ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Кадикова Ольга Ігорівна

УДК:616.12-008.46-036.12-005.4-056.257-07-08:575.17(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_О. І. Кадикова

Науковий консультант Кравчун Павло Григорович, доктор медичних наук, професор

1. м. Харків – 2019

**АНОТАЦІЯ**

*Кадикова О.І.* Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 **—** Медицина). **—** Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2019.

Актуальність проблеми хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з супутнім ожирінням визначається поширеністю, прогресуючим перебігом, несприятливим прогнозом і, як наслідок, інвалідизацією та високою смертністю. По мірі набуття нових знань про формування змін, притаманних ХСН, стає все більш очевидно, що мінливість патологічних ознак у окремих індивідуумів великою мірою залежить від генетичної основи. Враховуючи наукові докази про механізми генетичного контролю схильності до серцево-судинної патології, вирішення цієї проблеми, швидше всього, буде полягати в площині вивчення взаємозв’язків контролюючих генів та продуктів реалізації генетичної програми на різних рівнях організації, що дозволить діагностувати прояви ХСН до її маніфестації та розробити індивідуалізовані схеми лікування з урахуванням фармакогенетичного профілю.

У зв’язку з цим окреслено мету нашого дослідження: оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння на підставі визначення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфо-функціональних особливостей як чинників розвитку та наростання тяжкості коморбідної патології.

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 337 хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС, що знаходилися на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях КНП «МКЛ №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі з ХСН, що виникла на тлі ІХС були розподілені на групи: основну групу склали хворі з ІХС із супутнім ожирінням (n=222), до групи порівняння увійшло 115 хворих з ІХС і нормальною масою тіла. Середній вік хворих основної групи становив (62,24±1,09) роки, із них чоловіків було 107 (48,20 %), жінок – 115 (51,80 %). Середній вік пацієнтів групи порівняння становив (61,52±1,37) роки, із них чоловіків було 60 (52,17 %), жінок – 55 (47,83 %). До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Середній вік практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи становив 59,16±1,25 років. Групи були порівнянні за віком і статтю.

Верифікацію діагнозів проводили відповідно до чинних критеріїв. Пацієнтам основної групи, груп порівняння та контролю проведене комплексне клінічне (Наказ № 436 Міністерства охорони здоров’я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»), антропометричне (визначення об’єму талії (ОТ), стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле), інструментальне (електро- та ехокардіографії), біохімічне (показники ліпідного обміну: рівні загального холестерину, тригліцеридів, холестерин ліпопротеїдів високої щільності), імуноферментне (визначення рівня інсуліну), спектрофотометричні (визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну), генетичне (алельні поліморфізми генів ангіотензіногена (*АТГ*) (Met235Thr), β2-адренорецепторів (*ADRB2*) (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини–α (*ФНП-α*) (G-308A), інтерлейкіну-6 (*ІЛ-6*) (С174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (*eNOS*) (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (*OLR1*) (А/С)) обстеження з наступною статистичною обробкою даних.

Наукова новизна полягає в розробці концепції щодо оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих із ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, на підставі дослідження генетичних особливостей розвитку коморбідної патології та оцінено ступінь впливу молекулярно-генетичних показників на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Оцінено клініко-анамнестичні, метаболічні показники, структурно-функціональні параметри серця, установлено типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка та трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС залежно від наростання тяжкості ХСН та наявності ожиріння.

Ідентифіковано в мешканців східної України генетичні варіанти поліморфних локусів генів, що пов’язані з ризиком розвитку, тяжкістю й характером перебігу ХСН у хворих на ІХС та ожиріння – одиничні поліморфізми гена *АТГ* (Met235Thr), *ADBR2* (Gln27Glu), *ФНП–α* (G-308A), *ІЛ-6* (С174G), *eNOS* (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і *OLR1* (A/C) – і оцінено їх внесок у різні патогенетичні ланки зазначеної коморбідності.

Установлено алельні варіанти-кандидати як розвитку ХСН [Т алель і ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ*, А алель і АА генотип поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, G алель і GG генотип поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, G алель і GG генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, С алель і СС генотип поліморфізму гена *OLR1* (A/C)], так і сприятливого перебігу (наявність С алеля поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADBR2*, G алеля гена *ФНП–α*, С алель гена *ІЛ-6*, А алель гена *eNOS*, А алель гена *OLR1*).

Визначено, що наростання тяжкості ХСН обумовлено збільшенням частоти патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ожиріння.

Доведено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів із ХСН, за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса, є такі генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу A/C *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADBR2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

Доведено, що маркерами ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС та ожиріння є рівень інсуліну вищий за 19,76 мкОД/мл, ІМТ більше 27,6 кг/м2, кінцевий систолічний об'єм більше 186 мл, фракція викиду нижча за 33 %, а також наявність генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* та генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*.

Визначено, що з ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН в чоловіків пов’язано носійство алеля Т поліморфізму М235Т гена *АТГ*, алеля G і генотипу GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, генотипу АА поліморфізму G-308A гена *ФНП–α*; у жінок – алеля С поліморфізму гена *OLR1* (A/C), а частота варіабельності алеля M поліморфізму М235Т гена *АТГ* проявила себе як протективний фактор.

Установлено асоціацію якості життя у хворих із ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, із поліморфізмами генів, що вивчалися.

Науково обґрунтовано призначення комплексної терапії ХСН й оцінено ефективність використання різних схем лікування у хворих на ІХС та ожиріння залежно від несприятливої комбінації генотипів.

Обґрунтовано спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії у хворих на ІХС та ожиріння з урахуванням генотипів досліджуваних генів. Доведено ефективність застосування розувастатину в носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADBR2*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), аторвастатину в носіїв генотипів: ММ поліморфного локусу М235Т гена АТГ, GG поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, АА поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Визначення незалежних предикторів виживання пацієнтів за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини своєчасно діагностувати групу високого ризику ускладненого перебігу ХСН у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ожиріння.

Розроблено спосіб прогнозування розвитку та перебігу ХСН шляхом визначення наявності G алеля та GG генотипу поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) і алеля Τ та генотипу ТТ поліморфізму М235Т гена *АТГ*, що дозволяє лікарям-терапевтам покращити діагностику у хворих на ІХС та ожиріння.

Обґрунтовано доцільність використання інерційно-делеційних поліморфізмів генів у пацієнтів з ІХС та супутнім ожирінням, що сприяє поліпшенню ранньої діагностики при коморбідності.

Упроваджений алгоритм диференційованого лікування хворих на ІХС в поєднанні з ожирінням дозволяє лікарю оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок метаболічних і гемодинамічних ефектів з урахуванням генетичних поліморфізмів у пацієнтів із зазначеною патологією.

Запропонований спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ІХС та ожиріння з призначенням гіполіпідемічних засобів залежно від генотипів досліджуваних генів дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров'я персоніфікувати медикаментозну терапію.

За результатами нашого дослідження доведено, що хворі на ІХС й ожиріння значно частіше є носіями гомозиготного поліморфізму (ТТ) у гені *АТГ*; наявність алеля Т (χ2=5,2; р<0,05) і генотип ТТ (χ2=7,38; р<0,05) поліморфізму М235Т гена *АТГ* є факторами підвищеного ризику розвитку та наростання тяжкості ХСН, а носійство С алеля (χ2=7,65; р<0,05) поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* пов'язано зі зниженням проявів серцевої декомпенсації, тоді як алель M (χ2=7,54; р<0,05) поліморфізму М235Т гена *АТГ* проявив себе як протективний фактор у хворих із нормальною масою тіла.

Гомоносійство алеля G (χ2=22,5; р<0,05) поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* і алеля А (χ2=11,2; р<0,05) поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, котрий зустрічався частіше у хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння, підвищує ризик формування більш тяжких проявів ХСН. У хворих на ІХС й ожиріння носійства G алеля (χ2=8,2; р<0,05) та GG генотипу (χ2=5,8; р<0,05) поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) надає сприятливі умови для розвитку та прогресування ХСН, тоді як алель А (χ2=15,7; р<0,05) мав захисні властивості. Розвиток ХСН не залежить від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) і не пов’язан із жодним із алелів і генотипів досліджуваного гена у хворих на ІХС й ожиріння. Гомоносійство алеля С (χ2=5,7; р<0,05) гена *OLR1* (А/С) асоційовано з розвитком ХСН у даної когорти хворих.

Визначено особливості перебігу ХСН у хворих з поєднанням ІХС й ожиріння: гіперінсулінемія й інсулінорезистентність пов’язані з Т алелем і ТТгенотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ* [(r=0,48; р<0,05) і (r=0,44; р<0,05) відповідно], G алелем і GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* [(r=0,59; р<0,05) і (r=0,52; р<0,05)], А алелем і АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* [(r=0,56, р<0,05) і (r=0,43, р<0,05)], G алелем і GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* [(r=0,39; р<0,05) і (r=0,47; р<0,05)], G алелем і GG генотипом поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину (r=0,76, р<0,05); на перебудову ліпідного спектру за рахунок гіпертригліцеридемії впливають гомоносійство алеля G поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* (r=0,69, р<0,05), алеля G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину (r=0,73, р<0,05); зниження інотропної функції міокарда, збільшення розмірів і об'ємів порожнини лівого шлуночка прогресують за умов носійства ТТ генотипу поліморфізму М235Т гена *АТГ*, АА генотипу поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG генотипу поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС генотипу поліморфізму гена *OLR1* (А/С).

Патологічні алель Т поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, алель G і генотип GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, генотип АА поліморфізму G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС й ожиріння були асоційовані із чоловічою статтю. Із ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН у чоловіків було пов’язано носійство алеля Т поліморфізму М235Т гена *АТГ*, алеля G і генотипу GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, генотипу АА поліморфізму G-308A гена *ФНП–α*; у жінок – алеля С поліморфізму гена *OLR1*.

Зниження якості життя у хворих на ІХС й ожиріння, обумовлене як фізичним, так і психологічним станом хворих, асоційовано з наступними генотипами: ТТ поліморфізму М235Т гена *АТГ*, GG поліморфізму С174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*. У носіїв GG генотипу поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* і АА генотипу поліморфізму G-308A гена *ФНП–α* зниження якості життя відбувалось за рахунок психологічного компоненту, а у носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) – за рахунок фізичного компоненту, тоді як генотипи поліморфізму гена *OLR1* не мали впливу на параметри якості життя.

Аналіз динаміки досліджуваних показників у хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалося поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена. Використання аторвастатину в добовій дозі 20 мг або розувастатину в добовій дозі 10 мг в якості гіполіпідемічного засобу у хворих на ІХС й ожиріння є доцільним і обґрунтованим, що обумовлено позитивним впливом на показники ліпідного обміну за результатами нашого дослідження. На підставі отриманих даних розроблено спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії з урахуванням генотипів досліджуваних генів. Доведено ефективність застосування розувастатину в носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в носіїв генотипів: ММ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, GG поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, АА поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ожиріння, поліморфізми генів ангіотензиногена (М235Т), β2-адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини–α (G-308A), інтерлейкіну-6 (С174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (А/С).

**ANNOTATION**

*Kadykova O.I.* Chronic heart failure in patients with coronary artery disease and obesity: pathogenesis, course and treatment with account of genetic aspects. – Qualifying scientific work as manuscript copyright.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Medical Sciences with a specialty in 14.01.02 ‘Internal Diseases’ (222 **—** Medicine). **—** Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

Topicality of the problem of chronic heart failure (CHF) in coronary artery disease (CAD) patients with comorbid obesity is determined by its prevalence, progressive course, unfavorable prognosis, and, consequently, disability and high mortality. As new knowledge about formation of changes attributable to CHF is acquired, it gets more obvious that versatility of pathological characteristics in individual persons is widely dependent on their genetic basis. Scientific evidence as to mechanisms of genetic control over predisposition to cardiovascular pathology suggests that a solution to this problem will be likely to lie in study of interrelations between controlling genes and products of genetic program implementation at various organization levels allowing for diagnostics of CHF signs before its manifestation, and development of customized treatment regimens with regard for one’s pharmacogenetic profile.

Therefore, a goal of our research was outlined: optimization of early diagnostics, prediction and treatment of CHF in CAD and obesity patients on the basis of studying mechanisms of development, evaluation of genetic, metabolic and morpho-functional features as factors of development and progression of comorbid pathology.

According to the goal and objectives of this research, there was conducted complete physical examination of 337 patients with CAD-associated CHF who underwent treatment in the cardiology and infarct departments of Kharkiv City Clinical Hospital No. 27, Communal Health-Care Establishment, which is a basic health-care center of Internal Medicine Department No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L. T. Malaya Department of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine.

According to study design, all patients with CAD-associated CHF were distributed among groups: a basic group consisted of CAD patients with comorbid obesity (n=222), a comparison group included 115 patients with CAD and normal body weight. Average age of the basic group patients was (62.24±1.09), of whom 107 (48.20 %) were men, 115 (51.80 %) were women. Average age of the comparison group patients was (61.52±1.37), of whom 60 (52.17 %) were men, 55 (47.83 %) were women. The control group included 35 apparently healthy persons. Average age of the apparently healthy persons included in the control group was 59.16±1.25. The groups were comparable in terms of age and sex.

Diagnoses were verified according to the valid criteria. Patients from the basic group, comparison group and controls received complete physical (Order No. 436 of Ministry of Health of Ukraine dated July 03, 2006 “On Approval of Health Care Administration Protocols in Discipline “Cardiology”, Order of Ministry of Health of Ukraine dated March 02, 2016 No. 152 “Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care “Stable Coronary Artery Disease”), anthropometric (circumference of waist (WC), thighs (TC), WC/TC ratio, Quetelet body mass index (BMI)), instrumental (electro- and echocardiography), biochemical (lipid metabolism values: total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol levels), enzyme immunoassay (insulin level measurement), spectrophotometric (glycated hemoglobin content measurement), genetic (allelic polymorphisms of the following genes: angiotensinogen (*ATG*) (Met235Thr), β2-adrenoreceptors (*ADRB2*) (Gln27Glu), tumour necrosis factor alpha (*TNF–α*) (G-308A), interleukin-6 (*IL-6*) (С174G), endothelial NO synthase (*eNOS*) (Glu298Asp), leptin (Arg223Gln) and oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (*OLR1*) (А/С)) examination with subsequent statistical data processing.

The scientific novelty lies in concept development for optimization of diagnostics, course predication and customization of the therapeutic tactics in patients with CAD-associated CHF and obesity as studied by genetic determinants of comorbid pathology development; and extent of their effect on variation in anthropometric, hemodynamic, echocardiographic and metabolic signs was evaluated.

Based on the comprehensive evaluation of molecular and genetic mechanisms of heart failure development, genetic variants of polymorphic loci of *ATG* (Met235Thr), *ADRB2* (Gln27Glu), *TNF–α* (G-308A), *IL-6* (С174G), *eNOS* (Glu298Asp), leptin (Arg223Gln), and *OLR1* (А/С) genes associated with CHF development risk, severity and course in CAD and obesity patients were identified for the first time, and their contribution to various pathogenic links of the above comorbidity.

Candidate allelic variants of both CHF development (T allele and TT genotype of М235Т polymorphism in *ATG* gene, A allele and AA genotype of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene, G allele and GG genotype of C-174G polymorphic locus in *IL-6* gene, G allele and GG genotype of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene, C allele and CC genotype polymorphism in *OLR1* (А/С) gene), and favorable course (presence of C allele of Gln27Glu polymorphic locus in *ADRB2* gene, G allele of *TNF–α* gene, C allele of *IL-6* gene, A allele of *eNOS* gene, A allele of *OLR1* gene) were identified.

Augmentation of CHF severity was established to be due to more frequent identification of pathologic alleles and genotypes of the studied genes in patients with comorbid course of CAD and obesity.

As reported by Cox proportional hazards regression model, the following genotypes were shown to be independent predictors of CHF patients’ survival: TT of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, AA of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene, GG of C-174G polymorphic locus in *IL-6* gene, GG of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene, CC of А/С polymorphic locus in *OLR1* gene, GG of Gln27Glu polymorphic locus in *ADRB2* gene, GG of Arg223Gln polymorphic locus in leptin gene.

Insulin level in excess of 19.76 µU/ml, BMI over 27.6 kg/sq. m., end-systolic volume over 186 ml, ejection fraction lower than 33 %, and presence of TT genotype of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, and AA genotype of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* were proved to be markers of complicated CHF course in CAD and obesity patients.

Carriage of T allele of М235Т polymorphism in *ATG* gene, G allele and GG genotype of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene, AA genotype of G-308A polymorphism in *TNF–α* gene in men, and carriage of C allele of polymorphism in *OLR1* (А/С) gene in women were identified to be associated with CHF development risk and unfavorable course; while variability rate for M allele of М235Т polymorphism in *ATG* gene proved to be a protective factor.

Quality of life was evaluated in CHF patients, and presence of links and associations with gene polymorphisms was established.

Scientific rationale was given to prescription of comprehensive therapy for CHF and efficiency of using various treatment regimens in CAD and obesity patients depending on an unfavorable combination of genotypes was evaluated.

A method for differentiated therapeutic correction of dyslipidemia in CAD and obesity patients with regard for genotypes of the studied genes was developed. Efficiency of rosuvastatin administration was proved in carriers of the following genotypes: TT of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, GG of Gln27Glu polymorphic locus in *ADRB2* gene, AA of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene, GG of leptin gene polymorphism (Arg223Gln); and that of atorvastatin in carriers of the genotypes: MM of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, GG of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene, and AA of leptin gene polymorphism (Arg223Gln).

A method for complicated CHF course diagnostics in patients with parallel course of CAD and obesity which lies in determination of independent predictors of patients’ survival as identified by Cox proportional hazards regression model was developed and implemented in practice.

A diagnostic method was proposed for CHF development and progression in CAD patients with comorbid obesity as identified by polymorphism in *eNOS* gene, which is characterized by the fact that for patients with parallel course of CAD and obesity, polymorphism in *eNOS* gene is further evaluated, and in case of presence of G allele and GG genotype of polymorphism in *eNOS* gene (Glu298Asp), CHF development and progression are diagnosed.

A method for predicting CHF and obesity progression in CAD patients was proposed which is characterized by the fact that М235Т polymorphism in *ATG* gene is evaluated in a CAD patient, whereas CHF and obesity progression is predicted if T allele and TT genotype are identified in the patient.

For the purpose of CHF diagnostics improvement in case of comorbidity, identification of genetic polymorphisms in patients with CAD and comorbid obesity are rationalized as feasible.

With the introduced algorithm for differentiated treatment of patients with CAD and comorbid obesity, a practitioner is able to prescribe medicinal treatment to patients with the above comorbidity with regard for their genetic polymorphisms, effects of medications on metabolic and hemodynamic values.

The proposed method for dyslipidemia correction in CAD and obesity patients with prescription of lipid-lowering agents depending on genotypes of the studied genes allows for optimization of medicinal treatment for patients with the comorbidity.

