ладоней в группах родственников / Т. Д. Гладкова. – М. : Наука, 1964. – 11 с.
18. Гладкова Т. Д. Явление симметрии и асимметрии у человека в свете изучения дерматоглифики // Вопр. антропологии. – Вып. 10. – М. : Медицина, 2002. – 64 с.
19. Гозмаков О. А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы эндоваскулярных патологий / О. А. Гозмаков // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 32–39.
20. Голяченко О. М. Демографічні про­цеси в Україні в роки незалежності / О. М. Голяченко, А. О. Голяченко // Вісник науко­вих досліджень (Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського). – 2011. – № 4. – С. 38–41.
21. Горбась І. М. Оцінка ефективності «Програми про­філактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, І. П. Смирнова, О. О. Кваша [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6 (14). – С. 51–82.
22. Гусева И. С. Вопросы о наследовании гребневого счета / И. С. Гусева // Вопросы антропологии. – 1973. – № 45. – С. 67–76.
23. Гусева И. С. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакторной патологии / И. С. Гусева, Т. Т. Сорокина // Вопросы антропологии. – 1998. – Вып. 89. – С. 99–111.
24. Гусева И. С. Фрагменты по изучению генетики папиллярного узора пальцев / И. С. Гусева // Вопросы антропологии. – 1966. – Вып. 24. – С. 21–37.
25. Дзвіняцька О. Ф. Клініко–діагностичні маркери формування та перебігу артеріальної гіпертензії: Автореф. дис. .... канд. мед. Наук : 14.01.02 / О. Ф. Дзвіняцька. – Івано–Франківськ, 2000. – 16 с.
26. Дзяк Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин–ангиотензиновой системы у больных c гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // УКЖ. – 2008. – № 4. – С. 34–39.
27. Дзяк Г. В. Лечение больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: опыт использования хомвиотензина / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, М. А. Альхамс // Ліки України. –­ 2008. – № 1. ­– С. 47–­50.
28. Долженко М. Н. Эндотелиальная дисфункция: что нового? / Долженко М. Н. // Здоров’я України. – 2005. – № 18. – С. 12–13.
29. Дорогой А. П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? / А. П. Дорогой // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3 (17). – С. 29–56.
30. Дядык А. И. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, А. С. Воробьева // Ліки України. – 2008. – № 5 (121). – С. 40–42.
31. Жарінов О. Й. Тридцять років використання β–адреноблокаторів для лікування хронічної серцевої недостатності: чи поставлені крапки над “і”? / О. Й. Жарінов // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 4. – С. 15–24.
32. Жебель В. М. Генотип рецептора до ангіотензину II 1–го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної стадії / В. М. Жебель, О. Л. Старжинська, Ю. О. Гефтер [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – №1. – С. 24–29.
33. Жебель В. М. Ефективність прогнозування ішемічної хвороби серця за допомогою розробленої таблиці комбінацій дерматогліфічних малюнків пальців рук / В. М. Жебель, О. А. Ковальська // Журнал Вісник Вінницького держ. мед. ун–ту. – 2003. – Т. 7. – №1/1. – С. 137–138.
34. Зарубина Е. Г. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно–сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха / Е. Г. Зарубина, Е. В. Асеева // Фундаментальные исследования. – 2013. – №11. – С. 51–55.
35. Кайдашев И. П. Молекулярно – биологические аспекты гипертонической болезни: роль полиморфизма белков ренин–ангиотензиновой системы и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксидом / И. П. Кайдашев, В. М. Ждан, М. С. Расин [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Додаток 1.
36. [Кайдашев И. П.](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%9A%D0%B0%D0%B9%D0%B4%D0%B0%D1%88%D0%B5%D0%B2%20%D0%98$) Полиморфизм рецептора ангиотензина II 1–го типа у больных эссенциальной гипертензией в украинской популяции / И. П. Кайдашев, М. С. Расин, Л. Г. Савченко [и др.] // [Цитология и генетика](http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=TJ=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A6%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B5%D0%BD%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0). – 2005. – № 5. – С. 51–55.
37. Камышников В. С. Клинико–биохимическая лабораторная діагностика / Камышников В. С. – М. : Интерпрессервис, 2003. – 463 с.
38. Карсанов Н. В. Эндотелиальная дисфункция, редокс–потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности  с мерцательной аритмией и без нее /Н. В. Карсанов, Г. В. Сукоян, И. К. Кавадзе [и др.] // [Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 28–32.](http://medi.ru/doc/66.htm)
39. Князькова И. И. Функция эндотелия: фокус на оксид азота / И. И. Князькова, А. Н. Биловол // Здоров’я України – 2012. – № 7. – С. 50–51.
40. Коваленко В. М. Роль емоційного стресу у виникненні артеріальної гіпертензії: факти і невирішені питання / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Наука і практика. – 2014. – № 1(2). – С. 116–128.
41. Коваленко В. М., Корнацький В. М. та співавт. Ди­наміка стану здоров’я народу України та регіональні особливості / Аналітично–статистичний посібник. Київ, 2012 р. – 211 с.
42. Коваленко В. М., Корнацький В. М. та співавт. Медико–соціальні аспекти хвороб системи крово­обігу / Аналітично–статистичний посібник. Київ. – 2010 р. – 144 с.
43. Коваленко В. М. Особливості структурно–функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, Є. Ю. Тітов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 5. – С. 44 – 49.
44. Коваленко В. Н. Эхокардиография в кардиологии / В. Н. Коваленко, С. И. Деяк, Т. В. Гетьман / Руководство по кардиологии // под ред. В.Н. Коваленко. – К. : Морион, 2008. – С. 330–364.
45. Костина Н. Л. Возможности коррекции показателей липидного спектра крови и эндотелиальной дисфункции у больных ИБС в сочетании с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на фоне комплексной терапии омакором [Электронный ресурс] / Н. Л.  Костина, В. П.  Михин, М. А.  Чернятина [и др.]  // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. Режим доступа к журн.: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5150
46. Кравченко О. І. Метаболічні особливості гемодинамічних порушень при гіпертонічній хворобі у робочих машинобудування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н. : 14.01.11 / О. І. Кравченко. – Харків, 2004. – 20 с.