Results of our research evidence that CAD and obesity patients are more frequent carriers of homozygotic polymorphisms (TT) in *ATG* gene; presence of T allele (χ2=5.2; р<0.05) and TT genotype (χ2=7.38; р<0.05) of М235Т polymorphism in *ATG* gene are increased risk factors for CHF development and severity augmentation, and carriage of C allele (χ2=7.65; р<0.05) of Gln27Glu polymorphic locus in *ADRB2* gene is related to reduction in cardiac decompensation signs, while M allele (χ2=7.54; р<0.05) of М235Т polymorphism in *ATG* gene proved to be a protective factor for patients with normal body weight.

Homo-carriage of G allele (χ2=22.5; р<0.05) of C-174G polymorphic locus in *IL-6* gene, and A allele (χ2=11.2; р<0.05) of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene which was found more often in patients with comorbid course of CAD and obesity, increases risk of severer CHF signs formation. In CAD and obesity patients, carriage of G allele (χ2=8.2; р<0.05) and GG genotype (χ2=5.8; р<0.05) of polymorphism in *eNOS* gene (Glu298Asp) provides favorable conditions for CHF development and progression, while A allele (χ2=15.7; р<0.05) had protective properties. CHF development doesn’t depend on leptin gene polymorphism (Arg223Gln) and is not associated with any alleles and genotypes of the studied gene in CAD and obesity patients. Homo-carriage of C allele (χ2=5.7; р<0.05) in *OLR1* gene (А/С) is associated with CHF development for this cohort of patients.

Peculiar aspects of CHF course in patients with CAD and comorbid obesity were identified: hyperinsulinemia and insulin resistance associated with T allele and TT genotype of М235Т polymorphism in *ATG* gene [(r=0.48; р<0.05) and (r=0.44; р<0.05), respectively], G allele and GG genotype of Gln27Glu polymorphism in *ADRB2* gene [(r=0.59; р<0.05) and (r=0.52; р<0.05)], A allele and AA genotype of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene [(r=0.56, р<0.05) and (r=0.43, р<0.05)], G allele and GG genotype of C-174G polymorphic locus in *IL-6* [(r=0.39; р<0.05) and (r=0.47; р<0.05)], G allele and GG genotype of Arg223Gln polymorphic locus in leptin gene (r=0.76, р<0.05); lipid profile rebuilding due to hypertriglyceridemia is affected by homo-carriage of G allele of Gln27Glu polymorphism in *ADRB2* gene, A allele of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene (r=0.69, р<0.05), G allele of Arg223Gln polymorphic locus in leptin gene (r=0.73, р<0.05); decrease in inotropic myocardium function, increase in left ventricular cavity in size and volume progress with carriage of TT genotype of М235Т polymorphism in *ATG* gene, AA genotype of G-308A polymorphic locus in *TNF–α* gene, GG genotype of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene, CC genotype in *OLR1* (А/С) gene polymorphism.

Pathologic T allele of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, G allele and GG genotype of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene, AA genotype of G-308A polymorphism in *TNF–α* gene in CAD and obesity patients were associated with male sex. Carriage of T allele of М235Т polymorphism in *ATG* gene, G allele and GG genotype of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene, AA genotype of G-308A polymorphism in *TNF–α* gene in men, and carriage of C allele of *OLR1* gene polymorphism in women were associated with CHF development risk and unfavorable course.

Quality of life lowering in CAD and obesity patients is due both to physical and psychological condition of patients, and associated with the following genotypes: TT of М235Т polymorphism in *ATG* gene, GG of С174G polymorphism in *IL-6* gene, GG of Glu298Asp polymorphic locus in *eNOS* gene. Quality of life in carriers of GG genotype of Gln27Glu polymorphism in *ADRB2* gene and AA genotype of G-308A polymorphism in *TNF–α* gene lowered due to a psychological component, and in carriers of GG genotype of leptin (Arg223Gln) gene polymorphism – due to a physical component, while genotypes of *OLR1* gene polymorphism had no effect on quality of life parameters.

Analysis of dynamics for the studied parameters in CAD and obesity patients with unfavorable combinations of genotypes shows that administration of comprehensive therapy resulted in observed improvement of the clinical picture, lipid profile values, and cardiohemodynamics. Furthermore, no significant difference in parameter shifts with use of different treatment regimens was identified. Administration of atorvastatin in a daily dose 20 mg or rosuvastatin in a daily dose 10 mg as a lipid-lowering agent in CAD and obesity patients is feasible and reasonable, which fact relies on positive effect on lipid metabolism values, as reported in our research. The data obtained served as a basis for development of a method of dyslipidemia differentiated therapeutic correction with regard for genotypes of the studied genes. Efficiency of rosuvastatin administration was proved in carriers of the following genotypes: TT of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, GG of Gln27Glu polymorphic locus in *ADRB2* gene, AA of G-308A polymorphic locus in *TNF*–*α* gene, GG of leptin gene polymorphism (Arg223Gln), atorvastatin administration in carriers of the following genotypes: MM of М235Т polymorphic locus in *ATG* gene, GG of G-308A polymorphic locus in *TNF*–*α* gene, AA of leptin gene polymorphism (Arg223Gln).

Keywords: chronic heart failure, coronary artery disease, obesity, polymorphisms in angiotensinogen gene (М235Т), β2-adrenoreceptors (Gln27Glu), tumour necrosis factor alpha (G-308A), interleukin-6 (С174G), endothelial NO synthase (Glu298Asp), leptin (Arg223Gln) and oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (А/С).

Список публікацій здобувача:

***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації***:

1. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Роль полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в патогенезе хронической сердечной недостаточности и ожирения у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015. №5(42). С. 74–81. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).*
2. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Medicine.* 2015. №12. С. 2–5. *(Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).*
3. Роль поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена в структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2015. Vol. 2. P. 84–87. *(Здобувачем розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
4. Полиморфизм Gln27Glu гена β2-адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца как фактор развития и прогрессирования ожирения / О.И. Кадыкова и др.; *Georgian Medical News*. 2015. Vol. 12(249). P. 59––62. *(Здобувачем зібрана частина клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
5. Кадикова О.І. Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. №3 (68). С. 51-54.
6. Kadykova O. Genetic aspects of the development and progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity. *Проблеми ендокринної патології*. 2016. №3. С. 17-22.
7. Кадикова О.І. Поліморфізм Gln27Glu гена β2-адренорецепторів і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням*. Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №1(73). С. 92––96.
8. Кадикова О.І. Взаємозв’язок структурно-функціональних змін лівого шлуночка з різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, вип. 1 (53). С. 103–106.
9. Кадикова О.І. Оцінка поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Львівський клінічний вісник*. 2016. № 2 (14)-3 (15). С. 23-27.
10. Прогностичне значення поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у прогресуваннi хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Архів клінічної медицини.* 2016. Vol. 22, No. 1. Р. 88-92. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*
11. Значення поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α у розвитку ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця / О.І. Кадикова та ін.; *Международный медицинский журнал*. 2016. №2. С. 11-13. *(Здобувачем забезпечено підбір та проведено інструментальне обстеження хворих, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*
12. Disturbance of carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and obesity with different genotypes of gene of tumor necrosis factor –α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *Sciences of Europe*. 2016. Vol. 2, No 2. Р. 23-28. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано характер змін вуглеводного та ліпідного обмінів).*
13. Structural functional parameters of the heart in patients with coronary heart disease with concomitant obesity depending on genotypes of gene of tumor necrosis factor-α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *British Journal of Educational and Scientiic Studies.* 2016. No.1. (23). Р. 864-872. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано структурно-функціональні параметри серця, виконано статистичну обробку отриманих результатів, написано статтю)*.
14. Distribution of genotypes frequencies of polymorphic loci of С-174G gene of interleukin-6 in patients with coronary heart disease and obesity / O. Kadykova et al.; *Australian Journal of Education and Science*. 2016. № 1. (17). Р. 582-589. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано дистрибуцію генотипів гена інтерлейкіна-6, виконано статистичну обробку отриманих результатів).*
15. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) із хронічною серцевою недостатністю у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №2(74). P. 106––110. *(Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів,підготувала статтю до друку)*.
16. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Експериментальна і клінічна медицина.* 2016. №1(70). С. 80––84.
17. Кадикова О.І. Стан ліпідограми й антропометричних показників у хворих із ішемічною хворобою серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Одеський медичний журнал*. 2016. №2(154). С. 38-41.
18. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Крапівко С.О. Аналіз взаємозв’язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 56-60. *(Здобувач особисто провела аналіз взаємозв’язку показників кардіогемодинаміки з генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння, підготувала статтю до друку).*
19. Kadykova O. The association of the gene of interleykin-6 with obesity in patients with coronary artery disease. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 5(104). C. 547-550.
20. Кадикова О.І. Метаболізм вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з різними генотипами гена інтерлейкіна-6 (C-174G). *Український терапевтичний журнал*. 2017. №1. С. 70-75.
21. Кадикова О.І., Крапівко С.О., Риндіна Н.Г. Зміни кардіогемодинаміки та діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6. *Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*. 2017. Т. 17, вип. 3 (59). С. 118-122. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*
22. Оцінка генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Запорізький медичний журнал*. 2017. №2. С. 139-142. *(Здобувачем зібрано частину клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, здійснено підготовку статті до друку).*
23. Кадикова О.І. Прогресування хронічної серцевої недостатності залежно від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 2 (82), ч. 1. С. 13-15.
24. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln) / O. Kadykova et al.; *The journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine».* 2017. №34. С.7–10. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків*).
25. Кадикова О.І. Гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-агіотензин-альдостеронової системи у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т.3, №1(10). С. 130–135.
26. Кадикова О.І. Диференційований підхід до використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 5, № 1. С. 113–120.
27. Кадикова О.І., Кравчун П.Г. Застосування гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена. *Український медичний часопис*. 2018. № 2 (124), III/IV. С. 1–3. (*Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних*).
28. Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця: пат. № 108078 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601666; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 4 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи*).
29. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. № 110906 Україна: МПК (2016.01) АА61В5/00, G01N33/53 (2006.01). № а201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с. (*Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку).*
30. Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту: пат. № 108077 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601663; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 6 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи*).
31. Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння: пат. на винахід 110906 Україна: МПК (2016.01) АА61В5/00, G01N33/53 (2006.01). № а201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, підготовлно опис винахіду для експертизи*).
32. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. на винахід 118525 Україна: МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № a201800898; заявл. 10.04.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. 2. 6 с. *(Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналіз інформаційно-літературних джерел, клініко-інструментальне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).*

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матереалів дисертації***:

1. Kadykova O. The participation angiotensinogen polymorphism Met235Thr gene in metabolic disorders in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: достижения и перспективы:* материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (г. Душанбе, 29 апр. 2016 г.) Душанбе (Таджикистан), 2016. С.486-487.
2. Kadykova O., Martins O. O. The interaction between left ventricular remodeling with different phenotypes of Gln27Glu polymorphism in β2-adrenoreceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity. *V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın:* tezislər toplusu (Baki, 2016). – Baki, (Azərbaycan), 2016. р.91. (*Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку*).
3. Кадыкова О.И., Лаклай Д. Влияние полиморфных вариантов гена β2-адренорецепторов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма:* материалы Республ. науч.-практ. конф. (г. Ташкент, 2016) г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2016. С.48. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).*
4. Kadykova O., Sheikh Saher The relationship between anthropometric and lipid parameters in patients with ischemic heart disease and obesity depending on the genotype gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp). *9th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young doctors*: аbstract book (Kharkiv, May 19–20, 2016) Kharkiv, 2016. – Р.325. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела оцінку антропометричних параметрів та показників ліпідного обміну, їх порівняння, підготовку тез до друку).*
5. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Кожин М.І. Аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) залежно від систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвяч. пам’яті акад. НАМН України Є.М. Нейка)*: збірник тез ІІ міжнародної наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 2016) Івано-Франківськ, 2016. С.114. *(Здобувач здійснила аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, підготовку тез до друку).*
6. Кадыкова О.И. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Студенческая медицинская наука ХХI века: I форум молодежных научных обществ:* материалы XVI-й международной конф. студентов и молодых ученых и I Форума молодежных научных обществ (г. Витебск, 2-3 ноября 2016 г.) Витебск (Беларусь), 2016. С.326-328.
7. Kadykova O. The g-308a tumor necrosis factor alpha gene variant associated with the heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал*: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 року) Київ, 2017. С.72.
8. Кадыкова О.И. Асоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли-α с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. «Году молодёжи»* (г. Душанбе, 2017), Душанбе, 2017. С.31.
9. Кадыкова О.И. Значение полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли-α в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи*: материалы IV Международная науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (г. Алматы, 20-21 апр. 2017г.) Алматы, 2017. С.33-34.
10. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України* (м. Тернопіль, 24-26 квіт. 2017р.) м.Тернопіль, 2017р. С.18.
11. Кадыкова О.И. Показатели липидограммы у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтаза оксида азота (Glu298Asp). *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины*: материалы республ. науч.-практ. конф. (г. Ташкент, 13 апр. 2017г.) Ташкент, 2017. С.63.
12. Kadykova O. Association of the OLR1gene with lipid metabolism in patients with coronary artery disease and obesity. *10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 2017), Kharkiv, 2017. Р.41.
13. Кадикова О.І. Внесок поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α у розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця*. Актуальні питання внутрішньої медицини*: матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) Дніпро, 2018. С. 88.
14. Кадикова О.І. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α залежно від індексу маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) Львів, 2018. С. 110.
15. Kadykova O. The lipid metabolism in depending on genotype of the gene of tumor necrosis factor-α in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал:* матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-29 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 56.
16. Kadykova O. Association between oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene polymorphism with heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: новые возможности:* материалы XIIІ Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.) Душанбе (Таджикистан), 2018. P. 112.
17. Kadykova O., Kravchun P. Assosiation between gender features and distribution of polymorphisms of genes of renin-agiootensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease and obesity. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання):* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 1-2 бер. 2018 р.) Харків, 2018. С. 78. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*
18. Kadykova O., Molotiagyn D. Leptin gene variant associated with the obesity. *International Congress of Medical Sciences*: abstract book (Sofia, 2018 May 10th – 13th) Sofia (Bulgaria), 2018. P. 116. *(Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнток, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
19. Kadykova O., Mayorova M., Shaparenko O. Oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene variant associated with the obesity. *13th Bialystok International Medical Congress:* abstract book (Bialystok 2018 May 17th – 19th) Bialystok (Poland), 2018. P. 4. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*
20. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Варіативність метаболічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність, що виникла на тлі ішемічнох хвороби серця та ожиріння. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання):* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 28 лютого – 2 березня 2019 р.) Харків, 2019. С. 48. *(Здобувачем проведено оцінку варіативності метаболічних показників, підготовку тез до друку).*

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  ВСТУП\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 34  38 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 49 |
| 1.1 Сучасний стан проблеми хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 49 |
| 1.2 Генетичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 58 |
| 1.3 Фармакогенетичний профіль хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 70 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 82 |
| 2.1 Клінічна характеристика хворих\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 82 |
| 2.2 Методи дослідження\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 93 |
| РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ОЦІНКА МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 104 |
| 3.1 Особливості клінічних проявів хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 104 |
| 3.2 Оцінка змін вуглеводного обміну у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння\_\_ | 105 |
| 3.3 Оцінка змін ліпідного обміну у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння\_\_ | 110 |
| 3.4 Кореляційні структури метаболічних порушень у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 114 |
| 3.5 Дисперсійний аналіз варіативності показників ліпідного та вуглеводного профілів у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 116 |
| РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_ | 119 |
| 4.1 Оцінка структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 119 |
| 4.2 Типи ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 128 |
| 4.3 Дисперсійний аналіз варіативності структурно-функціональних параметрів серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 131 |
| РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВПЛИВУ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЮ АКТИВАЦІЄЮ ТА ІМУННИМ ЗАПАЛЕННЯМ, НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ОЖИРІННЯ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 132 |
| 5.1 Роль поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену в патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 132 |
| 5.1.1 Участь поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена в метаболічних порушеннях і структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 136 |
| 5.2 Значення поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 142 |
| 5.2.1 Поліморфізм Gln27Glu гена β2-адренорецепторів і порушення вуглеводного, ліпідного обмінів і кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 147 |
| 5.3 Оцінка поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 153 |
| 5.3.1 Порушення вуглеводного, ліпідного обмінів і показників кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з різними генотипами гена фактора некрозу пухлини – α (G-308A)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 160 |
| 5.4 Роль поліморфізму С174G гена інтерлейкіна-6 у патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 166 |
| 5.4.1 Вплив генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 172 |
| РОЗДІЛ 6. АСОЦІАЦІЇ ІНСЕРЦІЙНО-ДЕЛЕЦІЙНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ У ЕНДОТЕЛІАЛЬНІЙ ДИСФУНКЦІЇ, ПОРУШЕННЯХ АДИПОКІНОВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, З НАРОСТАННЯМ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 180 |
| 6.1 Оцінка показників ендотеліальної дисфункції в обстежених хворих шляхом визначення поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у розвитку хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 185 |
| 6.1.1 Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) із показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 185 |
| 6.2 Оцінка генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця в розвитку хронічної серцевої недостатності й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 192 |
| 6.2.1 Антропометричні параметри, показники вуглеводного і ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 197 |
| 6.3 Значення поліморфізму гена окислених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1* (А/С) у патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 205 |
| 6.3.1 Стан антропометричних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки в залежності від поліморфізму гена окислених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 211 |
| РОЗДІЛ 7. ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ \_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 218 |
| 7.1 Гендерні особливості розподілу досліджуваних поліморфізмів генів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 218 |
| 7.1.1 Гендерні особливості розподілу поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 218 |
| 7.1.2 Гендерні особливості розподілу поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 220 |
| 7.1.3 Гендерні особливості розподілу поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини–α у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 222 |
| 7.1.4 Гендерні особливості розподілу поліморфізму С174G гена інтерлейкіна-6 у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 225 |
| 7.1.5 Гендерні особливості розподілу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 226 |
| 7.1.6 Гендерні особливості розподілу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 228 |
| 7.1.7 Гендерні особливості розподілу поліморфізму гена окислених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 230 |
| 7.2 Гендерні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з урахуванням поліморфізмів досліджуваних генів\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 233 |
| 7.3 Оцінка якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з урахуванням поліморфізмів досліджуваних генів\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 233 |
| 7.3.1 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 234 |
| 7.3.2 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 236 |
| 7.3.3 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 238 |
| 7.3.4 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 240 |
| 7.3.5 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіну-6\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 242 |
| 7.3.6 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азота\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 244 |
| 7.3.7 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 246 |
| 7.3.8 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 248 |
| РОЗДІЛ 8. ІНДИВІДУАЛІЗОВАНІ ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ПРОГНОЗУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 251 |
| 8.1 Модель індивідуалізованого прогнозування виживаності хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 251 |
| 8.2 Визначення вірогідності несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння \_ | 254 |
| РОЗДІЛ 9. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗІНОГЕНУ, β2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ, ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ–α, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ, ЛЕПТИНУ Й ОКИСЛЕНИХ ЛІПОПРОТЕЇДІВ НИЗЬКОЇ ЩІЛЬНОСТІ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 263 |
| 9.1 Порівняльний аналіз впливу несприятливих генотипів досліджуваних генів на ефективність використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 263 |
| 9.2 Оцінка ефективності використання різних гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням у залежності від поліморфізмів досліджуваних генів\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 269 |
| 9.2.1 Застосування гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 270 |
| 9.2.2 Оцінка ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів\_ | 272 |
| 9.2.3 Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 275 |
| 9.2.4 Вивчення динаміки ліпідограми на тлі застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 277 |
| 9.2.5 Оцінка ефективності застосування статинів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 280 |
| 9.2.6 Стан ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 282 |
| 9.2.7 Застосування статинів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С)\_\_\_\_\_\_\_\_ | 284 |
| РОЗДІЛ 10. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 287 |
| ВИСНОВКИ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 360 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 363 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | 365 |
| Додаток А | 417 |

Перелік умовних позначень

|  |  |
| --- | --- |
| А | – Пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час  систоли лівого передсердя |
| АГ | – артеріальна гіпертензія |
| АПОЕ | –аполіпопротеїн Е |
| АПФ | – ангіотензинперетворювальний фермент |
| АР | –абсолютний ризик |
| АТ | – артеріальний тиск |
| АТ II | – ангіотензин II |
| АТГ | – ангіотензиноген |
| БРА | – блокатор рецептора ангіотензина |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВР | – відносний ризик |
| ВТЗСЛШ | – відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ВТМШП | – відносна товщина міжшлуночкової перетинки |
| ВШ | – відносини шансів |
| ГЛШ | – гіпертрофія міокарда лівого шлуночка |
| ДАТ | – діастолічний артеріальний тиск |
| ДНК | –дезоксірибонуклеїнова кислота |
| ДДЛШ | –діастолічну дисфункція лівого шлуночка |
| ДІ | – довірчий інтервал |
| Е | – пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка |
| ЕДТА | – етилендіамінтетраоцтова кислота |
| ЕКГ | – електрокардіографія |
| Ехо-КГ | – ехокардіографія |
| ЖЗ | –життєздатність |
| ЗСЗ | –загальний стан здоров’я |
| ЗХС | – загальний холестерин |
| ІБ | –інтенсивність болю |
| ІЛ | – інтерлейкін |
| ІМ | – інфаркт міокарда |
| ІММЛШ | – індекс маси міокарда лівого шлуночка |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ІР | – інсулінорезистентність |
| ІТСМЛШ | – індекс товщини стінки міокарда лівого шлуночка |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| КА | – коефіцієнт атерогенності |
| КГЛШ | –концентрична гіпертрофія лівого шлуночка |
| КДО | – кінцевий діастолічний об'єм |
| КДР | – кінцевий діастолічний розмір |
| КСО | – кінцевий систолічний об'єм |
| КСР | – кінцевий систолічний розмір |
| ЛП | – ліве передсердя |
| ЛШ | – лівий шлуночок |
| ММЛШ | –маса міокарда лівого шлуночка |
| МС | – метаболічний синдром |
| ОС | – об'єм стегон |
| ОТ | – об’єм талії |
| ОЦК | –об’єм циркулюючої крові |
| ПЗ | –психічне здоров’я |
| ПКЗ | – психологічний компонент здоров’я |
| ПЛР | –полімеразна ланцюгова реакція |
| ППТ | – площа поверхні тіла |
| ПТГ | – порушення толерантності до глюкози |
| РАС | – ренін-ангіотензинова система |
| РААС | – ренін-ангіотензин-альдостеронова система |
| РЕФ | – рольове емоційне функціонування |
| РФФ | – рольове фізичне функціонування |
| САС | – симпато-адреналова система |
| САТ | – систолічний артеріальний тиск |
| СВ | –серцевий викид |
| СДЛШ | – систолічна дисфункції лівого шлуночка |
| СН | – серцева недостатність |
| ССЗ | – серцево-судинні захворювання |
| СФ | –соціальне функціонування |
| ТГ | – тригліцериди |
| ТЗСЛШ | – товщина задньої стінки лівого шлуночка |
| ТМШП | – товщина міжшлункової перетинки |
| УО | – ударний об’єм |
| ФВ | – фракція викиду |
| ФК | – функціональний клас |
| ФКЗ | – фізичний компонент здоров’я |
| ФНП | – фактор некроза пухлини |
| ФП | – фібриляція передсердь |
| ФФ | –фізичне функціонування |
| ХС ЛПВЩ | – холестерин ліпопротеїдів високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ | – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ | – холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ХСН | – хронічна серцева недостатність |
| ЦД | – цукровий діабет |
| ЧСС | – частота серцевих скорочень |
| ЯЖ | – якість життя |
| ADRB1 | – β1-адренорецептор |
| ADRB2 | – β2-адренорецептор |
| Са | – кальцій |
| EDN1 | –ендотелін-1 |
| eNOS | –ендотеліальна синтаза оксиду азота |
| iNOS | –індуцібельна синтаза оксиду азота |
| НbА1с | – глікозильований гемоглобін |
| НОМА | – Homeostasis Model Assessment |
| iVRT | – тривалість фази ізоволюмічного розслаблення міокарду |
| К | – калій |
| Mg | – магній |
| Na | – натрій |
| NO | – оксид азоту |
| NYHA | – New-York Heart Association |
| β1-АР | – β1-адренорецептор |

ВСТУП

**Актуальність теми.** У XXI столітті хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається найважливішою проблемною галуззю сучасної медицини та має величезне соціальне значення у зв'язку з високою поширеністю, неухильно наростаючим, прогностично несприятливим перебігом і значними економічними втратами (А. Н. Беловол, И. И. Князькова, 2017; D. Mozaffarian et al., 2015).

За даними національних реєстрів європейських країн та епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН серед дорослого населення складає 1–5 % та зростає пропорційно віку, серед осіб віком понад 65 років вона становить 10 % [3]. Про вагомість прогнозу клінічно-маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів помирає протягом 4 років, а у хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50 %. З огляду на сталу демографічну тенденцію, у тому числі і в Україні, зростання питомої ваги населення старших вікових груп, питання надання медичної допомоги хворим із ХСН набуває дедалі більшої актуальності [4].

Близько двох третин випадків ХСН є наслідком ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними багатоцентрових досліджень (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS-SHF, MERIT-HF, NETWORK, GISSI-HF, Val-HeFT, DIG, CHECK-HF, OPERA-HF, SEE-HF), ІХС стала провідною причиною серцевої недостатності, її виявлено у 64 % хворих із ХСН [5–9]. Виживаність пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу істотно нижча, ніж хворих із ХСН іншої етіології [10].

Актуальним аспектом проблеми ХСН є серцево-судинна коморбідність, котра може виникнути як наслідок ураження органів-мішеней під час серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і як причина прогресування та декомпенсації ХСН, що призводить до смерті [11]. Тому заслуговують на увагу стани, що погіршують перебіг та прогноз ХСН. Так, аналіз літературних джерел свідчить про негативний вплив ожиріння на прогноз ХСН, але результати досліджень не є однозначними. Значення ожиріння як фактора ризику розвитку та наростання тяжкості ССЗ останнім часом значно зросло, тому що поширеність ожиріння у світовій популяції збільшилася [12, 13]. Вищенаведене обґрунтовує актуальність обраної теми, вирішення якої дозволить покращити діагностику та лікування ХСН.

Патогенез ХСН являє собою складний каскад нейрогуморальних, ендотеліальних та імунних реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє з іншими та сприяє прогресуванню захворювання. На даний час все більше уваги приділяють вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку ХСН. Дослідження генома людини зробили реальною ранню досимптомну діагностику не лише спадкових, а й багатьох коморбідних захворювань. Генетичні фактори, безсумнівно, відіграють важливу роль у патогенезі ХСН, але відомостей про механізми генетичного контролю схильності до серцево-судинної патології недостатньо [14]. Наявні дані клінічних досліджень про поліморфізм генів, що відповідають за розвиток ССЗ, суперечливі. Не вивчено прогностичну цінність виявлених поліморфних маркерів генів структурних білків у хворих із ХСН ішемічного ґенезу. Усе це свідчить про те, що дослідження в цій галузі є досить перспективними.

На цей час вивчається велика кількість генів, що беруть участь у формуванні як ендотеліальної дисфункції, так і порушень ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпато-адреналової системи (САС), імунної відповіді при ХСН [15-22]. Проте залишається низка невирішених питань, пов’язаних з оптимізацією діагностики та лікування ХСН у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ожиріння.

З урахуванням вищезазначеного є актуальним вивчення генетичних детермінант, метаболічних і морфо-функціональних особливостей розвитку та наростання тяжкості ХСН з подальшим аналізом предикторності, що може відіграти провідну роль у ранній діагностиці, обґрунтованому прогнозуванні ускладнень і підвищенні ефективності лікування хворих на ІХС та ожиріння.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (державний реєстраційний номер 0111U001395) (2012-2014 рр.), «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континууму» (державний реєстраційний номер 0111U003389) (2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (державний реєстраційний номер 0118U000929) (2017-2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров`я.

**Мета дослідження**. Оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння на підставі визначення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфо-функціональних особливостей як чинників розвитку та наростання тяжкості коморбідної патології.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано такі **завдання дослідження**:

1. З'ясувати особливості клінічних проявів хронічної серцевої недостатності та провести оцінку метаболічних параметрів обмінів вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

2. Вивчити структурно-функціональні параметри серця та типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння.

3. Оцінити вплив генетичних факторів, асоційованих з нейрогуморальною активацією та імунним запаленням, на перебіг хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

4. Установити асоціації інерційно-делеційних поліморфізмів генів, що беруть участь у формуванні ендотеліальної дисфункції, порушеннях адипокінового та ліпідного обмінів, із наростанням тяжкості хронічної серцевої недостатності у обстежених хворих.

5. Установити предикторні властивості поліморфізмів генів, асоційованих з нейрогуморальною активацією, ендотеліальною дисфункцією, імунним запаленням, порушеннями адипоцитокінового, ліпідного обмінів у формуванні та прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ожирінням.

6. Проаналізувати статеві особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння й провести оцінку якості життя зазначеного контингенту хворих.

7. З'ясувати динаміку показників вуглеводного, ліпідного обмінів і ремоделювання серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням на тлі лікування з урахуванням комбінацій несприятливих генотипів.

8. Розробити спосіб терапевтичної корекції дисліпідемії та здійснити оцінку ефективності використання різних гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням з урахуванням динаміки досліджених показників у залежності від генотипів досліджуваних поліморфізмів генів.

*Об'єкт дослідження:* хронічна серцева недостатність, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця в поєднанні з ожирінням.

*Предмет дослідження:* показники вуглеводного та ліпідного обмінів; тип ремоделювання серця; систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка; алельні поліморфізми генів ангіотензіногена (Met235Thr), β2-адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини – α (G-308A), інтерлейкіну-6 (С174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C); показники якості життя та їх вплив на ефективність використання стандартної терапії.

*Методи дослідження:* клінічні, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, генетичні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблена концепція оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих із хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння, на підставі дослідження генетичних особливостей розвитку коморбідної патології та оцінено ступінь впливу молекулярно-генетичних показників на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Оцінено клініко-анамнестичні, метаболічні показники, структурно-функціональні параметри серця, установлено типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка та трансмітрального кровотоку у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності та наявності ожиріння.

Ідентифіковано в мешканців східної України генетичні варіанти поліморфних локусів генів, що пов’язані з ризиком розвитку, тяжкістю й характером перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння – одиничні поліморфізми гена ангіотензіногена (Met235Thr), β2-адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини–α (G-308A), інтерлейкіну-6 (С174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C) – і оцінено їх внесок у різні патогенетичні ланки зазначеної коморбідності.

Установлено алельні варіанти-кандидати як розвитку хронічної серцевої недостатності [Т алель і ТТ генотип поліморфізму М235Т гена ангіотензіногена, А алель і АА генотип поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α, G алель і GG генотип поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6, G алель і GG генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, С алель і СС генотип поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C)], так і сприятливого перебігу (наявність С алеля поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, G алеля гена фактора некрозу пухлини–α, С алель гена інтерлейкіна-6, А алель гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, А алель гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*).

Визначено, що наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності обумовлено збільшенням частоти патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння.

Доведено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є такі генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α, GG поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, СС поліморфного локусу A/C гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

Доведено, що маркерами ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння є рівень інсуліну вищий за 19,76 мкОД/мл, індекс маси тіла більше 27,6 кг/м2, кінцевий систолічний об'єм більше 186 мл, фракція викиду нижча за 33 %, а також наявність генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена та генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α.

Визначено, що з ризиком розвитку та несприятливим перебігом хронічної серцевої недостатності в чоловіків пов’язано носійство алеля Т поліморфізму М235Т гена ангіотензиногена, алеля G і генотипу GG поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, генотипу АА поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлин–α; у жінок – алеля С поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C), а частота варіабельності алеля M поліморфізму М235Т гена ангіотензиногена проявила себе як протективний фактор.

Установлено асоціацію якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння, із поліморфізмами генів, що вивчалися.

Науково обґрунтовано призначення комплексної терапії хронічної серцевої недостатності й оцінено ефективність використання різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння залежно від несприятливої комбінації генотипів.

Обґрунтовано спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з урахуванням генотипів досліджуваних генів. Доведено ефективність застосування розувастатину в носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α, GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), аторвастатину в носіїв генотипів: ММ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α, АА поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на винахід «Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) АА 61В 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 118525, UA, МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01) від 25.01.2019, Бюл. №2 та 3 державними патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту» № 108077, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця» № 108078, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) АА 61В 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначення незалежних предикторів виживання пацієнтів за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини своєчасно діагностувати групу високого ризику ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння.

Розроблено спосіб прогнозування розвитку та перебігу хронічної серцевої недостатності шляхом визначення наявності G алеля та GG генотипу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) і алеля Τ та генотипу ТТ поліморфізму М235Т гена ангіотензиногена, що дозволяє лікарям-терапевтам покращити діагностику у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Обґрунтовано доцільність використання інерційно-делеційних поліморфізмів генів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутнім ожирінням, що сприяє поліпшенню ранньої діагностики при коморбідності.

Упроваджений алгоритм диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ожирінням дозволяє лікарю оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок метаболічних і гемодинамічних ефектів з урахуванням генетичних поліморфізмів у пацієнтів із зазначеною патологією.

Запропонований спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з призначенням гіполіпідемічних засобів залежно від генотипів досліджуваних генів дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров'я персоніфікувати медикаментозну терапію.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП «Міської клінічної лікарні № 27» ХМР, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської студентської лікарні, кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мєщанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Луганської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КУ «Міська клінічна лікарня № 7», м. Запоріжжя, кардіологічних та терапевтичних відділень поліклініки та стаціонару КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», кардіологічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру.

Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем визначено напрямок та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологію дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з добору хворих на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлено первинну медичну документацію, сформовано електронну базу даних. Здобувач самостійно зробила статистичну обробку та провела науковий аналіз отриманих результатів дослідження. Здобувачем оцінено динаміку показників під впливом проведеного лікування, особисто написані всі розділи дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувач особисто представляла основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила впровадження результатів роботи в практичну роботу закладів охорони здоров’я і навчальний процес.

**Апробація роботи.** Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено й обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Медицинская наука: достижения и перспективы» (29 апреля 2016г., Душанбе, Таджикистан); «V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın» (31 Maym 2016, Baki, Azərbaycan); «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма» (13 мая 2016г., 13 мая 2017 г., Ташкент, Республика Узбекистан); «Студенческая молодежная наука XXI века: I форум молодежных научных обществ» (2-3 ноября 2016г., Витебск, Беларусь); «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячені пам’яті акад. НАМН України Є.М. Нейка)» (6-7 жовтня 2016р., Івано-Франківськ-Яремче, Україна); «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (20-21 апреля 2017 г., Алматы, Республика Узбекистан); XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяч. 60-річчю ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського (24-26 квітня 2017 р., Тернопіль, Україна); ХII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абули ибни Сино с межд. участием, посвященной «Году молодежи» (28 апреля 2017 г., Душанбе, Таджикистан); ХVIII-му Національному конгресі кардіологів України (20-22 вересня 2017 р., Київ, Україна); «79-ій Загальноуніверситетській конференції студентів та молодих вчених» (25-27 квітня 2018 р., Львів, Україна); International Congress of Medical Sciences (10-13 May 2018, Sofia, Bulgaria); 13th Bialystok International Medical Congress (17-19 May 2018, Bialystok, Poland); «Актуальні питання внутрішньої медицини» (16-17 травня 2018 р., Дніпро, Україна); «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті, Вісімнадцяті Данилевські читання) (1-2 березня 2018 р., 28 лютого – 1 березня 2019 р., Харків, Україна); 9th, 10th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young doctors (19-20 May 2016, 24-26 May 2017, Kharkiv, Ukraine).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 52 наукові праці, у тому числі 27 статей (12 одноосібно), з них 20 – у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, та 7 статей в іноземних журналах, 2 державні патенти України на винахід, 3 державних патенти України на корисну модель, 20 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і симпозіумах.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 428 сторінках і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, у яких викладено клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 37 рисунками та 134 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 54 сторінках, містить 447 джерел, із яких 118 – кирилицею та 329 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

* 1. Сучасний стан проблеми хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні ССЗ, поширеність ХСН не лише не знижується, а й неухильно зростає [3, 23]. За різними підрахунками з ХСН сьогодні хворіють щонайменше від 15 до 23 млн осіб. За даними національних реєстрів різних країн середній (без урахування віку) показник поширеності ХСН у популяції коливається від 1 до 5 % [24, 25]. З віком поширеність СН прогресивно зростає. Так, за даними Фремінгемського дослідження поширеність СН серед чоловіків зростає від 0,8 % у віковій категорії 50-59 років до 6,6 % - у віці 80-89 років (у жінок від 0,8 до 7,9 % відповідно) [26].

Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів помирає протягом 4 років, а у хворих із тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50 % [27]. Лікування хворих з ХСН потребує значних коштів — 1–2 % від загальних витрат на охорону здоров’я в індустріально розвинених країнах, 2/3 із яких припадають на стаціонарне лікування пацієнтів, госпіталізованих із приводу декомпенсації кровообігу [28]. Із огляду на сталу демографічну тенденцію, у тому числі і в Україні, зростання питомої ваги населення старших вікових груп, питання надання медичної допомоги хворим з ХСН набуває дедалі більшої актуальності [4, 29–33].