47. Краснова О. А. Взаимосвязь гена ангиотензиногена М235Т с клинико–функциональными показателями и 5–летним прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью / О. А. Краснова, С. Г. Иванов, М. Ю. Ситникова // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 3 (59). – С. 153–156.
48. Кузьминова Н. В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н. В. Кузьминова, В. К. Сєркова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – №2. – С. 21–27.
49. Кузьмінова Н. В. Гемодинамічні, судинні і нейрогуморальні механізми ремоделювання міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу та можливості їх медикаментозної корекції: Автореф. дис. .... докт. мед. наук : 14.01.11 / Н. В. Кузьмінова – Харків, 2009. – 44 с.
50. Кулішов С. К. Застосування дерматогліфіки для діагностики ішемічної хвороби серця / С. К. Кулішов, І. П. Кудря, В. С. Буцький [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – №2 (3). – С. 157–159.
51. Лапшина Л. А. Эндотелиальная дисфункция при начальных стадиях артериальной гипертензии и способы ее немедикаментозной коррекции / Л. А. Лапшина, В. И. Молодан, О. С. Шевченко [и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 39–42.
52. Лизогуб В. Г. Ишемическая болезнь сердца / В. Г. Лизогуб, Н. В. Кузько. – К. : Здоров’я, 2007. – С. 7–14.
53. Лутай М. И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М. И. Лутай, И. П. Голикова, В. А. Слободской // Украинский кардиол. журн. – 2007. – № 5. – С. 37–47.
54. Магдалиц Т. И. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности и влияние на нее ингибиторов ренин–ангиотензиновой системы / Т. И. Магдалиц // [Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина»](http://cyberleninka.ru/journal/n/vestnik-harkovskogo-natsionalnogo-universiteta-imeni-v-n-karazina-seriya-meditsina). – 2005. – №10 (658). – С. 5–10.
55. Медико–демографічна ситуація та основні показни­ки медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», Київ, 2013 р. – 190 с.
56. Минушкина Л. О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гепертонии / Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 68–76.
57. Мордовин В. Ф. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией / В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, С. Е. Соколов [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 31–33.
58. Наказ МОЗ України № 384 від 24 05. 2012 року «Про затвердження та впровадження медико– технологічних документів зі стандартизації медич­ної допомоги при артеріальній гіпертензії». – 71 с.
59. Олешко Т. Б. Аналіз зв’язку Lys198Asn поліморфних варіантів гена ендотеліну–1 (EDN–1) з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб різної статі / Т. Б. Олешко, Д. Ю. Свириденко, В. Ю. Гарбузова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – №1 (55). – С. 99–103.
60. Пат. 67486 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу / Жебель В. М, Сакович О. О., Вільчинський Г. В., Сінгх О. О.; Заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – №u201108789; заявл. 12.07.11; опубл. 27.02.12, Бюл. №4
61. Пахомя Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов // Земский врач. – 2014. – № 3–4 (24). – С. 21–24.
62. Петрова Е. Б. Функциональное состояние эндотелия и особенности атеросклеротического поражения коронарніх артерий у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом на фоне висцерального типа ожирения / Е. Б. Петрова, Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко [и др.] // Научно–практические аспекты кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., посвящ. 5–летию 3–й каф. внутренних болезней УО Белорус. гос. мед. ун–т ; под ред. Н. П. Митьковской, Н. Л. Цапаевой. – Минск : АЛЬТИОРА–Живые краски, 2013. – 257–262.
63. Петрова И. Р. Клинические и генетические особенности гипертонической болезни в якутской популяции: Автореф. дис. .... канд. мед. наук : 14.00.06 / И. Р. Петрова. – Москва, 2004. – 45 с.
64. Петровська В. В. Паралелі структурно–функціональних показників міокарда та концентрації у плазмі С–натрійуретичного пептиду й ендотеліну–1 у жінок із неускладненою гіпертонічною хворобою / В. В. Петровська, В. М. Жебель // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 84–87.
65. Погоріла І. В. Нові підходи до формування груп ризику відносно виникнення гіпертонічної хвороби шляхом орієнтовного визначення генотипу рецепторів до ангіотензину ІІ першого типу за допомогою індивідуальних пальцевих візерунків / І. В. Погоріла, В. М. Жебель // [Biomedical and Biosocial Anthropology](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCYQFjAB&url=http%3A%2F%2Flibrary.vsmu.edu.ua%2Findex.php%3Foption%3Dcom_content%26task%3Dview%26id%3D91%26Itemid%3D37&ei=H_FFVePzFsfxUuhh&usg=AFQjCNEqafOJzGKC5DX9kYsNcLzEi1WcZw). – 2006. – № 6. – С. 14–17.
66. Поливода С. Н. Поражение сердца при гипертонической болезни: клиническая и патофизиологическая значимость семейства натрийуретических пептидов / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Р. А. Сычев [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №5. – С. 30–35.
67. Поливода С. Н. Ремоделирование артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью – взгляд сквозь призму молекулярных механизмов [Электронный ресурс] / С. Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. –№ 4(6). Режим доступа к журн.: http://www.mif-ua.com/archive/article/10123
68. Полушкин П. М. Современное состояние и перспективы исследования дерматоглифики в практике медико–психологического обследования студентов и молодежи / П. М. Полушкин, Е. В. Асибай, Е. В. Неровная [и др.] // [Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина](http://cyberleninka.ru/journal/n/visnik-dnipropetrovskogo-universitetu-biologiya-meditsina). – 2012. – № 3–1. – С. 91–97.
69. Рамазанова Л. И. Дерматоглифический анализ больных ИБС среди коренных жителей Ростовской популяции [Электронный ресурс] / Л. И. Рамазанова // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. – 2004. – №1. – С. 101–108.
70. Ратманова А. О. Сердечно–сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) / А. О. Ратаманова // Medicine review. – 2009. – № 1(06) – C. 6–12.
71. Ребров А. П. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертонией **/**  А. П. Ребров, С. В. Лямина, Н. П. Лямина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007.– № 3. – С. 59–65.
72. Сакович О. О. Успадкування поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину ІІ 1–го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області / О. О. Сакович, В. М. Жебель, А. Ф. Гуменюк // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – №4 (13). – С. 44–47.