У проведених багатоцентрових дослідженнях (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS-SHF, MERIT-HF, NETWORK, GISSI-HF, Val-HeFT, DIG, CHECK-HF, OPERA-HF, SEE-HF) було переконливо показано, що провідною причиною розвитку СН є ІХС, яка реєструється в середньому у 64 % пацієнтів з ХСН. При цьому виживаність у хворих з ХСН ішемічного ґенезу істотно нижче, ніж у хворих з ХСН іншої етіології, що обумовлено більш виразним несприятливим перебігом основного патологічного процесу [5–9, 34–40].

Механізми розвитку та наростання тяжкості ХСН при ІХС різноманітні. Сучасне розуміння патогенезу ХСН привело до формування поняття «серцево-судинного континууму», запропонованого в 1991 р V. Dzau і E. Braunwald [41, 42]. Серцево-судинний континуум – це безперервний ланцюг взаємопов'язаних змін у серцево-судинній системі від впливу факторів ризику до розвитку термінального ураження серця з розвитком ХСН і смертельного наслідку. З певного етапу ураження серця прогресування серцевої недостатності (СН) відбувається за загальними закономірностями, практично, не залежними від етіологічного фактора [43, 44].

ХСН, як закономірний результат серцево-судинного континууму, являє собою багатокомпонентний синдром, що включає як гемодинамічні, так і нейрогуморальні перебудови. Структурна перебудова та дилатація камер серця, зменшення розтяжності кардіоміоцитів і рухливості стінок лівого шлуночка (ЛШ), затримка натрію та води, системна вазоконстрикція та судинне ремоделювання, а також нейрогуморальная активація – це ланки одного ланцюга, що представляє відоме «замкнуте коло» патогенезу ХСН. Однак провідними ланками прогресування СН є гіпертрофія міокарда та ремоделювання серця.

Виділяють два типи гіпертрофії: концентрична, що виникає при перевантаженні тиском (артеріальна гіпертензія (АГ), стеноз аортального клапана) й ексцентрична гіпертрофія, що відображає перевантаження серця об'ємом (клапанні регургітації, вроджені аномалії) [45]. Незалежно від типу гіпертрофії в міокарді розвиваються подібні зміни. Відбувається потовщення кардіоміоцитів, з'являється підвищений вміст колагену III типу, фібробластів. Просвіт дрібних коронарних судин звужується, а їх відносна щільність зменшується, що при підвищеній потребі м'язи серця в кисні призводить до відносної коронарної недостатності та гіпоксії міокарда. Іншою ключовою ланкою є ремоделювання, яке зачіпає як камери серця, так і периферичні судини. Ремоделювання міокарда включає гіпертрофію кардіоміоцитів, зміну форми та збільшення об'єму камер серця як компенсаторну реакцію, спрямовану на підтримку серцевого викиду (СВ). Ці зміни відбуваються в умовах гіперреактивності САС і РААС, що вносять істотний внесок в прогресування СН. Гіперактивація САС веде до збільшення напруги та зменшення укорочення міокарда шлуночків, що в свою чергу викликає істотне зростання потреби міокарда в кисні. При цьому погіршуються умови кровопостачання субендокардіальних шарів міокарда, що сприяє виникненню локальних порушень його скоротливості [46]. Тахікардія, що виникає як компенсаторний механізм для підтримки СВ, збільшує потребу серцевого м'яза в кисні та швидко виснажує енергетичні запаси міокарда, посилюючи порушення скоротливості та приводячи до подальшого зниження СВ. САС діє на міокард і безпосередньо [47], що обумовлено надмірною стимуляцією катехоламінами адренорецепторів міокарда й активацією повільних кальцієвих каналів. Надалі виникає перевантаження мітохондрій кальцієм, що призводить до уповільнення процесів рефосфорілювання аденозиндіфосфата, виснаження запасів креатинфосфату й аденозинтрифосфату з подальшим порушенням процесів скорочення та розслаблення міокарда. У результаті активації фосфоліпаз і протеаз руйнується клітинна мембрана, що разом із дефіцитом енергії призводить до загибелі кардіоміоцитів. Активація САС грає також ключову роль у ґенезі шлуночкових аритмій шляхом посилення порушень автоматизму, тригерної активації та зворотного входу збудження в ураженому міокарді. Активізація тканинних та циркулюючих компонентів РААС призводить до збільшення площі кардіоміоцитів [48, 49]. За рахунок синтезу різних вазоактивних речовин (альдостерону, норадреналіну, ендотеліну та вазопресину) відбувається гіперпродукція фібробластів і фіброз міокарда. М'язовий шар, а згодом й інтима-медія периферичних судин товщають із підвищенням загального периферичного судинного опору. Як наслідок ЛШ істотно збільшується в об'ємі і, що найбільш важливо, стає більш сферичним, що супроводжується зниженням скорочувальної здатності міокарда. Таким чином, наслідки гіперактивації САС і РААС при ХСН можна представити так: дисфункція та загибель кардіоміоцитів (некроз, апоптоз); погіршення гемодинаміки (зниження щільності та спорідненості β-рецепторів); гіпертрофія міокарда; збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС); провокація ішемії міокарда (тахікардія, гіпертрофія, вазоконстрикція); аритмоґенезу (погіршення гемодинаміки, гіпертрофія, гіпоксія) [50–53].

Особливості розвитку ХСН у хворих на ІХС обумовлені не лише шлуночкової дисфункцією, а також постійною участю в цьому процесі коронарної недостатності. При ішемії міокарда виникає порушення балансу між надходженням кисню та потребою в ньому міокарда, що призводить до некрозу приблизно третини обсягу кардіоміоцитів. Близько 45 % кардіоміоцитів зберігають свою функцію, але знаходяться в стані компенсаторного гіперкінезу, що призводить згодом до їх локальної компенсаторної гіпертрофії, крім того, вони електрично нестабільні. Чверть кардіоміоцитів становлять найбільший інтерес, оскільки вони активно не скорочуються, але зберігають мінімальне споживання кисню й основні компоненти клітинного метаболізму. Подібні ділянки міокарда прийнято називати різними термінами в залежності від ступеня та тривалості ішемії та виразності структурно-метаболічних змін. Найбільш часто вживають термін «приголомшений» (stunned) міокард. Е. Braunvald [54] визначив його як запізнювання відновлення регіональної дисфункції міокарда після гострого періоду ішемії з наступною реперфузією. Тривала ішемія, на думку S.H. Rahimtoola і співавт. [55], призводить до формування «сплячого» (hibernating) міокарда. Це явище скоріше компенсаторно-пристосувальне до хронічного дефіциту кисню на тлі тривалої ішемії міокарда навіть у стані спокою. При гібернації міокарда, на відміну від станіруючого міокарда, є узгодженість у зниженні міокардіального кровотоку та функції міокарда. Найбільш важливо, що ці види диссінергії міокарда, за даними A. Rozanski і співавт. [56], оборотні як при відновленні кровотоку, так і при нормалізації балансу надходження-споживання міокардом кисню. Подальші дослідження дозволили об'єднати обидва ці стани терміном «життєздатний» (viable) міокард. Дані ділянки міокарда є гіпо- або акінетічнимі, але зберігають певний рівень метаболізму та резерв скоротності, а їх функція може бути відновлена [57]. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі розвитку зворотної ішемічної дисфункції міокарда, до кінця не відомі. Для пояснення розвитку глибокого сну та станування міокарда було запропоновано кілька теорій. Найбільший інтерес викликає теорія ішемічного прекондиціонування. Прекондиціонування може викликати короткочасний епізод ішемії, наступний за повної реперфузією. Багаторазове повторення епізодів ішемії серця призводить до активації ATФ-залежних калієвих каналів, вкорочення потенціалу дії, зменшення входу іонів кальцію всередину кардіоміоцитів, що в кінцевому результаті збільшує поріг ішемічного пошкодження серця [58]. Таким чином, персистуюча ішемія міокарда, оглушений і гібернований міокард вносять свою специфіку в розвиток ХСН у хворих на ІХС.

Ще одним важливим фактором виникнення міокардіальної дисфункції у хворих на ІХС є порушення функції ендотелію коронарних судин, властиве цій патології. Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій є моношар клітин, що вистилає внутрішню поверхню судин, який є аутокрінним, паракрінним і ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Функції ендотелію в організмі зводяться до підтримки гомеостазу шляхом регуляції рівноважного стану протилежних процесів: тонусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція), анатомічної будови судин (ремоделювання/інгібування факторів проліферації), гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу й агрегації тромбоцитів), місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів), визначає коагуляційні й антикоагуляційні властивості крові. Будучи активним ендокринним органом, що володіє виключно високою метаболічною та секреторною активністю, ендотелій безперервно виробляє велику кількість найважливіших біологічно активних речовин, серед яких центральне місце належить оксиду азоту (NO) [59–61]. Зниження синтезу NO ендотеліальними клітинами судин є одним з патофізіологічних базисів розвитку ХСН [62]. Вважають, що прогресування СН може бути результатом різкого зниження вироблення NO, причому дефіцит NO прямо пропорційний ступеню тяжкості СН (чим вище функціональний класс (ФК), тим виразніше ендотеліальна дисфункція пов'язана з дефіцитом оксиду азоту) [62]. Наведені вище дані дають патофізіологічну основу для розуміння тих тісних і складних взаємозв'язків, які існують між патогенетичними механізмами розвитку та наростання тяжкості ХСН у хворих на ІХС.

Для сучасного хворого характерна множинність супутніх захворювань - поліморбідність (незалежне поєднання різних хвороб у одного пацієнта), які можуть надавати взаємовплив на перебіг і клінічні прояви патологій (принцип суперпозиції). Зі збільшенням віку пацієнта зростає і частота хронічних хвороб і їх поєднань, що викликає труднощі для лікаря загальної практики в своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування.

Надлишкова масса тіла й ожиріння відіграють значну роль у розвитку багатьох неінфекційних хвороб, призводять до скорочення очікуваної тривалості життя та несприятливо впливають на якість життя. Вони обумовлюють 44 % випадків цукрового діабету (ЦД) 2 типу, 23 % випадків ІХС та від 7 до 41 % випадків деяких видів раку [12, 13, 63].

Роль ожиріння як фактора ризику розвитку ССЗ останнім часом значно зросла, так як поширеність ожиріння у світовій популяції збільшилася. Ожиріння відноситься до факторів ризику розвитку ССЗ, ЦД, а наявність ожиріння у хворих на ІХС сприяє її прогресуванню та підвищенню смертності [64].

У великих проспективних дослідженнях (у Фрамінгемского дослідженні - Framingham Heart Study, в дослідженні здоров'я медсестер – Nurses 'Health Study, в дослідженні здоров'я Буффало – Buffalo Health Study) було показано, що у жінок і чоловіків з надмірною вагою або з ожирінням підвищений ризик ССЗ [26]. У той же час встановлено, що зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням дозволяє запобігати формуванню ССЗ.

Із одного боку, ожиріння незалежно підвищує ризик ССЗ навіть за відсутності метаболічних порушень. З іншого боку, ожиріння є найважливішим фактором ризику не лише ССЗ, але і ЦД 2 типу. Збільшення маси тіла на 1 кг підвищує ризик виникнення ССЗ на 3,1 %, а ЦД 2 типу – на 4,5–9 % [65].

Аналіз великих баз даних показав, що у представників європеоїдної раси найнижча загальна смертність спостерігається при індексі маси тіла (ІМТ) від 20 до 24,9 кг/м2; а в східно-азіатській популяції, включаючи Китай, Корею, Японію, при ІМТ від 22,6 до 27,5 кг/м2. Подальше зниження ваги не захищає від виникнення ССЗ, а ризик смерті підвищується при значеннях ІМТ вище або нижче зазначених значень (U-подібна залежність рівня смертності від ІМТ) [66]. У РФ найнижча загальна смертність зареєстрована при рівнях ІМТ 24-26,9 кг/м2, тобто «сприятливий» прогностичний діапазон ІМТ в російській популяції зміщений в сторону більш високих значень [67].

Структурні зміни серця при ожирінні можна поділити на такі основні складові: гіпертрофія ЛШ, зміни структурної побудови серцевої тканини, ожиріння серця, зміни розмірів правого шлуночка та лівого передсердя (ЛП), клапанна хвороба серця [68–71]. Багато дослідників установили незалежну асоціацію ожиріння з гіпертрофією ЛШ [72]. Деякі вчені вважають, що збільшення маси ЛШ при ожирінні є пропорційним збільшенню площі поверхні тіла та не є патологічним [73]. Попередні дослідження довели, що при ожирінні має місце дилатація камер серця [74, 75]. За наявності ожиріння товщина стінки ЛШ у більшості випадків переважає ступінь дилатації його порожнини (концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ)) [74]. Визначено також більший розмір ЛП у хворих на ожиріння у порівнянні з групою осіб із нормальною вагою. Механізми, що призводять до збільшення розміру ЛП, ідентичні тим, котрі зумовлюють гіпертрофію ЛШ: збільшення ІМТ, гіпертензія, об’ємне перевантаження та порушення діастолічного наповнення.

Framingham Heart Study серед хворих на ожиріння показало більший ризик виникнення фібриляції передсердь (ФП), що пояснювалось саме збільшенням розміру ЛП [26, 76]. У осіб з вираженим і тривалим (понад 15 років) ожирінням розвинулися гемодинамічні зрушення викликають морфологічні та функціональні зміни ЛШ. При ожирінні збільшення розмірів серця відбувається паралельно зі збільшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Наростання жирової тканини на тлі збільшення ОЦК призводить до швидкого виснаження фізіологічного резерву та збільшення ЛШ [72].

Збільшення товщини міокарда знижує надмірну напругу його волокон, що дозволяє зберегти нормальну скоротливу здатність ЛШ, хоча і створює передумови для розвитку діастолічної дисфункції ЛШ. В основі лежить недостатня кількість капілярів на одиницю об'єму м'язової тканини, яке призводить до погіршення дифузії кисню в гіпертрофовані м'язові волокна. Тривала напруга стінки ЛШ веде до його дилатації та розвитку систолічної дисфункції з ознаками застійної СН [68].

Кардіопатія ожиріння спостерігається виключно в осіб з ожирінням важкого ступеня; при цьому переважають порушення функції ЛШ [77]. Недостатність правих відділів серця виникає як результат підвищеної циркуляції крові та недостатності ЛШ. У деяких випадках певний внесок у розвиток правошлуночкової недостатності вносить легенева гіпертензія, яка розвивається в зв'язку з гіпоксією, викликаною синдромом нічного апное, і може супроводжуватися альвеолярною гіповентиляцією.

Товщина стінок ЛШ при ожирінні наростає як відповідь міокарда не лише на гемодинамічні зрушення, але і на гормонально-метаболічні зміни, притаманні ожирінню. Так, маса міокарда збільшується в зв'язку з гіпертрофією кардіоміоцитів, викликаної безпосереднім впливом гіперінсулінемії або підвищеним рівнем ангіотензину II (АТІІ) [78].

Гіперактивація РААС при ожирінні через збільшення концентрації АТII веде і до негативних метаболічних наслідків: підвищується активність і транскрипція ліпогенних ензимів (гліцерол-3-фосфатдегідрогенази та синтезу жирних кислот), що сприяє збільшенню запасів жиру в адипоцитах у вигляді тригліцеридів (ТГ). Відбувається зниження поглинання глюкози периферичними тканинами та збільшується глюконеогенез, що сприяє зниженню інсуліночутливості периферичних тканин. Продукція АТII також впливає на ріст і диференціювання адипоцитів. При гіперпродукції АТII йде підвищене утворення великих інтраабдомінальних адіпоцитів (у нормі продукуються малі адипоцити), що сприяє збільшенню маси жирової тканини [79, 80] Ожиріння супроводжується численними патофізіологічними механізмами впливу на міокард.

Аналіз представлених публікацій про вплив ожиріння на структурно-функціональні зміни міокарда дає можливість виділити наступні механізми: підвищення маси міокарда ЛШ [72], дилатацію порожнин серця, формування систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ [81]. У цілому зміни міокарда при ожирінні дозволяють пояснити підвищений ризик розвитку застійної СН [82, 83]. Ожиріння та ХСН потенціюють один одного у відношенні розвитку несприятливого впливу на структуру та функцію серця: збільшується рівень перед-і постнавантаження на серце, особливо у осіб з вираженим і тривалим (>15 років) ожирінням; зростає ризик формування змішаної форми ГЛШ.

У монографії Н.А. Мазура [84] в якості однієї з етіологічних причин діастолічної форми CH названо ожиріння. Однак аналіз діастолічних показників залежно від ступеня ожиріння та типу ремоделювання ЛШ авторами цих досліджень не проводився. Найбільшій обсяг досліджень стосується вивчення систолічної функції ЛШ. При аналізі її стану в осіб з ожирінням більшість авторів вказують на наявність прихованої систолічної дисфункції, яка проявляється неадекватним збільшенням індексів скоротливості у відповідь на навантаження об'ємом, збільшенням СВ та ОЦК, ударного та хвилинного об'ємів [85]. При цьому підкреслюється, що у частини пацієнтів перераховані вище показники збільшуються лише при фізичному навантаженні. Дослідження гемодинаміки в залежності від ступеня ожиріння представлені лише роботами по вивченню систолічної функції, а опубліковані дані представляються не цілком однозначними [85]. Підводячи підсумки, необхідно відзначити, що, незважаючи на згадану обширність дослідженого матеріалу, аналіз представленої літератури дозволяє висловити думку про недостатню вивченість низки питань, що стосуються прямого впливу на міокард при ожирінні, і великий частоті отримання суперечливих даннях.

Таким чином, ожиріння – це прогностично несприятливий фактор, що визначає серцево-судинний ризик, такого патологічного стану, як ІХС, що трансформується у ХСН.

Вищенаведене обґрунтовує актуальність проведення подальших досліджень з метою поглибленого вивчення патогенетичних основ ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння.

* 1. Генетичні аспекти прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Останнім часом увага багатьох дослідників прикута до вивчення молекулярно-генетичних факторів розвитку ХСН, пошуку генів схильності й аналізу взаємозв'язку їх поліморфізмів з етіологічними чинниками та факторами ризику.

У клінічній практиці дослідження генома людини частіше здійснюється за допомогою молекулярного тестування генів, які отримали назву генів схильності, або генів-кандидатів. Останні можна визначити як гени, спадкові (поліморфні) варіанти яких, у відносно невеликому ступені впливають на функцію кодованих білків (ферментів), сумісні з життям, але в поєднанні з несприятливими зовнішніми факторами можуть бути причиною різних захворювань [14, 86].