73. Сакович О. О. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу та рівні натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з гіпертонічною хворобою: неускладненою та ускладненою хронічною серцевою недостатністю: Автореф. дис. .... канд. мед. наук : 14.01.11 / О. О. Сакович. – Київ, 2012. – 20 с.
74. Сапатий А. Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево–судинних захворювань / А. Л. Сапатий, І. Г. Купновицька // Ліки України. – 2008. – №6 (122). – С. 82–86.
75. [Свищенко Е. П.](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%A1%D0%B2%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE%20%D0%95$) Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко; ред.: В. Н. Коваленко. – К. : Либідь, 2002. – 502 c.
76. Сєркова В. К. Рівень ендотеліну–1 в крові хворих на гіпертонічну хворобу та при артеріальній гіпертензії, зумовленій захворюваннями нирок / В. К. Сєркова, Н. М. Горобець // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 1. – С. 8–10.
77. Сидорчук Л. П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п’яти генів / Л. П. Сидорчук // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 13–20.
78. Старжинська О. Л. Клініко–діагностичне значення плазмової концентрації В – натрійуретичного пептиду та поліморфізму генів рецепторів ангіотензину ІІ у хворих на гіпертонічну хворобу: Автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.01.11 / О. Л. Старжинська. – Київ, 2006. – 23 с.
79. Степанець С. О. Плазмові концентрації С–натрійуретичного пептиду та ендотеліну–1 у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу з різними генотипами пироксисом проліфератор–активуючих рецепторів гамма / С. О. Степанець // Вiomedical and biosocial anthropology. – 2013. – №21. – С. 180–184.
80. Сторожаков Г. И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста / Г. И. Сторожаков, Г. С. Верещагина, Н. В. Малышева // Клиническая геронтология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 23–28.
81. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник / В. М. Корнацький, Т. С. Манойленко, А. Г. Кириченко [та ін.] ; під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького ; Національний науковий центр "Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска". − Київ : Коломіцин В. Ю., 2015. – 352 с.
82. Сыволап В. Д. Уровень эндотелина–1 при осложненном течении инфаркта миокарда / В. Д. Сыволап, С. Н. Пивоваров, В. В. Сыволап // Лікарська справа. – 2012. – № 2. – С. 139–140.
83. Тихонова С. А. Полиморфизм генов рецептора ангиотензина ІІ 1–го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни / С. А. Тихонова // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 3. – С. 61–66.
84. Треумова С. І. Клініко–патогенетична роль ендотеліальної дисфункції у розвитку хронічного легеневого серця на фоні хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з гіпертонічною хворобою в осіб літнього віку / С. І. Треумова // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 46–48.
85. Франчук С. В. Плазмові концентрації С–натрійуретичного пептиду та ендотеліну–1 у жінок, які перенесли судинні події на фоні гіпертонічної хвороби, при успадкуванні різних варіантів гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу / С. В. Франчук, О. Л. Старжинська // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №1 (76). – С. 45–49.
86. Франчук С. В. Успадкування гена рецептора ангіотензину II першого типу та плазмові рівні натрійуретичних пептидів у жінок з гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда або мозковий інсульт, роль в прогнозуванні та діагностиці: автореф. дис. …. канд. мед. Наук : 14.00.11 / [С. В. Франчук](http://library.univer.kharkov.ua/OpacUnicode/index.php?url=/auteurs/view/326021/source:default). – Запоріжжя, 2013. – 22 с.
87. Хвороби системи кровообігу як медико – соціальна і суспільно – політична проблема. / під ред. Коваленка В. М., Корнацького В. М, – Київ: 2014. – 280 с.
88. Хромов О. С. Механізми порушень системної гемодинаміки при артеріальній гіпертензії та сучасні підходи до ії профілактики та лікування (огляд літератури) / О. С. Хромов, Л. Б. Доломан, Н. В. Добреля [та ін.] // Ліки. – 2004. – № 5–6. – С. 16–22.
89. Целуйко В. И. Генетические аспекты инфаркта міокарда / В. И. Целуйко, Е. И. Попова // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 47–53.
90. Штандель С. А. Особенности дерматоглифики при гипертонической болезни / С. А. Штандель, С. Н. Коваль, Ю. И. Караченцев [и др.] // Проблеми ендокринної патології : Мед.наук.­практ.журн. ­ – 2005. –­ № 2. ­– С. 46­–55.
91. Щеглова Е. В. Клиническое и прогностическое значение полиморфизма некоторых генов–кандидатов и маркёров эндотелиальной дисфункции у больных, перенёсших острый коронарный синдром: Автореф. дис. .... канд. мед. наук : [14.00.05](http://famous-scientists.ru/list/sp-14.01.05) / Е. В. Щеглова. – Владикавказ, 2008. – 23 с.
92. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико – статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев // СПб: ВМедА. – 2002. – 266 с.
93. Яковлева Н. Ф. Генетические детерминанты развития хронической сердечной недостаточности и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией: Автореф. дис. … канд. мед. наук / Н. Ф. Яковлева. – Новосибирск, 2008. – 23 с.
94. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / Committee for Practice Guidelines To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe // European Heart Journal. – 2013. – Vol.34. – P. 2159–2219.
95. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda / The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.
96. Abhilash P. R. Dermatoglyphics in Patients with Dental Caries: A Study on 1250 Individuals / P. R. Abhilash, R. Divyashree, S. G. Patil [et al.] // The Journal of Contemporary Dental Practice. – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 266–274.
97. Adamkova V. Genetic determination of an endothelial function and the size of the heart sections in juvenile hypertensives / V. Adаmkovа, A. J. Hubасek, H. Pistulkovа [et al.] // J. Appl. Biomed. – 2006. – Vol. 4. – P. 59–65.
98. [Ak](javascript:void(0);) G. The relation between plasma endothelin–1 levels and metabolic control, risk factors, treatment modalities, and diabetic microangiopathy in patients with Type 2 diabetes mellitus / [G. Ak](javascript:void(0);),  [S. Buyukberber](javascript:void(0);), [A. Sevinc](javascript:void(0);) [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2001. – 15. – Р. 150–157.
99. Alqasim A. Lower level of eNOS and C–type natriuretic peptide in patients with isolated systolic hypertension / A. Alqasim // Pak J Physiol. – 2012. – Vol. 8 (1). – Р.7–11.
100. Asai T. Endothelin–1 Gene Variant Associates With Blood Pressure in Obese Japanese Subjects / T. Asai, T. Ohkubo, T. Katsuya [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – Р. 1321–1324.
101. Aziza L. The Relationship Between Endothelin–1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia **/** L. Aziza, M. Sja’bani, S. Mubarika Haryana [et al.] **//** J Indon Med Assoc. – 2011. –Vol. 61. – №6. – P. 237–242.
102. [Barden A. E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barden%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11593097). Association between the endothelin–1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin–1 levels in normal and pre–eclamptic pregnancy / A. E. Barden, C. E. Herbison, L. J. Beilin [et al.] // [J Hypertens.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11593097) –  2001. – Vol. 19 (10). – P. 1775–82.
103. Barletta G. Low–dose C–type natriuretic peptide does not affect cardiac and renal function in Humans / G. Barletta, C. Lazzeri, S. Vecchiarino [et al.] // Hypertension. – 1998. – №31 (3). – Р. 802–808.
104. Barsukov A. E. The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries / A. E. Barsukov, N. A. Makhnov // Vestn. Khir. Im I I Grek. – 2005. – Vol. 164. – P. 102–104.
105. Barаth А. Endothelin–1 gene and endothelial nitric oxidesynthase gene polymorphisms in adolescentswith juvenile and obesity–associatedhypertension / А. Barаth, E. Endreffy, Cs. Bereczki[et al.] //Acta Physiologica Hungarica. – 2007. – Vol. 94 (1–2). – Р. 49–66.
106. Behravan J. Рolymorphism of angiotensin ІІ type 1 receptor gene in essential hypertension in Iranian population / J. Behravan M. Naghibi, M. A. Mazloomi [et al.] // DARU. – 2006. – Vol.14 (2). – P. 82–86.
107. Benetos A. [Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8952600) / A. Benetos, F. Cambien, S. Gautier [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 28(6). P. 1081–1084.
108. Bergers A. Role of nitric oxide during coronary endothelial dysfunction after myocardial infarction / A. Bergers, L. Van Nassauw, J.P. Timmerans [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 13. – P. 60–70.
109. Berliner J. A. The role of oxidized low–density lipoprotein in atherogenesis / J.A. Berline, M. E. Haberland // Curr. Opin. Lipidol. – 2003. – Vol. 4. – P. 373–381.
110. Bhat G. M. Molecular dermatoglyphics: in health and disease – a review / G. M. Bhat, M. A. Mukhdoomi, B. A. Shah [et al.] // Int. J. Res. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2. – P. 31–37.
111. Bohm F. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition / F. Bohm, E. Beltran, J. Pernow // J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 257. – P. 263–271.
112. Bonnardeaux A. Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeynemaiter [et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.
113. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium / G. Born, C. Schwartz – Stuttgart: Schattauer, 2007. – 390 p.
114. Bulagouda R. S. Study of palmar dermatoglyphics in patients with essential hypertension between the age group of 20–50 years / R. S. Bulagouda, P. J. Patil, G. A.Hadimani [et al.] // Int J Med Res Heal Sci. – 2013. – Vol. 2. – Р. 773–9.
115. Cabiati M. Recent advances on natriuretic peptide system: new promising therapeutic targets for the treatment of heart failure / M. Cabiati, S. Del Ry, A. Clerico // Pharmacol Res. – 2013. – Vol. 76. P. 190–198.
116. Cammarata P. R. Characterization and functional expression of the natriuretic peptide system in human lens epithelial cells / P. R. Cammarata, B. Braun, S. D. Dimitrijevich [et al.] // Molecular Vision. – 2010. – № 16. – Р. 630–638.
117. Cargill R. I. C–type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive cardiac failure / R. I. Cargill, C. S. Barr, W. J. Coutie [et al.] // Thorax. – 1994. – Vol. 49. – Р. 1247–1249.
118. Castro M. G. Screening of the endothelin1 gene (EDN1) in a cohort of patients with essential left ventricular hypertrophy / M. G. Castro1, F. Rodrıguez–Pascual, N. Magan–Marchal [et al.] // Annals of Human Genetics. – 2007. - Vol. 71. - Р. 601–610.
119. Chandra S. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case–Control Study / S. Chandra, R. Narang, V. Sreenivas [et.al] // Plos one. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. 1–9.
120. Chapman A. B.   Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy / A. B. Chapman, S.  [Zamudio,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Zamudio%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9374841)  W. [Woodmansee](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Woodmansee%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9374841) [et al.] // Am. J. Physiol. – 2007. – Vol. 273. – P. 777–782.
121. [Cheung B. M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cheung%20BM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8064169).Plasma brain natriuretic peptide and C–type natriuretic peptide in essential hypertension / В. М. [Cheung,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cheung%20BM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8064169) M. J.[Brown //](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brown%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8064169)  [J Hypertens.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8064169) – 1994. – Vol. 12 (4). – Р. 449–54.
122. Clerico A. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications / A. Clerico, F. A. Recchia, C. Passino // Amer. J. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 17–29.
123. Deepa G. Study Of Palmar Dermatoglyphics In Essential Hypertension / G. Deepa // NJIRM. – 2013. – Vol. 4 (3). – Р. 61–65.
124. Del Ry S. Comparison of NT–proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients / S. Del Ry, M. Cabiati, T. Stefano [et al.] // Regul. Pept. – 2011. – Vol. 166 (1–3). – P. 15–20.
125. Del Ry S. Increased levels of C–type natriuretic peptide in patients with idiopathic left ventricular dysfunction / S. Del Ry, D. Giannessi, M. Maltinti [et al.] // Peptides. – 2007. – №28 (5). – Р. 1068–73.
126. Del Ry S. C–type natriuretic peptide plasma levels are reduced in obese adolescents / S. Del Ry, M. Cabiati, V. Bianchi [et al.] // Peptides. – 2013. – Vol. 50. – Р. 50–54.