Результати міжнародного науково-дослідного проекту «Геном людини» дозволили розшифрувати нуклеотидну послідовність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і з'ясувати, що у людини налічується близько 3 млрд пар нуклеотидів і приблизно 30 000-40 000 генів, що кодують відповідні поліпептиди. При цьому виявилося, що гени різних людей при майже повній ідентичності не абсолютно однакові, тому визначення послідовності людського генома в принципі має включати в себе і секвенування численних варіацій кожного гена. Найбільш частою причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації - заміни поодиноких нуклеотидів, або так званий поліморфізм поодиноких нуклеотидів [single-nucleotide polymorphism (SNP)]. Рідше зустрічаються інші генетичні зміни, наприклад, різне число повторень однакових коротких ділянок гена, а також делеції нуклеотидів або невеликих фрагментів гена. Частота появи замін нуклеотидів в результаті редуплікаціі складає більше 1 %, отже, з огляду на наявність в геномі людини близько 3 млрд нуклеотидів, у конкретного індивідуума можлива присутність кількох мільйонів SNP. В останнє десятиліття накопичується все більше даних, що свідчать про те, що саме SNP за рахунок формування специфічних алелей генів вносять великий вклад в фенотипічні відмінності між людьми, у тому числі в персональні особливості розвитку захисних реакцій, а також схильність до цілого ряду захворювань [87]. У зв'язку з цим практикуючому лікарю дуже важливо знати, як конкретно результати генетичного тестування можуть допомогти в прогнозуванні, оцінці стану хворого та підборі лікування. В даному огляді зроблена спроба відповісти на ці питання.

Дослідженню зв'язку поліморфізму генів з наявністю найбільш поширених ССЗ і активністю проведеної даній групі пацієнтів терапії присвячено чимало робіт. Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури показує, що найбільший інтерес викликає вивчення поліморфізму генів, що кодують білки, що входять в структуру ферментів, гормонів і рецепторів нейрогуморальних систем, що беруть участь у розвитку та прогресуванні більшості ССЗ, у тому числі і ХСН. До таких нейрогуморальних систем, насамперед, слід віднести РААС і САС.

Однією з ключових ланок РААС є активність ангіотензіногена (АТГ). Що стосується гена, що кодує АТГ і гена, що кодує ангиотензинові рецептори 1-го типу (АТР 1), то описано багато їх поліморфних варіантів, однак найбільш активно вивчається поліморфізм М235Т, що приводить до заміни метіоніну (М) в 235-му положенні гена *АТГ* (*AGT*) на треонін (Т). За даними ряду авторів, поліморфізм М235Т асоціюється з рівнем активності АТГ плазми крові, вмістом АТII і, отже, з ризиком ССЗ [88–91].

У часності, у дослідженні, яке проводилося в Південній Німеччині, в якому брали участь 228 чоловіків і 168 жінок у віці 52-65 років, було продемонстровано наявність асоціацій між T235M-поліморфізмом і рівнем АТГ в плазмі (p<0,05), а також I/D-поліморфізмом гена *АПФ* і рівнем АПФ в плазмі (p<0,01). Із дослідження були виключені особи, які приймали антигіпертензивні препарати або естроген-замісну терапію. Після поправки на стать, вік і рівень АТ T235 аллель гена *AТГ* був також пов'язаний з більш низькою концентрацією прореніну (p<0,03) і реніну (р<0,01) в плазмі, проте асоціації з рівнями АПФ і альдостерону виявлено не було [92].

В іншому дослідженні, де брали участь 125 пацієнтів, які страждають на АГ, але раніше не отримували терапії, було доведено, що поліморфізм T235 гена *AGT* є незалежним предиктором кращої відповіді на монотерапію інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) [93].

В Аугсбургскому когортному дослідженні за участю 634 пацієнтів з АГ показано, що необхідність використання двох і більше антигіпертензивних засобів була набагато більш виразною в групі пацієнтів – носіїв аллеля Т235 [94].

Що стосується зв'язку поліморфізму вищевказаного гена з розвитком безпосередньо ХСН, то на сьогоднішній день ця сфера залишається малодослідженою. Цій темі присвячена порівняно невелика кількість робіт, і більше того, їх аналіз показує, що дані про роль поліморфізму гена *АТГ* у розвитку ХСН дещо суперечливі.

Оскільки аллель T у поліморфному варіанті М235Т асоціюэться з підвищеним вмістом АТII, логічно було б припустити, що даний генотип повинен переважати серед пацієнтів з ХСН [95]. Це припущення частково підтверджує метааналіз 185 досліджень з загальною кількістю спостережень 64 978, проведений в 1997 р. J. Steassen et al. [96], в яких вивчався поліморфізм різних генів, що кодують білки РААС в залежності від раси, статі та віку. Встановлено, що частота виявлення поліморфних варіантів генів РААС варіює залежно від раси (мажорний алель – T235 гена *АТГ* – частіше зустрічається у афро-американців і азіатів, ніж у представників білої раси) і віку (відзначається збільшення частоти мажорного алеля кожні 25 років), але не залежить від статі.

Дані про вплив поліморфного варіанту М235Т гена *АТГ* на перебіг ХСН так само нечисленні та суперечливі. У деяких дослідженнях показано, що даний поліморфний варіант є детермінантою підвищеного ризику розвитку ХСН у хворих ІХС [97–99]. Причому японські вчені в дослідженні за участю 422 пацієнтів (середній вік – 62 роки, 81% становили чоловіки) з документованою ІХС (50 % пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ)) і 406 обстежених у групі порівняння (без ІХС) свідчать, що поліморфізм М235Т може бути самостійним фактором ризику ІХС у людей, котрі не мають інших загальновідомих факторів ризику: з нормальним ІМТ, що не палять, без обтяженого анамнезу по ІХС, з генотипом II гена АПФ [100].

У той же час інші автори не встановили значущих відмінностей у розвитку та прогресуванні ХСН в залежності від поліморфного варіанту вищевказаного гена [101–103]. Дані протиріччя, ймовірно, можна пов'язати з відсутністю великих проспективних досліджень у цій області.

Поряд з РААС, важливе значення в патогенезі ряду ССЗ, у тому числі й ХСН, має САС. Як відомо, при ХСН відбувається зміна співвідношення та зменшення чутливості адренергічних рецепторів міокарда, що призводить до гіперактивації САС. Очевидно, що активність β-адренергічних рецепторів у пацієнтів з ССЗ може залежати від поліморфізму генів, що кодують їх.

У літературі є відомості про результати досліджень, метою яких було вивчення поліморфізму генів β1-адренорецепторів (*ADRB1*) і β2-адренорецепторів (*ADRB2*). Серед описаних поліморфних варіантів гена *ADRB2* звертає на себе увагу поліморфізм Thr164Ile гена *ADRB2*. За даними проведених досліджень, присутність 164Ile-алеля асоціюється зі зниженням скорочувальної функції міокарда у трансгенних білих мишей [104]. У проведеному S. B. Liggett et al. [105] дослідженні даного поліморфізма за участю 259 хворих на ідіопатичну СН і СН ішемічного генезу було виявлено розвиток більш важкої форми СН у пацієнтів – носіїв 164Ile-алеля. Рівень смертності та кількість госпіталізацій також були вище в порівнянні з гомозиготами по 164Thr-алелю. Інші поліморфні варіанти гена *ADRB2* у цьому ж дослідженні (Arg16Gly і Gln27Glu) не були пов'язані з ризиком розвитку ХСН і її прогнозом [106]. Крім того, при дослідженні поліморфізму гена *ADRB2* виявлений зв'язок поліморфного варіанту Arg16Arg з більш низьким пороговим рівнем активації САС і більш високими концентраціями адреналіну, норадреналіну й їх метаболітів, ніж при поліморфному варіанті Arg16Glu. У дослідженнях показано, що генотипи Glu27Glu і Arg16Arg поліморфізму гена *ADRB2* і Gly49Gly – поліморфний варіант гена *ADRB1* частіше в порівнянні з групою контролю зустрічалися у пацієнтів з ХСН [107].

Передбачається, що поліморфізм генів, що кодують β-адренорецептори, також може обумовлювати значну варіабельність відповіді на терапію β-адреноблокаторами. При дослідженні впливу поліморфізму адренергічних рецепторів на лікування карведілолом у пацієнтів з ХСН краща відповідь відзначався у хворих з аллелем Glu27 гена *ADRB2*. Результати дослідження показують, що у пацієнтів з алелем Glu27 гена *ADRB2* значно покращилась фракція викиду (ФВ) ЛШ у порівнянні з поліморфним варіантом Gln27. Дане дослідження проводилося в США і включало 1094 пацієнтів (із них – 217 афроамериканців і 877 пацієнтів європеоїдної раси) з ХСН II-IV ФК і ФВ ЛШ не більше 35%, які були рандомізовані на прийом плацебо або карведилолу (в дозах від 6,25 до 50,0 мг двічі на день) протягом 15 місяців, при цьому не було встановлено жодних значущих відмінностей в отриманих результатах залежно від раси пацієнтів [108]. F. Rochais et al. досліджували ефекти різних β-адреноблокаторів (бісопрололу, метопрололу, карведилолу) та апределілі, що скорочувальна здатність серця у пацієнтів – носіїв Arg389 майже в 1,5 рази вище в порівнянні з носіями Glu389, а карведилол істотно знижує цю скоротність переважно в разі носійства аллеля Arg389 гена *ADRB1* [109]. В іншому дослідженні застосування карведилолу у 224 пацієнтів з ХСН сприяло більш виразному поліпшенню ФВ у гомозигот Arg389, ніж у Glu389 – гомозигот [110]. У дослідженні за участю 61 пацієнта з систолічною ХСН, які отримували метопролол, підтверджено більш виражене посилення насосної функції ЛШ у гомозигот Arg389 у порівнянні з носіями Glu389, а також зменшення кінцево-діастолічного розміру (КДР) у носіїв алеля Glu49 у порівнянні до Ser49 – гомозигот [111].

Вищенаведені дані ще раз свідчать про важливу роль САС і РААС в розвитку ХСН і про необхідність всебічного вивчення механізмів (у тому числі і генетичних) їх регуляції. Проте вивчення лише нейрогуморальних систем повністю не пояснює закономірностей розвитку даної патології, у зв'язку з чим в останні роки спостерігався підвищений інтерес до ролі імунозапальних реакцій і ендотеліальної дисфункції в патогенезі ХСН.

Неспецифічна активація макрофагів і моноцитів, що виникає при порушеннях мікроциркуляції, призводить до утворення прозапальних цитокінів (зокрема, ФНП-α, а також інтерлейкіну-1α (ІЛ-1α), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і ін.), що визначають несприятливий перебіг ІХС і розвиток ХСН. Доведено, що підвищення експресії прозапальних цитокінів прямо пов'язане з ФК ХСН і тісно корелює з концентрацією передсердного натрійуретичного пептиду, а також деяких інших нейрогормонов [112, 113]. Такі цитокіни запалення, як ІЛ-1, фактор некрозу пухлини (ФНП)-α, інтерферони стимулюють синтез NO в кардіоміоцитах шляхом індукції індуцібельной NO-синтази (iNOS) [114]. NO, індукований цитокінами, надає негативний хронотропний ефект на кардіоміоцити [115]. Крім того, показано, що NO сприяє розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів і викликає їх апоптоз, що призводить до прогресування ХСН [116, 117]. У дослідженнях VEST і SOLVD було виявлено, що підвищення рівнів циркулюючих ФНО-α і ІЛ-6 пов'язане зі зниженням виживання пацієнтів [118, 119].

У літературі зустрічається відносно небагато даних про асоціації поліморфізму генів, що кодують прозапальні цитокіни, з розвитком ССЗ, а дослідження, присвячені зв'язку цих поліморфізмів з ризиком розвитку і характером прогресування ХСН у хворих ІХС, поодинокі. Так, С. Н. Шилов та співавт. у своїй роботі показав, що поліморфні варіанти генів *ІЛ-1β* (С + 3953Т), *ФНП-α* (G-308A), ендотеліальної NO-синтази (*eNOS*) (Glu298Asp) не тільки є детермінантами підвищеного ризику розвитку ХСН у хворих ІХС, а й асоційовані з тяжкістю та характером перебігу СН у даної категорії пацієнтів. Крім того, доведено, що поліморфні локуси гена *ІЛ-1β* (С + 3953Т) асоційовані з виразністю порушень інотропної функції серця та ремоделювання ЛШ. Необхідно відзначити, що дослідження проводилося за участю пацієнтів європеоїдної раси, новосибірської популяції. Усього було обстежено 226 хворих на ІХС з ХСН I-IV ФК, з них – 149 чоловіків і 77 жінок у віці від 45 до 65 років. Групу контролю склали 136 осіб, з них – 63 чоловіки і 73 жінки у віці від 45 до 65 років без серцево-судинної патології і важких хронічних захворювань [14, 113]. В іншому дослідженні, куди були включені 266 пацієнтів з ХСН і з ФВ нижче 40%, ніяких асоціацій між плазмовими концентраціями ФНП-α і поліморфізмом гена *ФНП-α* (308 AG, 238 AG, *TNF beta* Ncol і 3TACE) не спостерігалося [120].

L. Spinarova et al. [121] вивчали поліморфізм G8002A і 3A/4A гена ендотеліну-1 (*EDN1*), а також поліморфізм гена *ФНП-α* – A308G, A238G, *ФНП-β* Ncol і 3TACE у пацієнтів з ХСН ішемічного генезу та ЦД. У дослідження були включені 224 пацієнта європеоїдної раси (176 чоловіків і 48 жінок, середній вік яких склав 55 років), з ХСН II-IV ФК і доведеним зниженням ФВ ЛШ менше 40%. Автори не виявили зв'язку між плазмовими концентраціями ендотеліну-1 і поліморфізмом G8002A (р=0,87, p=0,81) і 3A/4A (p=0,871, p=0,749) гена *EDN1*. Також не спостерігалося взаємозв'язків між плазмовими концентраціями ФНП-α і поліморфними варіантами генів *ФНП-α, β* і *ФНП-α*. Однак встановлено, що алель А поліморфізму G8002A в порівнянні з алелем G зустрічався достовірно частіше у пацієнтів, які перенесли ІМ і/або мають ішемічну хворобу нижніх кінцівок. У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією не виявлено переважання того чи іншого поліморфного варіанту гена *EDN1*. Були зроблені висновки, що поліморфні варіанти гена *EDN1* і *ФНП-α* не є важливими генетичними детермінантами у пацієнтів з ХСН, і їх плазмова концентрація в більшій мірі залежить від тяжкості СН.

Суперечливість отриманих даних, ймовірно, пов'язана з відсутністю великих рандомізованих досліджень, присвячених даній проблемі, що ще раз підкреслює необхідність подальшого вивчення поліморфізму генів, що кодують прозапальні цитокіни, а також їх вплив на формування і прогресування ССЗ і ХСН.

Існує також необхідність у встановленні взаємозв'язку між патогенезом ХСН і мутаціями гена *еNOS*. Увага зосереджена на дослідженні трьох передбачуваних функціональних варіантів гена (-786T> C) (rs2070744), інтрони 4 (повторення 27 пар азотистих основ) і Glu298Asp (Rs1799983).

Поліморфізм Glu298Asp в екзоні 7 пов'язаний з низькими плазмовими концентраціями NO і зменшенням реактивності судин. Метааналіз декількох типів поліморфізму гена *еNOS* при ІХС показав, що коефіцієнт нерівновагомого зчеплення дорівнює 1,17 (95 % ДІ – 1.07, 1.28) для Glu298Asp, 1,17 (95 % ДІ – 1.07, 1.28) для –786T> C і 1.12 (95 % ДІ – 1.01, 1.24) для інтрона 4 [122]. Відзначено значні відмінності в частоті Asp298 і –786C алелей в етнічних групах [123]. Встановлено, що для популяції Азії характерна більш низька частота гомозигот Asp298 і –786C (Asp/Asp – 0,48 % проти європейців 10,73%; C/C – 7,6 % проти європейцев 32,3 %) гена *еNOS* і низька частота поширеності ІХС. Пропорція суб'єктів, гомозиготних за алелем інтрона 4, виявилася схожою з азіатами (1,6 і 2,0 % відповідно). Існують дані про низьку частоту суб'єктів гомозиготних за алелем Asp298 серед амеріндів і в змішаній іспаномовній групі [124, 125].

Деякі дослідники пов'язують поліморфізм Glu298Asp (rs1799983) гена *еNOS* з дозозалежним зниженням ферментативної активності еNOS і зниженням продукції NO [122]. Гомозиготи Asp/Asp характеризуються більш низькою активністю еNOS у порівнянні з генотипом Glu/Glu. Іншим можливим механізмом впливу цього поліморфізму на рівень/активність еNOS може бути його нерівноважне зчеплення з ще не встановленими функціональними варіантами гена *еNOS* [126]. Крім цього, багаточисельними дослідженнями встановлено, що ендотелійзалежна вазодилатація у випадку присутності алеля 298Asp (894Т) пошкоджується, і цей тип поліморфізму, пов'язаний з ІХС і АГ, є предіктором атеросклерозу каротидної артерії. Більш того, авторами був досліджений зв'язок між основним ефектором РААС АТII і алельним поліморфізмом G894Т гена *еNOS*. Встановлено, що цей тип поліморфізму визначає системну та ниркову гемодинамічну відповідь на АТII. Цей ефект більшою мірою проявляється у чоловіків у порівнянні з жінками [127].

Суперечливі результати були отримані в турецькій популяції. Деякі великі дослідження підтвердили роль Glu298Asp поліморфізму гена *еNOS* у розвитку ІХС [128, 129]. На відміну від цих досліджень, J. Karvonen і співав. [130] виявили, що Glu298Asp поліморфізм гена *еNOS* не є основним фактором ризику ССЗ, а G894Т поліморфізм не впливає на розвиток ІХС [131]. Такі ж результати були одержані і в турецькій популяції [132].

У популяції Ірану проведено кілька великих досліджень, що розглядають Glu298Asp поліморфізм гена *еNOS* як можливу причину розвитку ІХС. Були отримані суперечливі дані. Обстеження 241 пацієнта з КАГ підтвердженої ІХС (обстеження проводилось в клініці Shahid Rajaee Heart Hospital) і 261 особи без ознак ІХС виявило, що даний поліморфізм є незалежним чинником ризику ІХС. Наведені дані свідчать: частота генотипів Glu/Glu, Glu/Asp і Asp/Asp в контрольній групі склала 61,3 %, 32,2 % і 6,5 % відповідно і 46,5 %, 42,7 % і 10,8 % у пацієнтів з ІХС (р=0,03). Проте, в інших роботах не було виявлено взаємозв'язку між Glu298Asp поліморфізмом і атеросклерозом [133].