127. Del Ry S. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with congestive heart failure as a function of clinical severity / S. Del Ry, C. Passino, M. [et al.] // Maltinti Eur J Heart Failure. – 2005. – Vol. 7. – P. 1145–8.
128. Diamanti–Kandarakis E. Increased Endothelin–1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome and the Beneficial Effect of Metformin Therapy / E. Diamanti–Kandarakis, G. Spina, C. Kouli [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. - Vol. 86(10). – P. 4666–4673.
129. Dupuis J. Pulmonary removal and production of endothelin in the anesthetized dog / J. Dupuis, C. A. Goresky, D. J. Stewart // J Appl Physiol. –2003. –№76. – P. 694–700.
130. Dzau V. J. Tissue renin–angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure / V. J. Dzau // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 937–942.
131. Dzholdasbekova A. U.The Association Between Polymorphism of Lys198Asn of Endothelin–1 Gene and Arterial Hypertension Risk in Kazakh People / A. U. Dzholdasbekova, A. E. Gaipov // Eur J Gen Med. – 2010. – Vol. 7 (2). – Р. 187–191.
132. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012The / 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 // European Heart Journal. – 2012. - Vol.33. – P. 1787–1847.
133. Ferri C. Plasma Endothelin–1 Levels in Obese Hypertensive and Normotensive Men / C. Ferri,C. Bellini,G. Desideri [et al.] // Diabetes. – 1995. – Vol. 44(4). –P. 431–436.
134. Gao Z. Changes of plasma levels of type C natriuretic peptide in patients with pregnancy induced hypertension / Z. Gao, Y. Zhang, Z. Li // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2000. – №35 (3). – Р. 139–141.
135. [Głowińska B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=G%C5%82owi%C5%84ska%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15841114). Endothelin–1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors / В. Głowińska, М. [Urban,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Urban%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15841114) А. [Hryniewicz](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hryniewicz%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15841114) [et al.] // [Kardiol Pol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841114) – 2004. – Vol. 61(10). – P. 329–38.
136. [Halawa B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Halawa%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10522417). The level of plasma endothelin–1 in patients with essential hypertension / B. [Halawa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Halawa%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10522417) // [Pol Merkur Lekarski.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522417) – 1999. – Vol. 7(38). – Р. 55–57.
137. Halperin O. [Ruben](http://hyper.ahajournals.org/search?author1=Ruben+O.+Halperin&sortspec=date&submit=Submit). Dyslipidemia and the Risk of Incident Hypertension in Men / Ruben O. Halperin, Howard D. Sesso, [Jing](http://hyper.ahajournals.org/search?author1=Howard+D.+Sesso&sortspec=date&submit=Submit) Ma // Hypertension. –  2006. – № 47. – Р. 45–50.
138. [Hlubockа Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hlubock%C3%A1%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12425201). Is mild essential hypertension without obvious organ complications and risk factors associated with increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction? Effect of ACE inhibitor therapy / Z. [Hlubockа,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hlubock%C3%A1%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12425201) V. [Umnerovа](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Umnerov%C3%A1%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12425201), S. [Heller](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heller%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12425201)  [et al.] // [Vnitr Lek.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12425201) – 2002. – Vol. 48(8). – Р. 718–723.
139. [Hoffman A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoffman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8164445). Urinary excretion rate of endothelin–1 in patients with essential hypertension and salt sensitivity / А. [Hoffman,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoffman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8164445)  Е. [Grossman](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grossman%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8164445), D. S. [Goldstein [et al.] //](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldstein%20DS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8164445) [Kidney Int.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164445) – 1994. – Vol. 45(2). – P. 556–560.
140. Hollenberg N. K. The role of beta–blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy / N. K. Hollenberg // Amer. J. Hypertension. – 2005. – Vol. 28. – P. 165–168.
141. Horio T. Heart failure and circulatory peptides / T. Horio // Nippon Naika Gakkai Zasshi. – 2005. – Vol. 94. – P. 201–207.
142. Hu P. Renal action of C–type natriuretic peptide: Advocating the isolated perfused rat kidney model / P. Hu, L. Lu, B. Hu [et al.] // Saudi journal of kidney diseases and transplantation. – 2010. – №21 (4). – P. 613–620.
143. Hunt P. J. Bioactivity and metabolism of C–type natriuretic peptide in normal man / P. J. Hunt, A. M. Richards, E. A. Espiner [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1994. – Vol. 78. – Р. 1428–1435.
144. Imran S. S. Dermatogliphics as diagnostic tool in myocardial infarction: a study in Gulbarga District / S. S. Imran, S. H. Uzair // Anatomica Karnataka. – 2012. – Vol. 6 (1). – P. 7–11.
145. Jalali F. A. Comparative study of dermatogliphic patterns in patients with myocardial infarction and control group / F. A. Jalali, K. O. Hajian–Tiaki // Acta Medica Iranica. – 2002. – Vol. 40 (3). – P. 187–191.
146. Jambric Z. Periferal vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambric, L. Venneri, A. Varga [et al.] // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 41. – P. 684–689.
147. Jin J. J.Association of Endothelin–1 Gene Variant With Hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z.Wu [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 163–167.
148. Johnson W. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure / W. Johnson, T. Omland, C. Hall [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 39. – Р. 1623–1629.