Так, Cai H. і співав. не виявили в Австралійській популяції асоціації між поліморфізмом гена *еNOS* і ризиком розвитку ІХС [134]. Hibi K. і співав. показали можливу схильність до гострого ІМ осіб, гомозиготних за Glu298Asp поліморфізмом, яка не впливає на тяжкість атеросклерозу [135]. У дослідженні, проведеному Hingorani A. D. і співав., спостерігалася висока частота народження Asp298 гомозигот серед пацієнтів із ССЗ [136]. Lembo G. і співав. у своєму дослідженні підтверджують роль Glu298Asp поліморфізму в розвитку ССЗ в Італії [137]. Gardemann A. досліджував Т алелі Glu298Asp поліморфізму гена *еNOS* у осіб молодого віку. У його дослідженні було показано, що Т алель збільшує ризик розвитку ІМ [128]. Nassar B. A. і співав. в Канаді [138], Jaramillo P. C. і співав. в Чилі [139] в одноіменних дослідженнях не виявили асоціацію між поліморфізмом гена *еNOS* і ризиком розвитку ССЗ.

Результати досліджень Colombo і співав. [133], Kerkeni і співав. [140], Cam і співав. [141], Berdeli і співав. [142], проведених відповідно в популяціях Італії, Тунісу і Туреччини навпаки, показують наявність зв'язку поліморфізму та ССЗ. Новітні дослідження в Іранській популяції також підтверджують наявність даного зв'язку, особливо у осіб молодше 55 років. В Ірані та Тунісі частота алеля Asp була однакова і склала 0,23 і 0,22 відповідно [140], перевищивши частоту алеля в Туреччині (0,17) [142]. Більш високий показник спостерігався в популяції Великобританії (0,31) [136], Італії (0,30) [133] і Канади (0,43) [138].

Підводячи підсумки, дослідники змушені констатувати, що в даний час немає достатньої інформації, що стосується взаємозв'язку цих варіантів гена *еNOS*. З'ясування гаплотипов і нерівноважного зчеплення між поліморфними локусами гена *еNOS* дозволило б більш повно досліджувати роль еNOS в розвитку ССЗ. Вивчення поліморфізму *еNOS* надалі було розширено дослідженнями в рамках двох міжнародних проектів – HapMap і Seattle SNPs [143, 144]. У цих дослідженнях увага була сфокусована на визначенні мутацій генів, пов'язаних із запаленням і ССЗ. Надалі ці дані використовуються для визначення нерівноважного зчеплення між окремими варіантами гена еNOS в різних популяціях та етнічних групах.

На ендотеліальну дисфункцію також здійснює вплив лептин – адипоцитокін, що за рахунок високих концентрацій може викликати NO-опосередковану вазодилатацію [145], а також викликає прозапальний ефект, пов'язаний з надмірною масою тіла й ожирінням. Установлено, що носійство 223R алеля гена рецептора лептину (гомозиготи за 223R алелем та гетерозиготи) асоціювалося з комбінованою гіперліпідемією, зниженою чутливістю до інсуліну й ожирінням [146].

Дослідження в кардіології за останні роки довели вплив лептину на виникнення та прогресування ССЗ, через кореляцію з такими чинниками кардіо-васкулярного ризику, як концентрація ліпідів, рівень АТ, порушення гемостазу та запалення [147, 148]. Описано, що гіперлептинемія є незалежним предиктором серцевих подій у хворих на ІХС, маркером стратифікації ризику при нестабільній стенокардії та фактором розвитку гострого коронарного синдрому [149].

Лептин кодується геном лептину, у людини він локалізується в 7а31.3 хромосомі, складається з трьох екзонів, розділених двома нітронами [150]. Ген лептину – один з кандидатних генів ожиріння, що найбільш інтенсивно вивчається, у людини [151, 152]. У літературі описані рідкісні мутації (F17L, VI ЮМ) і поліморфізм (С-188А) гена лептину [153, 154].

У роботі J. Hager з співавторами в 1998 році було встановлено [155], що гомозиготи по 19G алелю мають більш низький рівень лептину, ніж носії 19А алеля. W.D. Li зі співавторами в 1999 році встановили [156], що A19G поліморфізм гена лептину є предиктором ожиріння (гетерозиготи мали вищий показник ІМТ, ніж гомозиготи по 19А і 19G алелям), хоча за даними інших досліджень зв'язку з цим виявлено не було.

Разом із тим, у ряді досліджень не було виявлено відмінностей рівня лептину й асоціацій з ІМТ, співвідношення об’єм талії (ОТ)/ об’єм стегон (ОС), масою тіла та жирової масою тіла у носіїв різних генотипів гена лептину [157–159].

Важлива роль у вивченні механізмів розвитку лептинорезистентності відводиться генетичним дослідженням, присвяченим вивченню поліморфізмів гена рецептора до лептину. Вважається, що ряд поліморфізмів гена лептинового рецептора можуть відігравати важливу роль в регуляції функціонування цього рецептора та в патофізіологічних механізмах розвитку ожиріння.

У даний час відомо кілька поліморфізмів гена рецептора лептину: Q223R, K656N, K109R, Т34СЗ, G 1019А. Серед них поліморфізм A668G досліджується найбільш часто. Поліморфізм A668G локалізован у 6 екзоні екстрацелюлярної ділянки рецептора лептину в С домені, що має лептин-зв'язувальну зону, що призводить до одиночної амінокислотної заміни глютаміна (Gln) на аргінін (Arg) в кодоні 223 й обумовлює вимірювання функціональної активності лептинового рецептора [160–162]. У літературі цей поліморфізм найбільш часто позначають як Q223R, а алельні форми гена рецептора до лептину позначаються як 223 Q і 223R. Поширеність алелів значно відрізняється в різних країнах і етнічних групах, в часності, частота 223 R алеля для азіатів значно вище, ніж для інших етнічних груп – до 0,85 [163]. Поширеність 223R алеля у здорових європейців за даними різних авторів становить від 0,41 (Англія) до 0,44 (Нідерланди) [164, 165].

У ряді досліджень було встановлено, що носійство 223R алеля гена рецептора до лептину асоційоване з високим рівнем циркулюючого лептину та зниженням чутливості лептинового рецептора [166–169], а також з ІМТ [167, 169, 170]. Іншими дослідниками були отримані дані про асоціацію R223 алеля з рівнем глюкози й інсуліну [171, 172]. M.G.V. Gottlieb з співавторами в 2009 році встановили зв'язок цього поліморфізму з МС: Q223Q і Q223R генотипи частіше зустрічалися у хворих метаболічним синдромом (МС), ніж у здорових [173].

Встановлено, що носійство 223R алеля гена рецептора лептину (гомозиготи по 223R алелю та гетерозиготи) асоціювалося з комбінованою гіперліпідемією, зниженою чутливістю до інсуліну й ожирінням [174].

Однак, у результаті проведеного дослідження A. Constantin із співавторами в 2010 році не встановлено зв'язку між Q223R поліморфізмом і такими показниками, як ІМТ і ОТ [175]. A. Lakka з співавторами в 2004 році також не виявили зв'язку між ІР і поліморфізмом гена лептинового рецептора [176].

Таким чином, результати досліджень, присвячених вивченню поліморфізмів гена лептину та лептинового рецептора, суперечливі. Потрібні подальші дослідження для уточнення зв'язку поліморфізмів гена лептину з рівнем лептину, ожирінням та інсулінорезистентність (ІР), а також ризиком розвитку ССЗ і ХСН.

OLR1 – ген, що кодує рецептор 1 окисненого ліпопротеїну низької щільності. Дію даного білка опосередковано через циклічний аденозинмонофосфат і підсилює окиснення ліпопротеїну низької щільності. Поліморфізм гена *OLR1* VS4-14A/G і IVS4-73C був вивчений у пацієнтів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу. Варіанти GG і AG асоціювалися з розвитком гострого порушення мозкового кровообігу та корелювали з вмістом ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), причому у гомозигот відзначено важкий перебіг ішемічного інсульту [177]. Результатів досліджень поліморфізму гена *OLR1* у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння ми не знайшли, що обумовило цікавість для проведення подальших досліджень.

Отже, проведений літературний аналіз залишив низку питань щодо ролі зазначених поліморфізмів генів у розвитку та прогресуванні ХСН у хворих на ІХС з супутнім ожирінням, визначення котрих необхідно найближчим часом.

1.3 Фармакогенетичний профіль хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Як вже зазначалось, в основі сучасних поглядів на патогенез ХСН лежить патологія нейрогуморальної регуляції кровообігу. Порушення гемодинаміки призводить до активації багатьох вазоконстрікторних і вазодилатуючих нейрогормональних систем, серед яких основними є РААС та САС. У зв'язку з цим, найбільш обґрунтованим у лікуванні ХСН є використання препаратів, що блокують ці патологічні механізми [30].

Для лікування ХСН застосовуються такі групи лікарських засобів, як діуретики, іАПФ і/або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРАІІ), β-адреноблокатори, серцеві глікозиди (дигоксин). Кожен з представників даних груп лікарських засобів можуть по-різному діяти у хворих, що зумовлено їх фармакогенетичним профілем [178].

Механізм дії іАПФ при ХСН обумовлений блокадою АПФ. Доведено, що рівень АПФ приблизно на 50 % знаходиться під генетичним контролем і залежить від поліморфізму гена АПФ, структура якого була визначена в 1988 році. Незабаром після цього був ідентифікований ID поліморфізм, який полягає у вставці (insertion) або втрати (deletion) фрагмента з 287 нуклеотидів в 16-м інтроні гена АПФ. На підставі розподілу I- і D-алелей виділяють три генетичних варіанти поліморфізму: гомозиготні – II, DD, а також гетерозиготний ID. Багатьма дослідженнями доведено, що D-алель і DD-генотип є важливими генетичними факторами ризику ССЗ, у той час як I-алель і II-генотип є протективними факторами. Проведено велику кількість робіт по вивченню поліморфізму гена *АПФ* у хворих з ІМ, АГ та дилатаційною кардіоміопатією - основними причинами розвитку ХСН, де була виявлена висока частота поширення D-алеля і DD-генотипу [179].

БРАІІ блокують рецептори АТII першого типу. Ген судинного рецептора АТI першого типу (*АTR1*) розташований на хромосомі 3q21-q25. Описано 16 його поліморфних станів, із них клінічно найбільш повно охарактеризована мутація в положенні 1166, яка веде до заміни аденіну (А) на цитозин (С). Таким чином, можливі наступні варіанти генотипів гена *ATR1*: АА, АС, СС [180]. Від типу поліморфізму вищевказаних генів залежить ефективність іАПФ, БРА II.

У роботі Mooser і ін. відзначено, що тільки у 25-50% пацієнтів, які отримували в якості монотерапії іАПФ або блокатори кальцієвих каналів, були досягнуті цільові рівні АТ. У решти 50 – 75% хворих АТ не нормалізувався, більш того, розвивалися побічні ефекти. Численні дослідження щодо зв'язку ефективності інгібіторів РААС з її поліморфізмом генів свідчать про те, що ID поліморфізм гена *АПФ* пов'язаний з ефективністю застосування іАПФ, БРАII. У той же час проведені поодинокі дослідження на нечисленних вибірках відносно впливу поєднаного поліморфізму декільких генів на клінічні фенотипи й адекватніость відповіді на терапію. оскільки причиною розвитку патології, як правило, є поєднання декількох мутацій, а моногенні захворювання зустрічаються досить рідко, то дослідження адитивного впливу генів на цей процес і диференційовану відповідь на терапію мають велике практичне значення [181, 182].

Результати дослідження ефективності ID поліморфізму гена *АПФ* на регресію гіпертрофії ЛШ на тлі застосування іАПФ, отримані при вивченні різних популяций, вкрай суперечливі. Лікування еналаприлом пацієнтів з АГ (популяція Японії) протягом 12 міс знижувало індекс маси ЛШ у осіб з DD генотипом більшою мірою в попорівнянні з II (24 і 7%, відповідно) [183].

He Н. обстежено 157 осіб китайської популяції з АГ і ГЛШ і показано, що при DD генотипі застосування іАПФ беназеприлу було більш ефективним у регресії ГЛШ [183].

У дослідженнях Stavroulakis G.A. та ін. грецької популяції застосування фозіноприлу в дозі 20 мг/добу протягом 6 міс у пацієнтів з АГ викликало зниження систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), яке було більш виражено при DD генотипі [184]. У той же час при дослідженні Ohіshi і ін. ефекту імідаприлу в дозі 5 мг/добу протягом 6 тижнів у гіпертоніків була відзначена тенденція до більш значного зниження ДАТ при ІІ генотипі [185].

У дослідженні Kurland і ін. носії цього генотипу також характеризувались більш значним зниженням ДАТ на тлі дікування ірбесартаном [186].

Winkelmann B.R. і ін. показали, що поліморфізм *АТГ* 235 Met/Thr або М235Т впливає на рівень попередника АТI АТГ – в сироватці крові. Присутність алеля Thr/Thr пов'язана з більш високим рівнем АТГ [187]. Обстежено 125 пацієнтів з АГ при монотерапії іАПФ кращий результат досягався у носіїв алеля Thr. Schunkert H. та ін. у дослідженні, яке включало 634 пацієнта, показали, що САТ і ДАТ у носіїв цього алеля були вище, а ефективність застосування двох або більше гіпотензивних препаратів в 2,1 рази вище в попорівнянні з носіями Met алеля [188].

За даними Benetos А. і ін., поліморфізм А1166С гена рецепторів до АТII першого типу пов'язан із підвищенням чутливості судин до АТII у пацієнтів з ІХС та збільшенням жорсткості аорти при АГ [189]. На тлі лікування іАПФ було відмічено, що у носіїв С алеля зниження жорсткості аорти було в 3 рази вище в порівнянні з гомозиготами 1166А. Дослідження, проведені Miller J.A. і ін. на 66 здорових добровольцях європейського походження, показали, що орноразовий прийом лозартану викликав значно більше зниження АТ у носіїв С алеля в попорівнянні з гомозиготами за алелем А [190].

Результати досліджень Takahashi T. та ін. і Ye R.J. та ін. показали, що індукований використанням іАПФ кашель пов'язаний з I алелем [191, 192]. В обстеженні 127 пацієнтів АГ (97 отримували цилазаприл і 30 – беназіприлгідрохлорид протягом 8 тижнів) встановлено, що у 48 з них прийом іАПФ викликав кашель. Серед пацієнтів, у яких у відповідь на прийом іАПФ виникав кашель, II генотип зустрічався у 56,3%, а без кашлю – у 23,3%. Рівень АПФ у групі з кашлем до початку лікування був достовірно нижче в порівнянні з групою без кашлю. Такі ж дані отримали японські дослідники, що вивчали вплив застосування іАПФ на появу кашлю в залежності від ID поліморфізму гена *АПФ*. Подібний побічний ефект застосування іАПФ спостерігався Mukae S. і ін. також у пацієнтів з мутацією гена рецептора брадикініна В2 [193]. Частота виникнення побічного ефекту в значній мірі детермінована статтю. Випадки появи кашлю у жінок зустрічалися в 1,5-2 рази частіше в порівнянні з чоловіками [194]. Таким чином, на тлі прийому іАПФ не тільки II генотип є фактором ризику появи кашлю, що пов'язано зі зміною тканинного рівня брадикініна, але і жіночою статтю.

Сучасний підхід до лікування ХСН з використанням β-адреноблокаторів ґрунтується на результатах чотирьох широкомасштабних досліджень (USCP, MERIT-HF, COPERNICUS, SENIORS), які були проведені наприкінці 90-х років ХХ сторіччя, в яких вивчалися препарати метопролол тривалої дії, бісопролол і карведілол. У ході дослідження CIBIS-II, що проводилося за участі понад 2500 пацієнтів з ХСН, було продемонстровано, що серед хворих, які приймали бісопролол, порів няно з пацієнтами групи плацебо відмічено зниження на 35 % числа летальних випадків, на 36 % – кількості госпіталізацій, на 44 % – випадків раптової смерті [37].

Препарати зв'язуються з β1-адренорецепторами (β1-АР) кардіоміоцитів. У проведених раніше дослідженнях іn vіtro продемонстровано, що наявність Arg в положенні 389 амінокислотної послідовності β1-АР можна порівняти з триразовим підвищенням рівня ізопротеренолстимульованої активності аденілатциклази в порівнянні з поліморфізмом Gly389. Поліморфізм β1- і β2-АР також може бути асоційований зі збільшенням толерантності до фізичного навантаження, пригніченням апоптозу [195]. Однак у цьому дослідженні не було виявлено ніяких розбіжностей у частоті появи поліморфізмів β1- і β2-АР і їх комбінації в групі пацієнтів з ХСН і в групі здорових добровольців.

Дослідження продемонстрували більш яскраві фармакологічні ефекти β-адреноблокаторів у носіїв алельних варіантів даного гена. У дослідженні H. Bruck і співавт. (2005) показано, що бісопролол блокував вплив агоніста β-АР добутамина на гемодинаміку та гуморальний статус (підвищення активності реніну) у більшій мірі в носіїв варіанту Arg389, ніж у носіїв Gly389 (42 % у білої популяції) [196].

Rochais і співавт. досліджували ефекти різних блокаторів β-АР – бісопрололу, метопрололу та карведілолу. Виявилося, що карведілол у носіїв Arg389 індукує значну інактивацію рецепторів і призводить до більш вираженого зниження базального рівня цАМФ у порівнянні з варіантом Gly389 [197].

Скорочувальна здатність серця при Arg389 майже в 1,5 рази вище за таку порівняно з носіями Gly389, а карведілол істотно знижує цю скоротність переважно в разі Arg389 *β1-АР* [198]. Застосування карведилолу у 224 пацієнтів з СН призводило до більш значного поліпшення ФВ у гомозигот Arg389, ніж у Gly389 гомозигот [199]. Інше дослідження хворих з СН (n=61), які отримували метопролол, також підтвердило більш виражене посилення насосної функції ЛШ у гомозигот Arg389 у порівнянні з носіями Gly389, а також зменшення КДР у носіїв Gly49 по відношенню до Ser49 гомозигот [200]. У той час у когортному дослідженні 199 європейців з СН, які отримували карведілол або бісопролол, поліпшення ФВ ЛШ не залежало від типу поліморфізму *β1-АР* або *β2-АР* [201]. Мета-аналіз трьох наведених досліджень, в яких оцінювали залежність ефектів β-адреноблокаторів на ремоделювання ЛШ від типу Arg389Gly поліморфізму у хворих з ХСН, дозволив встановити достовірне поліпшення ФВ у гомозигот Arg389 у порівнянні з носіями Gly389.

У межах клінічного дослідження BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) було вивчено зв'язок поліморфізму Arg389Gly з клінічною ефективністю застосування β-адреноблокатору буциндололу у хворих з СН III-IV класу NYHA. Після проведеного фармакогенетичного аналізу зразків ДНК не виявлено відмінностей у базових характеристиках хворих з генотипом Arg389 і носіїв ly389 (гомозиготних за цим алелем і гетерозиготних Arg389Gly). Було виявлено, що у гомозигот Arg389, які отримували буциндолол, прогноз щодо смертності (OR = 0,62, 95% ДІ = 0,40-0,96, р=0,03) виявився достовірно краще, ніж у носіїв Gly389 (OR = 0,90, 95% ДІ = 0,62-1,30, р=0,57), а також у тих носіїв Arg389, які не отримували β-адреноблокатори. Ризик розвитку комбінованої точки (смерть або госпіталізація) у разі Arg389 також був достовірно нижче (OR = 0,66, 95% ДІ = 0,50-0,88, р=0,004) на відміну від носіїв Gly389 (OR = 0,87, 95% ДІ = 0,67-1,11, р=0,25). Слід зауважити, що у афро-американців позитивний ефект β-адреноблокаторів був набагато менш вираженим, що відповідало рідкісній поширеності алеля Arg389 [202]. Результати фармакогенетичного аналізу, проведеного після невдалого в цілому для буциндололу проекту BEST, пробудили інтерес багатьох фармацевтичних компаній до генетичних досліджень. Одна з таких компаній Arca Discovery, що має ліцензію на виробництво буциндололу, звернулася в FDA з проханням дозволити випуск цього β-адреноблокатору з метою застосування його при СН разом з тест-системами для визначення типу поліморфізму Arg389Gly. Разом з тим не завжди підтверджується зв'язок ефективності β-адреноблокаторів з генетичним профілем β1-АР.

У рамках подвійного сліпого рандомізованого проспективного дослідження MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extendent Rele-ase Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure, n = 600) не виявлено впливу поліморфізму Arg389Gly гена *β1-АР* на частоту госпіталізацій і смертність хворих з СН, які отримували метопрололу сукцинат [37].

Асоціація поліморфізму *β2-АР* з клінічним перебігом СН і відповіддю на лікування β-адреноблокаторами менш переконлива. Показано, що поліморфізм Glu27 *β2-АР* пов'язаний з підвищенням АТ. У гомозигот Glu27Glu спостерігалися більш високі значення АТ і ризик розвитку АГ у порівнянні з гомозиготами Gln27Gln [203]. В іншому дослідженні оцінювали ефективність целіпрололу у пацієнтів з СН з поліморфізмом гена *β2-АР* Gln27Glu (n=80). Термін спостереження склав більше 5 міс. По закінченню дослідження хворі були розподілені на дві групи – з хорошим (збільшення ФВ більше 10 %) і недостатнім терапевтичним ефектом. Виявилося, що серед пацієнтів з хорошим терапевтичнимефектом частка гомозигот по Gln27Gln була значно нижче – 27 % проти 63 % [204]. Для двох інших важливих видів поліморфізму Arg16Gly і Gln27Glu не відзначено функціональних змін, пов'язаних з аденілатциклазною активністю, але показані фізіологічні відмінності у відповідь на стимуляцію агоністами [205]. Гомозиготи Gln27Gln, що характеризуються зниженою експресією гена в порівнянні з Glu27Glu, відрізнялися більш низьким виживанням, але різниця між генотипами не була статистично достовірною. Така ж тенденція відзначена для генотипу Gly16 в порівнянні з Arg16. Автори припускають, що комбінації трьох поліморфних локусів можуть надавати синергічний ефект на розвиток СН [206].

При оцінці фізіологічної значимості генетичної гетерогенності *β2-АР* в різних популяціях встановлено, що заміна Thr на Ile (амінокислота 164) у четвертому екзоні трансмембранного зв'язувального домену веде до зниження афінності рецептора до катехоламінів і деяким агонистам β-АР, зменшення базальної та стимульованої адреналіном активності аденілатциклази та порушення викликане агоністами секвестрації. У пацієнтів із застійною СН і алелем Ile164 відзначено достовірне зниження виживаності й толерантності до фізичних навантажень [207].

В іншому дослідженні, що включало 259 пацієнтів з СН II-IV ФК NYHA, зусилля були сконцентровані на з'ясуванні ролі поліморфних локусів у прогресуванні захворювання. Виживання в перший рік серед пацієнтів з Ile164 склало 42% у порівнянні з 76% для носіїв «дикого типу» Thr164 (р=0,019). Генотип Ile164 зустрічався тільки в гетерозиготному положенні. Згідно кривої виживаності Kaplan-Meier, у носіїв мутантного алеля відзначався більш високий рівень летальності після трансплантації серця в порівнянні з «диким типом» [208].

Експресія β3-АР відзначена переважно в адипозній тканини, а також у травному каналі, де цей тип рецепторів регулює релаксацію гладком'язових клітин. Функція цього підтипу рецепторів пов'язана з регуляцією ліпогенезу та термогенезу. Роль поліморфізму гена *β3-АР* визначена, головним чином, у розвитку метаболічних порушень. Частота поширеності поліморфізму Thr64Arg у першій внутрішньоклітинній петлі β3-АР у афро-американців становить 0,10, у іспанців – 0,16, у європейців – 0,08 і 0,18 – у американців японського походження [205]. У гетерозигот відмічена підвищена чутливість на пресорний ефект норадреналіну в порівнянні з гомозиготами Thr64. Спонтанна регуляція та стимульована глюкозою секреція інсуліну була знижена у Arg64 у порівнянні з Thr64 у культурі клітин, що експресують β3-АР.

Walston et al. встановили, що гомозиготи Arg64 секретують менше інсуліну у відповідь на інфузію глюкози та мають більш високий рівень глюкози натще в порівнянні з гомозиготами Thr64 [209]. Цей ефект може лежати в основі раннього розвитку ЦД 2 типу й ожиріння. Інші дослідники не спостерігали такої закономірності. Суперечливість результатів може бути пов'язана зі статтю пацієнтів, їх віком та етнічним походженням, що модифікують ефект цього поліморфізму. У жінок простежується значний зв'язок поліморфізму Thr64Arg гена *β3-АР* з підвищенням ІМТ [210, 211].

Більшість досліджень переконує в тому, що генетичний поліморфізм *β-АР* дозволяє виділити серед пацієнтів з ХСН «респондерів» до β-адреноблокаторів, а високий ступінь поширеності в популяціях окремих видів поліморфізму генів β-АР дає можливість розробляти індивідуалі схеми лікування СН з урахуванням фармакогенетичного профілю пацієнта.

На сьогодні не лише лікування ХСН, а й профілактика розвитку та прогресування ССЗ викликає інтерес у дослідників. Попередження серцево-судинної патології істотно залежить від гіполіпідемічної терапії, що включає інгібітори 3-гідрокси-3-метілглутарил-коензим А (ГМГ КоА) редуктази – статини.

Ідентифіковано поліморфізм окремих генів, що впливають на ефективність статинів [212–214]. Всі ці дослідження були рандомізованими, подвійними сліпими та плацебоконтрольованими. У дослідженні Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRES) вивчалася можливість правастатину сповільнювати прогресування атеросклерозу у чоловіків з симптоматичною ІХС і гіперхолестеринемією [215]. REGRES включав три фармакогенетичних дослідження [216]. Вивчено вплив поліморфізму гена білка, що переносить ефіри холестерину (CETP) на метаболізм холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [217]. Мутація гена *CETP* була позначена як В1, а відсутність – як В2. Пацієнтів, згідно генотипу, розподілили на три групи: В1В1, В2В2, В1В2. Частота генотипу В2В2 становила 16%. Спочатку при генотипі В1В1 відзначений більш високий рівень СЕТР і більш низький рівень ХС ЛПВЩ у порівнянні з В2В2. У групі плацебо у пацієнтів з В1В1 генотипом прогресування коронарного атеросклерозу було максимальним, В1В2 займали середнє положення, а у В2В2 спостерігалося мінімальне прогресування атеросклерозу. Після терапії правастатином у пацієнтів з генотипом В1В1 або В1В2 прогресування атеросклерозу було виражено в значно меншому ступені в порівнянні з групою плацебо, а в групі В2В2 застосування правастатину не призвело до очікуваного ефекту (не встановлено зміни середнього діаметра просвіту коронарної артерії).

У п'ятирічному дослідженні Сholesterol and Recurent Events (CARE) у пацієнтів з ІМ і гіперхолестеринемією на тлі терапії правастатином проаналізовано ефект поєднаного впливу двох типів поліморфізму (I/D поліморфізму гена АПФ і PIA1/A2 гена глікопротеїну IIIa) [218]. Максимальний ефект правастатину виявлено у пацієнтів з D алелем гена *АПФ* і PIA1/A2 гена глікопротеїну IIIa.

У роботі Hagberg J.M. та ін. дан всебічний аналіз впливу поліморфізму гена аполіпопротеїну Е (*АРОЕ*) на ефективність застосування статинів. У п'яти дослідженнях показано достовірне зниження рівня ліпідів у носіїв алелей ε2 і ε3 гена *АРОЕ* в порівнянні з ε4. Ще в двох відзначена така ж тенденція. У трьох інших роботах не зареєстровано вплив генотипу, що може пояснюватися тим, що досліджувалися особи з гіперхолестеринемією сімейної або нез'ясованої етіології, в їх патогенезі першорядне значення мають інші генетичні фактори [219]. Одночасний ефект статинів і поліморфізму гена *АРОЕ* на розвиток атеросклерозу та смертність при ССЗ не обмежується впливом лише на рівень ліпідів. Менш виражений ефект на ліпідний профіль у носіїв алеля ε4 поєднувався зі зниженням смертності від ІМ. У дослідженні Scandinavian Simvastatin Survival Study вивчався вплив ε4 алеля гена *АРОЕ* на прогноз і ефективність застосування симвастатину у пацієнтів з ІМ в анамнезі [220]. У дослідження були включені 713 данців і 868 фінів. У носіїв алеля ε4 ризик летального наслідку протягом 5,5 років після ІМ був у 2 рази вище. У групі пацієнтів з одним або двома алелями ε4, які приймали плацебо, ВР смерті від всіх причин становив 1,9. Патогенний ефект цього алеля в групі хворих, які отримували симвастатин, нівелювався (ВР=0,33). Цей ефект не пов'язаний із впливом АРОЕ на ліпідний профіль.

Представляють науковий і практичний інтерес механізми, за допомогою яких статини забезпечують захист серцево-судинної системи, крім впливу їх на ліпідний профіль. Основна увага сфокусована на вазоактивних і ангіогенних властивостях статинів і можливої ролі еNOS в опосередкуванні цих ефектів. Симвастатин і ловастатин, наприклад, знижують зону ішемічного церебрального інфаркту шляхом збільшення церебрального току крові при нормохолестерінемії. Цей цереброваскулярний нейропротекторний ефект регулюється підвищенням рівня мРНК еNOS. При ішемії у мишей лінії еNOS -/- (що не експресують еNOS) статини не виявляють захисної дії. Крім цього, статини запобігають зниженню експресії еNOS, викликаної окисленими ЛПНЩ, гіпоксією і ФНП-α [221].

Інгібування ГМГ-КоА-редуктази супроводжується підвищенням експресії еNOS в ендотеліальних клітинах шляхом збільшення періоду напіввиведення мРНК. Наступні експерименти показали, що індуковане статинами підвищення періоду напівжиття мРНК гена *еNOS* з 28 до 46 год відбувається без зміни транскрипційної активності. Факт пролонгування напівжиття транскрипту eNOS узгоджується з отриманими результатами, що свідчать про підвищення в 3 рази рівня мРНК гена *еNOS* після 24-годинної експозиції клітин зі статинами. Вплив інгібування ГМГ-КоА-редуктази на рівень мРНК *еNOS* також пов'язано зі змінами в ізопреноїдному синтезі і Rho/ГТфазною активністю. Важливо відзначити участь посттрансляційних подій у впливі статинів на еNOS. Інгібування ГМГ-КоА-редуктази призводить до активації протеїнкінази Аkt (протеїнкінази В) і впливає на посттрансляційне фосфорилірування білка еNOS [221].

Мета досліджень Т.А. Kunnas і співавторів полягала в тому [222], щоб з'ясувати, чи впливають варіанти гена *eNOS* на коронарний потік крові при застосуванні правастатину. Судинна eNOS підтримує ендотелійзалежну вазодилатацію та надає антитромботичний ефект. Ген *eNOS* має поліморфний сайт в інтроні 4 (4a/b). Деякими клінічними дослідженнями показана асоціація рідкісного алеля гена *eNOS* з розвитком ІХС та ІМ. Подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження включало 43 чоловіків (у віці (35±4) років), які отримували правастатин в дозі 40 мг/день (n=21) або плацебо (n=22) протягом 6 міс. Міокардіальний потік крові було виміряно до і після інфузії аденозину. Не встановлено ніяких відмінностей в основному або стимульованому аденозином коронарном потоці крові між пацієнтами з bb або ba генотипами *eNOS*. Генотипи визначали диференційовану реакцію судин при стимульованому аденозином потоці крові у відповідь на використання правастатину (р=0,008). Після терапії правастатином стимульований аденозином потік збільшився на 54,5% у чоловіків з генотипом ba, тоді як у осіб з генотипом bb ніяких істотних змін потоку не встановлено (р=0,002). У групі плацебо не відзначено істотних змін в потоці крові в порівнянні з базальним рівнем (р=0,916). Після курсу терапії правастатином, незалежно від генотипу, відзначено подібне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) і ХС ЛПНЩ. Результати свідчать, що стимульована аденозином реперфузія міокарда поліпшується після терапії правастатином тільки у носіїв алеля ba гена *eNOS*. Цей ефект не залежав від зниження рівня холестерину в сироватці [223].

Статини мають незалежні від гіполіпідемічного впливу протизапальні ефекти, які в підсумку призводять до збільшення продукції NO [224]. Ці ефекти можуть модулюватися поліморфізмом гена *eNOS*.

У своєму дослідженні V.C. Sandrim і співавтори [225] вивчали чи впливає поліморфізм T-786C гена *eNOS* на рівень таких маркерів атеросклерозу і запалення, як sCD40L, sVCAM-1, sICAM-1, MCP1, hs-CRP, SР-селектин, MМP-1, MMP-2, MMP-9 і TIMP-1. Також досліджувалася можливість модуляції цим поліморфізмом ефекту аторвастатину на протизапальні реакції. Здорові добровольці чоловічої статі (n=200) європейського походження, котры не палять, були генотиповані за поліморфізмом T-786C гена *eNOS*. Особи з генотипом TT або CC приймали плацебо протягом 14 днів після прийому аторвастатину в дозі 10 мг/добу протягом 14 днів. Рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ були достовірно знижені після прийому аторвастатину при обох генотипах (р<0,05). Істотних відмінностей в концентраціях маркерів запалення після плацебо між групами не виявлено. Однак аторвастатин приводив до більш значного зниження рівнів sCD40L, sVCAM-1, sР-селектина і MMP-9 в осіб з генотипом СС, ніж у осіб з генотипом ТТ (р<0,05). Рівень hs-CRP знижувався, незалежно від генотипу (р<0,05), істотного впливу препарату на концентрації sICAM-1, MCP1, pro-MMP-9, pro-MMP-2 і TIMP-1 не відзначено. Встановлено відсутність впливу генотипу T-786C на концентрацію маркерів запалення. Однак цей поліморфізм модулює протизапальні ефекти аторвастатину. Результати свідчать про ефективність застосування статинів при первинній профілактиці серцево-судинних подій у осіб з генотипом СС, у яких ризик розвитку серцево-судинних ускладнень підвищений [226].

Таким чином, персоналізована медицина, і зокрема клінічна фармакогенетика, які вивчають спадкові основи індивідуальної відповіді на лікарські препарати, інтенсивно розвивається. Концептуальну основу персоналізованої медицини складають уявлення про генетичні поліморфізми. Сьогодні генетичні дослідження, багато з яких проводяться в рамках багатоцентрових рандомізованих плацебо контрольованих проектів, переслідують дві стратегічні цілі - більш глибоке розуміння патофізіології процесу з можливістю стратифікації ризику захворювання, його ускладнень і розробка індивідуального підходу до лікування пацієнтів на основі ідентифікації «респондентів» до специфічного лікування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 337 хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС, котрі знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня №27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Перед проведенням усіх процедур дослідження, всім пацієнтам була надана інформація щодо мети дослідження, процедур, переваги та ризики, пов'язані з дослідженням і можливі незручності. Усім пацієнтам було повідомлено, що вони можуть взяти участь у цьому дослідженні, якщо вони самі цього забажають, а також відмовитися від участі, або припинити участь у дослідженні в будь-який час, без будь-яких штрафних санкцій або втрати переваг. Після чого вони підписали інформовану згоду на участь у проекті.

Дослідження проводилося відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. і законодавством України.

Набір пацієнтів проводився протягом 2014-2016 років. Спостереження та лікування осіб, включених у дослідження, тривало 12 місяців. У відповідності з поставленою метою і завданнями, при підборі пацієнтів для дослідження, визначилися наступні критерії включення:

1. Наявність у пацієнта ХСН, що виникла на тлі ІХС у поєднанні з ожирінням або без нього;

2. Наявність письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні;

3. Можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації, що стосуються дизайну дослідження;

4. Хворі білої раси української популяції.

Критеріями виключення з дослідження були наступні параметри:

1. Гострі форми ІХС.
2. Вторинні АГ.
3. Вірусні гепатити.
4. Зловживання алкоголем.
5. Тяжкі соматичні захворювання.
6. Психічні захворювання.
7. Набуті та вроджені вади серця.
8. Нещодавні (до 10 діб) епізоди гострої СН.
9. Гострий коронарний синдром протягом попередніх 3 міс.
10. Мозковий інсульт або тромбоемболія гілок легеневої артерії давністю до 6 місяців.
11. Запальні захворювання в стадії загострення.
12. Відоме підвищення функції щитоподібної залози.
13. Хронічна хвороба нирок з рівнем креатиніну > 200 мкмоль/л.
14. Хронічне обструктивне захворювання легень III–IV ст.
15. Супутні онкологічні захворювання, або наявність будь-якого злоякісного захворювання в межах попередніх 5 років до відбору.
16. Наявність в анамнезі лімфопроліферативного захворювання, включаючи лімфому.
17. Наявність в анамнезі трансплантації органу.
18. Наявність в анамнезі протягом останнього місяця інфекції верхніх дихальних шляхів, протягом останніх 2 місяців оперативного втручання, протягом останніх 3 місяців інших гострих запальних процесів або загострення хронічних запальних захворювань.

Діагноз ХСН встановлювався на підставі скарг, факторів судинного ризику, кардіологічного анамнезу хвороби, об’єктивного дослідження (враховувалися такі симптоми ХСН: набухання він шиї, тахіпное, двобічні вологі хрипи у нижніх відділах легень, розширення перкуторних меж серця, тахікардія, III протодіастолічний тон, акцент II тону над легеневій артерією, збільшення розмірів печінки, двобічні периферичні набряки, асцит), клініко-лабораторних та клініко-інструментальних методів дослідження, які включали: електрокардіографію (ЕКГ) у стандартних відведеннях, рентгенологічне дослідження структури та функції серця, судин, визначення ознак венозного застою; усім пацієнтам проводилась ехокардіографія. При діагностиці ХСН й формуванні клінічних груп використовувалась класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Української спілки кардіологів (2017) і рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2016) з визначенням клінічної стадії ХСН, її варіанта й ФК (Табл. 2.1). [3, 4].