149. Kachhave S. K. Dermatoglyphics in the essential hypertension in Marathwada region / S. K. Kachhave, P. V. Solanke, A. A. Mahajan [et al.] // Indian J Public Heal Res Dev. – 2013. – Vol. 4. – Р. 194–8.
150. Khare A. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction / A. Khare, S. Shetty, K. Ghosh // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 18. – P. 375–380.
151. Knight S. Brian. Developmental regulation of cardiovascular function is dependent on both genotype and environment / Brian S. Knight, Nana Sunn, Craig E. Pennell [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009. – Vol. 297. – P. 2234–2241.
152. Koch A. Prognostic value of circulating amino–terminal pro–C–type natriuretic peptide in critically ill patients / A. Koch, S. Voigt, E. Sanson [et al.] // Crit Care. – 2011. – Vol. 15(1). – P. 45.
153. [Kooffreh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kooffreh%20ME%5Bauth%5D) M. E. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria / M. E. [Kooffreh](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kooffreh%20ME%5Bauth%5D),  [C. I. Anumudu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anumudu%20CI%5Bauth%5D), [R. Duke](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Duke%20R%5Bauth%5D) [et al.] // SIndian J Hum Genet. – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 213–218.
154. Kunes J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension / J. Kunes, J. Zicha // Physiol. Res. – 2009. – Vol. 58 (Suppl. 2). – Р. 33-41.
155. Lahiri A. A. Study on relationship between dermatoglyphics and hypertension / A. Lahiri, B. Soumyajyoti, A. Shouvanik [et al.] // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. – 2013. – Vol. 7 (6). – P. 62–65.
156. Lang R. M. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С. 1–28.
157. Lapierre A. V. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis / A. V. Lapierre, M. E. Arce, J. R. Lopez [et al.] // Biocell. – 2006. – Vol. 3 (30). – P. 447–455.
158. Letizia C. Effects of captopril on plasma endothelin–1 in patients with essential hypertension / C. Letizia, S. Subioli, S. Cerci [et al.]// J Clin Basic Cardiol. – 1999. – Vol. 2. – Р. 75–77.
159. [Lind T](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lind%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=393299). A. Prospective, controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women / T. [Lind,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lind%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=393299)  E. C. [Cameron,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cameron%20EC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=393299)  W. M. [Hunter](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hunter%20WM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=393299)  [et al.] // Br. J. Obstet Gynaecol. – 1979. – Vol. 86 (3). – P. 1–29.
160. Lucher T. F. Endothelin in the control of vascular tone and growth: role of local mediators and mechanical forces / T. F. Lucher // Blood Pres. – 1994. – Supp l. – P. 18–22.
161. Masaoka H. Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / H. Masaoka, R. Suzuki, Y. Hirata [et al.] // Lance. *–* 1989. – Vol. 2. – Р. 1402.
162. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure // A. Mosterd, A. W. Hoes / Heart. – 2007. – Vol. 93. – P. 1137–1146.
163. Negrusz–Kawechka M. The role of endothelins in human cardiovascular disease / M. Negrusz–Kawechka // Pol. Mercuriusz. Lek. – 2001. – Vol. 11. – P. 444–446.
164. Nunez D.J.R. Natriuretic peptide receptor mRNAs in the rat and human heart / D. J. R. Nunez, C. M. Dickson, K. J. Brown // J Clin Invest. – 1992. – Vol. 90. – Р. 1966–1971.
165. Nystrom T. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C–reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction / T. Nystrom, A. Nygren, A. Sjoholm // Clin. Science. – 2005. – Vol. 12. – P. 121–128.
166. Oladipo G. S. Palmar Dermatoglyphics in Essential Hypertension Amongst Rivers Indigene / G. S. Oladipo, I. G. Osogba, I. B. Bobmanuel [et al.] // Australian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2010. – Vol. 4(12). – P. 6300–6305.
167. Ortlepp J. R. Genetic polymorphisms in the RAAS associated with expression of left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene / J. R. Ortlepp, H. P. Vosberg, S. Reith [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 87. – P. 270–275.
168. [Parrinello G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parrinello%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8972889). Central obesity and hypertension: the role of plasma endothelin / G. [Parrinello,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parrinello%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8972889)  R. [Scaglione,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scaglione%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8972889)  A. [Pinto](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pinto%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8972889)  [et al.] // [Am J Hypertens.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972889) – 1996. – Vol. 9 (12) P. 1186–91.
169. Poole–Wilson P. A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial / P. A. Poole–Wilson, K. Swedberg, J. G. Cleland [et al.] // Lancet.  – 2008. – Vol. 362. – P. 7–13.
170. Potter L. R. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate–Dependent Signaling Functions / L. R. Potter, S. Abbey–Hosch, D. M. Dickey // Endocrine Reviews. – 2006. – Vol. 27 (1). – Р. 47–72.
171. Qing P. Associationof big endothelin–1 with coronary artery calcification **/** P. Qing, X.–L. Li, R.–X. Xu [et.al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – P. 891.
172. Rahman A. Potential association of circulatory level of endothelin–1 and hypertension in rural women in Bangladesh: evidences from a community based cross–sectional study / A. Rahman, S. Jesmin, M. A. Habib[et.al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – P. 24.
173. Randall M. Vascular activities of endothelins / M. Randall // Pharmacol. Therapy. – 1991. – Vol. 50. – P. 73–93.
174. Reissel E. Angiotensin II receptor gene polymorphism / E. Reissel, M. Perola, P. Koskinen [et al.] // Eur. Heart. J. – 1999. – Vol. 20. – P.1315–1328.
175. Rose R. A. C–type natriuretic peptide activates a non–selective cation current in acutely isolated rat cardiac fibroblasts via natriuretic peptide C receptor–mediated signalling / R. A. Rose, N. Hatano, S. Ohya [et al.] // J Physiol. – 2007. – №580. – Р. 255–274.
176. [Sander G. E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sander%20GE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12419175). Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome / G. E. [Sander,](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Sander%20GE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12419175) T. D. [Giles](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Giles%20TD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12419175) // Curr Hypertens Rep. – 2012. – Vol. 4 (6). – P.458–63.
177. Schmid–Schonbein G. W. Mechanism of leukocyte activation in the circulation / G. W. Schmid–Schonbein, B. W. Zweifach, Z. Moazzam // Atherosclerosis. – 1997. – Vol. 131 (Issue SI). – P. 23–25.
178. Senol S. Endothelin–1 Gene Polymorphism in Preoperative Myocardial Infarction with /or without Coronary Artery Bypass Graft / S. Senol, I. Akar, K. Kargün [et al.] // Int J Hum Genet. – 2014. – Vol. 14 (3,4). – Р. 183–187.
179. Sontakke B.R. Dermatoglyphic pattern in male infertility / B. R. Sontakke, S. Talhar, I. V. Ingole [et al.] // Nepal Med Coll J. – 2013. – Vol. 15 (2). – Р. 106–109.
180. Stauffer L. Brian. Sex differences in endothelin–1–mediated vasoconstrictor tone in middle–aged and older adults / Brian L. Stauffer, Christian M. Westby, Jared J. Greiner [et al.] // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – Vol. 13. – P. 37–42.
181. Stingo A. J. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma / A. J. Stingo, A. L. Clavell, D. M. Heublein [et al.] // Am J Physiol. – 1992. – Vol. 263. – Р. 1318–1321.
182. Suga S. Cytokine–induced C–type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells–evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells / S. Suga, H. Itoh, Y. Komatsu [et al.] // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133. – Р. 3038–3041.
183. Tafazoli M. The Study of Dermatoglyphic Patterns and Distribution of the Minutiae in Inherited Essential Hypertension Disease / M. Tafazoli, S. R. Dezfooli, N. M. Shahri [et al.] // Current Research Journal of Biological Sciences. – 2013. – Vol. 5 (6). – Р. 252–261.
184. Takahashi T. Expression of A–, B–, and C–type natriuretic peptide genes in failing and developing ventricles / T. Takahashi, P. D. Allen, S. Izumo // Circ Res. – 1992. – Vol. 71. – Р. 9–17.
185. Tanaka С. Evaluation of the Lys198Asn and 134delA Genetic Polymorphisms of the Endothelin–1 Gene / С. Tanaka, K. Kamide, S. Takiuchi [et al.] // Hypertens Res. – 2004. – Vol. 27. – Р. 367–371.
186. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. Human Report Update. – 2006. – Vol. 12. – P. 483–497.
187. Tiret L. The Lys198Asn Polymorphism in the Endothelin–1 Gene Is Associated With Blood Pressure in Overweight People / L. Tiret, O. Poirier, V. Hallet [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – Р. 1169–1174.
188. Togashi K. Concentrations and molecular forms of C–type natriuretic peptide in brain and cerebrospinal fluid / K. Togashi, T. Kameya, T. Kurosawa [et al.] // Clin Chem. – 1992. – Vol. 38. – Р. 2136–2139.
189. Totsune K. C–type natriuretic peptide in the human central nervous system: distribution and molecular form / K. Totsune, K. Takahashi, M. Ohneda [et al.] // Peptides. – 1994. – Vol. 15. – Р. 37–40.
190. Treiber F. A. Endothelin–1 Gene LYS198ASN Polymorphism and Blood Pressure Reactivity / F. A. Treiber, P. Barbeau, G. Harshfield [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – Р. 494–499.
191. Van Geel P. P. Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Is Associated With an Increased Response to Angiotensin II in Human Arteries / P. P. van Geel, Yigal M. Pinto, Adriaan A. Voors [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 717–721.
192. Vasan S. Ramachandran. Impact of high–normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease / Ramachandran S. Vasan, Martin G. Larson, Eric P. Leip [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 345. Nov. 1. – P. 1291–1297.
193. Wang G.–L. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta–analysis / G.–L. Wang, L. Xue,P.–P. Hao [et al.] // SAGE. – 2010. – Vol. 11 (2). – P. 127–135.
194. Wang T. J. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 594–600.
195. Wei C. M. Natriuretic peptide system in human heart failure / C. M. Wei, D. M. Heublein, M. A. Perrella [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – Р. 1004–1009.
196. Yamaoka–Tojo M. А specific biomarker for atherosclerosis–prone patients with metabolic syndrome / M. Yamaoka–Tojo, T. Tojo, K. Wakaume [et al.] // Nutr Metab. – 2011. – Vol. 8 (1). – Р. 34–39.
197. [Yamunadevi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamunadevi%20A%5Bauth%5D) А. Dermatoglyphic patterns and salivary pH in subjects with and without dental caries: A cross–sectional study / [А. Yamunadevi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamunadevi%20A%5Bauth%5D), [J. Dineshshankar](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dineshshankar%20J%5Bauth%5D), [S. Banu](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Banu%20S%5Bauth%5D) [et al.] // J Nat Sci Biol Med. – 2015. - Vol. 6 (2). – P. 295–299.
198. Yanagisawa M. Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium–derived vasoconstrictor peptide / M. Yanagizawa, A. Inou, T. Ishikawa [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1988. – Vol.5 (18). – Р. 6964–6967.
199. Yip H. K. Prognostic value of circulating levels of endothelin–1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty / H. K. Yip, C. J. Wu, H. W. Chang [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1491–1497.
200. [Zoccali](http://ndt.oxfordjournals.org/search?author1=C.+Zoccali&sortspec=date&submit=Submit) C. Urinary and plasma endothelin-1 in essential hypertension and in hypertension secondary to renoparenchymal disease / [C. Zoccali](http://ndt.oxfordjournals.org/search?author1=C.+Zoccali&sortspec=date&submit=Submit), [D. Leonardis](http://ndt.oxfordjournals.org/search?author1=D.+Leonardis&sortspec=date&submit=Submit), [S. Parlongo](http://ndt.oxfordjournals.org/search?author1=S.+Parlongo&sortspec=date&submit=Submit) [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Vol. 10 (8). – P. 1320–1323.
201. Zolk O. Expression of endothelin–1, endothelin–converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure / O. Zolk, J. Quattek, G. Sitzler [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2118–2123.

ДОДАТОК А

**Карта обстеження № \_\_\_\_\_**

Лікувальний заклад \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Історія хвороби №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Дата поступлення \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Дата виписки \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Клінічний діагноз:**

Основний \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ускладнення \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Супутний \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Паспортна частина**

П. І. П. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата народження\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Місце народження \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Місце проживання\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Дані анамнезу**

1. Проф. шкідливості:так -1, ні – 2, тривалість їх впливу \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Фактори ризику ГХ:

1. Перевантаження: так -1, ні – 2, розумові – 3, фізичні – 4\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2. Підвласність стресу: так -1, ні – 2, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3. Спадковість: батько – 1, мати – 2, брат – 3, сестра – 4, батько-дід – 5, батько-баба – 6,

мати-дід – 7, мати-баба – 8, родичі батька – 9, родичі матері – 10.

4. Ожиріння: так -1, ні – 2, ступінь \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5. Гіподинамія: так -1, ні – 2, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6. Паління: так -1, ні – 2, частота\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ кількість\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

7. Алкоголь: так -1, ні – 2, частота\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ кількість\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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

3. Наявність хвороб:

1. хвороби нирок: так -1, ні – 2

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

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

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

Зріст, см \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Вага, кг \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ІМТ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Клінічні дані**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Симптом | при огляді | Результат |
| Головний біль | так -1, ні – 2 |  |
| Головокружіння | так -1, ні – 2 |  |
| Мушки перед очима | так -1, ні – 2 |  |
| Болі в ділянці серця | так -1, ні – 2 |  |
| Серцебиття | так -1, ні – 2 |  |
| Похитування при ході | так -1, ні – 2 |  |
| Неврологічні розлади | так -1, ні – 2 |  |
| Задишка при навантаженні | так -1, ні – 2 |  |
| Задишка у спокої | так -1, ні – 2 |  |
| Набряки ніг | так -1, ні – 2 |  |
| Збільшення печінки | так -1, ні – 2 |  |
| Пульс, нормо- ритмічний уд/хв. | так -1, ні – 2 |  |
| Тони серця:1 т. верхівка–посил.–1, посл.–2 | |  |
| 2 т. – акцент на аорті так –1, ні – 2 | |  |
| Легені: | | |
| дихання везикулярне | так -1, ні – 2 |  |
| хрипи | так -1, ні – 2 |  |
| АТ, мм.рт.ст. | САТ |  |
| ДАТ |  |

**Лабораторні дані**

|  |  |
| --- | --- |
| **Показник** |  |
| Заг. холестерин, ммоль/л |  |
| Тригліцериди, ммоль/л |  |
| ЛПНЩ |  |
| ЛПДНЩ |  |
| ЛПВЩ |  |
| Загальний аналіз крові | ер- 1012/л, Нb- г/л, КП- , лейк- 109/л, пал- %, сегм- % мон- %, лімф- %, еоз- %, ШОЕ- мм/год, тромб- 109/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 |  |
| Nа, ммоль/л |  |
| Загальний білок, г/л |  |
| АЛТ, од/л |  |
| АСТ, од/л |  |
| Білірубін загальний, ммоль/л |  |
| Генотип гена ЕТ-1 |  |
| Генотип гена АТ1-Р |  |
| ЕТ-1, фмоль/мл |  |
| СНП, пмоль/мл |  |

**ЕКГ заключення**

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |

**УЗД серця**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ознака** | |  |
| ЛШ | КСР, см |  |
| КСО, мм3 |  |
| КДР, см |  |
| КДО, мм3 |  |
| ТЗСЛШд, см |  |
| ТМШПд, см |  |
| ФВ, % | |  |
| S, % | |  |
| ВТС, ум.од. | |  |
| Маса міокарду ЛШ, г | |  |
| Індекс ММЛШ | |  |
| Мітральний клапан | |  |
| Трикуспідальний клапан | |  |
| ЛП, см | |  |
| ПШ, см | |  |
| Діаметр аорти, см | |  |
| Розкриття АК, см | |  |
| Аортальний клапан | |  |
| Е/А | |  |
| Т dec, сек. | |  |
| IVRT, cек | |  |
| Тип трансмітрального  кровотоку | |  |