Таблиця 2.1

Класифікація серцевої недостатності з огляду на функціональну здатність і клінічні прояви (за NYHA)

|  |  |
| --- | --- |
| ФК за NYHA | Характеристика |
| I | Обмеження відсутні: виконання звичайних фізичних вправ не викликає підвищеної стомлюваності, задишки чи серцебиття |
| II | Легке обмеження фізичної активності: у стані спокою симптоми відсутні, але при звичайній фізичній активності відзначають стомлюваність, серцебиття або задишку |
| III | Виражене обмеження фізичної активності: у стані спокою симптоми відсутні, але навіть при слабкій фізичній активності є зазначені симптоми. |
| IV | Неможливість виконання будь-якого фізичного навантаження без відчуття дискомфорту: симптоми СН відзначаються навіть у стані спокою, з підвищенням вираженості при будь-якій фізичній активності |

Діагноз ІХС встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріїв відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ і Європейського товариства кардіологів, стандартів діагностики і лікування Асоціації кардіологів України, Наказу Міністерства охорони здоров’я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» [3, 4]. Відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ з доповненнями від 2013 року, нами була використана наступна класифікація ІХС [227]:

1. Раптова коронарна смерть.

1.1. Раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією (рубрика 146.0).

1.2. Раптова коронарна смерть. У разі розвитку на фоні гострої коронарної недостатності або гострого ІМ (рубрика 124.8 або 122 за МКХ-10).

2. Стенокардія (рубрика 120 за МКХ-10).

2.1.1. Стабільна стенокардія напруження (із зазначенням І-ІV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), у пацієнтів з IV ФК стенокардія малого напруження може клінічно проявлятися як стенокардія спокою (рубрика 120.8 за МХК-10).

2.1.2. Стабільна стенокардія напруження при ангіографічно інтактних судинах (кардіальний синдром X, рубрика 120.8 за МХК-10).

2.2. Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала, рубрика 120.1 за МКХ-10).

3. Нестабільна стенокардія (рубрика 120.0 за МКХ-10).

3.1. Стенокардія, що вперше виникла. Діагноз виставляється протягом 28 діб від появи першого ангінозного нападу з прогресуванням класу стенокардії до III ФК.

3.2. Прогресуюча стенокардія (поява стенокардії спокою, нічних ангінозних нападів у хворого зі стенокардією напруження, підвищення ФК стенокардії, щонайменше до III ФК, прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження, транзиторні зміни на ЕКГ у стані спокою).

3.3. Рання постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 123.8).

4. Гострий інфаркт міокарда (рубрика 121 за МКХ-10).

Діагноз установлюють із зазначенням дати виникнення (до 28 діб): локалізація (передня стінка, передньоверхівковий, передньобоковий, передньосептальний, діафрагмальний, нижньобоковий, нижньозадній, нижньобазальний, верхівковобоковий, базальнолатеральний, верхньобоковий, бічний, задній, задньобазальний, задньобоковий, задньосептальний, септальний, ПШ); первинний, рецидивуючий (від 3 до 28 діб), повторний (відзначати розміри і локалізацію не обов’язково, якщо виникають труднощі в ЕКГ-діагностиці).

4.1. Гострий ІМ із наявністю патологічного зубця Q (рубрика 121.0-121.3 за МКХ-10).

4.2. Гострий ІМ без патологічного зубця Q (рубрика 121.4 за МКХ-10).

4.3. Гострий ІМ (невизначений, рубрика 121.9 за МКХ-10).

4.4. Рецидивуючий ІМ (до 28 діб, діагностується за умови повторного підвищення з наступним закономірним зниженням рівня кардіо-специфічних ферментів, рубрика 122 за МКХ-10).

4.5. Повторний ІМ (після 28 діб, рубрика 122 за МКХ-10).

4.6. Гострий коронарний синдром. Попередній діагноз - елевація або депресія сегмента 8Т, відображає ішемію до розвитку некрозу міокарда або раптової коронарної смерті (строк до 3 діб, рубрика 124.8 за МКХ-10).

4.7. Ускладнення гострого ІМ вказують за часом їхнього виникнення (рубрика 123 за МКХ-10): ГСН (І-ІУ класи за Кіllір, рубрика 150.1 за МКХ-10); порушення серцевого ритму та провідності (рубрика 144, 145, 146, 147, 148, 149 за МКХ-10); розрив серця зовнішній (із гемоперикардом — рубрика 123.0 за МКХ-10; без гемоперикарда — рубрика 123.3 за МКХ-10) і внутрішній (дефект міжпередсердної перетинки — рубрика 123.1 за МКХ-10); дефект міжшлуночкової перетинки (рубрика 123.2 за МКХ-10); розрив сухожильної хорди (рубрика 123.4 за МКХ-10); розрив папілярного м’яза (рубрика 123.5 за МКХ-10); тромбоемболії різної локалізації (рубрика 123.8 за МКХ-10); тромбоутворення в порожнинах серця (рубрика 123.6 за МКХ-10); гостра аневризма серця (рубрика 123.8 за МКХ-10); синдром Дресслера (рубрика 124.1 за МКХ-10); епістенокардитичний перикардит; постінфарктна стенокардія (від 72 годин до 28 діб, рубрика 120.0 за МКХ-10).

5. Кардіосклероз.

5.1. Вогнищевий кардіосклероз.

5.1.1. Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням форми та стадії СН, характеру порушення ритму і провідності, кількості перенесених інфарктів, їхньої локалізації та часу виникнення (рубрика 125.2 за МКХ-10).

5.1.2. Аневризма серця хронічна (рубрика 125.3 за МКХ-10).

5.2. Дифузний кардіосклероз із зазначенням форми і стадії ХСН, порушення ритму та провідності (рубрика 125.1 за МКХ-10).

6. Безбольова форма ІХС (рубрика 125.6 за МКХ-10).

Для визначення ступеня тяжкості стабільної стенокардії використовувалася класифікація за функціональним класом стабільної стенокардії згідно з Канадським кардіоваскулярним товариством [3] (Табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Класифікація ступеня тяжкості стенокардії згідно з Канадським кардіоваскулярним товариством

|  |  |
| --- | --- |
| Функціональний клас | Толерантність до фізичного навантаження |
| Клас I | «Звична діяльність не спричинює стенокардію». Стенокардія виникає лише при посиленому, швидкому або тривалому навантаженні. |
| Клас II | «Незначне обмеження звичної діяльності». Стенокардія виникає при ходьбі або швидкому підйомі сходами, ходьбі вгору або навантаженні після їжі, у прохолодну погоду, при емоційному перевантаженні або тільки протягом перших декілька годин після пробудження. |

Продовження таблиці 2.2

|  |  |
| --- | --- |
| Клас III | «Помітне обмеження звичної активності». Стенокардія виникає при проходженні одного або двох кварталів на рівнині або подоланні одного прольоту сходами в нормальному ритмі за нормальних умов. |
| Клас IV | «Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без дискомфорту» або «стенокардія спокою». |

Для характеристики ожиріння визначався ІМТ. У даний час використовується класифікація, заснована на визначенні ІМТ. Дана класифікація, розроблена Національним інститутом здоров'я (National Health Institute - NIH) США, і схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (Табл. 2.3) [228].

Таблиця 2.3

Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997 року)

|  |  |
| --- | --- |
| Тип маси тіла | ІМТ кг/м2 |
| Дефіцит маси тіла | менше 18 |
| Нормальна маса тіла | 18,5-24,9 |
| Підвищена маса тіла | 25-29,9 |
| Ожиріння I ступеня | 30-34,9 |
| Ожиріння II ступеня | 35-39,9 |
| Ожиріння III ступеня | Більше 40 |

Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. Значення ОТ>102 см для чоловіків, >89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

За дизайном дослідження всі хворі з ХСН, що виникла на тлі ІХС були розподілені на групи (Рис. 2.1): основну групу склали хворі з ІХС з супутнім ожирінням (n=222), до групи порівняння увійшло 115 хворих з ІХС і нормальною масою тіла. Середній вік хворих основної групи становив (62,24±1,09) роки, із них чоловіків було 107 (48,20 %), жінок – 115 (51,80 %). Середній вік пацієнтів групи порівняння склав (61,52±1,37) роки, із них чоловіків було 60 (52,17 %), жінок – 55 (47,83 %). До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Середній вік практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи склав 59,16±1,25 років. Групи були порівнянні за віком і статтю.

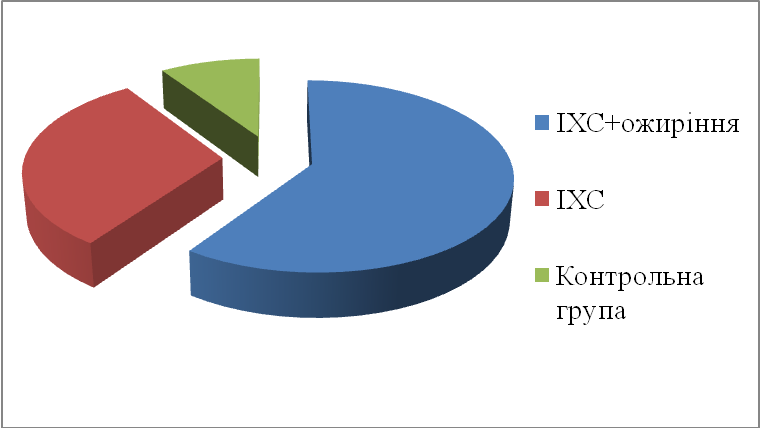


Рис. 2.1 Розподіл хворих по групам.

Клінічна характеристика хворих представлена у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Клінічна характеристика хворих на ІХС

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС,  (n=115) |
| Чоловіки, абс.(%) | 107 (48,20 %) | 60 (52,17 %) |
| Жінки, абс. (%) | 115 (51,80 %) | 55 (47,83 %) |
| Вік, років | 62,24±1,09 | 61,52±1,37 |
| АГ | 222 (100 %) | 115 (100 %) |
| Ожиріння І ст. | 80 (36,04 %) | 0 |
| Ожиріння ІІ ст. | 71 (31,98 %) | 0 |
| Ожиріння ІІІ ст. | 71 (31,98 %) | 0 |
| Нормальна маса тіла | 0 | 115 (100 %) |
| Фібриляція передсердь | 22 (9,91 %) | 11 (9,56 %) |
| Екстрасистолічна аритмія | 31 (13,96 %) | 17 (14,78 %) |

Продовження таблиці 2.4

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Неускладнений гіпертонічний криз | 43 (19,37 %) | 19 (16,52 %) |
| Постінфарктна аневризма | 7 (3,15 %) | 4 (3,48 %) |
| Блокада лівої гілки пучка Гіса | 12 (5,41 %) | 8 (6,96 %) |
| А-V блокада | 6 (2,70 %) | 3 (2,61 %) |
| Стабільна стенокардія | 92 (41,44 %) | 28 (24,35 %) |
| Постінфарктний кардіосклероз | 26 (11,71 %) | 12 (10,43 %) |
| Дифузний кардіосклероз | 104 (46,85 %) | 75 (65,22 %) |
| СН I ст. | 48 (21,62 %) | 23 (20,00 %) |
| СН II A ст. | 163 (73,42 %) | 86 (74,78 %) |
| СН II Б ст. | 11 (4,96 %) | 6 (5,22 %) |
| I ФК ХСН | 50 (22,52 %) | 22 (19,13 %) |
| II ФК ХСН | 118 (53,15 %) | 55 (61,46 %) |
| III ФК ХСН | 52 (23,43 %) | 21 (18,26 %) |
| IV ФК ХСН | 2 (0,9 %) | 1 (1,15 %) |

Обстежувані хворі найчастіше скаржилися на загальну слабкість, а саме 321 пацієнт (95,25 %) (n1-ої групи=217, n2-ої групи =104), на задишку – 286 (84,87 %) (n1-ої групи =208, n2-ої групи = 78), болі в серці – 120 (35,61 %) (n1-ої групи=92, n2-ої групи =28), головокружіння – 118 (35,01 %) (n1-ої групи=87, n2-ої групи =31), головний біль – 106 (31,45 %) (n1-ої групи=70, n2-ої групи =36), набряки нижніх кінцівок – 104 (30,86 %) (n1-ої групи=75, n2-ої групи =29), серцебиття – 89 (26,41 %) (n1-ої групи=43, n2-ої групи =46), порушення ритму серця – 77 (22,85 %) (n1-ої групи=39, n2-ої групи =38).

Супутню АГ мали 222 хворих (100 %) основної групи й усі пацієнти групи порівняння (115 хворих (100 %)).

В основній групі хворих установлено, що ожиріння І стадії мали 80 пацієнтів (36,04 %), II стадії – 71 (31,98 %), III стадії – 71 (31,98 %). У групі порівняння хворих з підвищеною масою тіла виявлено не було.

У хворих з ІХС було діагностовано наступні ускладнення основного захворювання: фібриляцію передсердь – у 22 (9,91 %) і 11 осіб (9,56 %); екстрасистолічну аритмію – у 31 (13,96 %) і 17 (14,78 %); неускладнений гіпертонічний криз – у 43 (19,37 %) і 19 (16,52 %); постінфарктну аневризму – у 7 (3,15 %) і 4 (3,48 %); блокаду лівої гілки пучка Гіса – у 12 (5,41 %) і 8 (6,96 %); А-V блокаду – у 6 (2,70 %) і 3 осіб (2,61 %) у основній і групі порівняння відповідно.

За клінічними формами ІХС хворі основної групи та групи порівняння розподілились наступним чином: стабільна стенокардія була встановлена в 92 (41,44 %) і 28 пацієнтів (24,35 %); постінфарктний кардіосклероз – у 26 (11,71 %) і 12 осіб (10,43 %); дифузний кардіосклероз – 104 (46,85 %) і 75 (65,22 %) відповідно.

Наявність СН у групах була така: СН 0 стадії та СН III стадії не зустрічалась у жодній групі; СН I стадії діагностовано у хворих на ІХС й ожиріння у 48 (21,62 %) та у 23 осіб з групи порівняння (20,00 %); СН II A стадії – у 163 пацієнтів (73,42 %) першої групи, у 86 осіб (74,78 %)другої групи; СН II Б стадії – у 11 осіб (4,96 %) першої групи й у 6 хворих на ІХС з нормальною масою тіла (5,22 %).

Під час розподілу пацієнтів першої групи згідно ФК ХСН виявлено, що ХСН І ФК встановлено в 50 хворих (22,52 %), ХСН II ФК визначено у 118 осіб (53,15 %), ХСН III ФК – 52 осіб (23,43 %) і IV ФК – 2 осіб (0,9 %); другої групи: ХСН І ФК – 22 (19,13 %), ХСН II ФК – 55 (61,46 %), ХСН III ФК – 21 (18,26 %) і IV ФК – 1 (1,15 %).

Дизайн дослідження складався з двох етапів. Перший етап – первинне обстеження та розподіл хворих на групи, другий – розподіл пацієнтів на групи в залежності від терапії та повторного лабораторного та інструментального обстеження через 6 місяців після лікування.

Нами проведено порівняльний аналіз ефективності різних модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: іАПФ (еналаприл, лізіноприл), β-адреноблокаторів (карведілол, небівалол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон).

Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60 – 100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом в дозі 25 – 100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25 – 100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопідогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20 – 40 мг на добу. За наявності показань 8 (19,05 %) пацієнтів отримували ізосорбіду динітрат у дозі 20 – 80 мг на добу, 3 (7,14 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125 – 0,25 мг на добу та 2 (4,76 %) пацієнти – аміодарон у дозі 200 – 300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів з несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ІХС й ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7 – 8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β-адреноблокаторів. Дозу β-адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Карведілол: початкова доза становила 3,125 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 3,125 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг. Небівалол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β-адреноблокаторів вважали відсутність таких проявів: зниження САТ нижче 90 мм рт. ст., ЧСС менше 55 на хв, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопное. За необхідності у хворих з тяжкою ХСН титрування β-адреноблокаторів проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Наступним етапом дослідження стала оцінка використання аторвастатину та розувастатину шляхом додавання до стандартної терапії у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від поліморфізмів досліджуваних генів.

2.2 Методи дослідження

Пацієнтам основної групи, груп порівняння та контролю проведене комплексне клінічне обстеження (Наказ № 436 Міністерства охорони здоров’я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»). Діагноз встановлювався на підставі скарг пацієнтів, анамнезу, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторних і інструментальних досліджень.

Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводився вранці натощак із ліктьовій вени у поліетиленові пробірки (епіндорфи). Для здобуття сироватки пробірки з кров’ю інкубували 30 хв. при (+37) ºС. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при (+4) ºС протягом 1 години для ретракції згустку. Переносили сироватку у скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хв при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант й розливали у пробірки типу «Епіндорф». Зберігали зразки при (-20) ºС не більш 3 місяців до проведення дослідження [229].

Із метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1с) у цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). У відповідні лунки спеціальних мікропланшетів додавали по 50 мкл кожного стандарту, контролю та зразка; потім у кожну лунку додавали 100 мкл ферментного реагенту. Інкубували 2 години при кімнатній температурі на орбітальному шейкері. Потім лунки мікропланшетів ретельно промивали 3 рази буфером для промивок і в кожну лунку додавали по 100 мкл робочого розчину субстрату ТМВ, інкубували 15 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Розвиток забарвлення зупиняли додаванням у кожну лунку по 50 мкл стоп-розчину та протягом 30 хвилин проби спектрофотометрують при довжині хвилі 450 нм. Для визначення концентрації інсуліну в досліджуваних зразках використовувалася калібрувальна крива, яку будували паралельно з визначенням у пробах, використовуючи стандарти, що додаються до набору. Концентрацію інсуліну в пробі виражали в мікро Міжнародних Одиницях у мл сироватки – мкМЕ/мл.

Біохімічне дослідження включало визначення рівня ЗХС й ХС ЛПВЩ, що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:

*КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ ХС ЛПВЩ, (2.1)*

Вміст холестерину у складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W.T.:

*ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22), (ммоль/л), (2.2)*

Концентрація холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення:

*ХС ЛДПНЩ = ТГ/2,2, (ммоль/л), (2.3)*

До спеціальних методів, які застосовувалися у дисертаційній роботі, слід віднести молекулярно-генетичні, на підставі даних яких встановлювалися асоціації певних генетичних поліморфізмів із розвитком ІХС й ожиріння. Під поліморфним маркером розуміють варіабельну ділянку ДНК з унікальною хромосомною локалізацією, пов'язану з якоюсь патологічною ознакою. Поліморфізм гена представляє собою еволюційно закріплене існування в популяції декількох варіантів (алелей) одного гена. Асоціація генетичного маркера із захворюванням встановлюється, якщо наявна достовірна різниця у частоті розповсюдженості певного алеля або парного набору алелей (генотипу) цього маркера між хворими і здоровими людьми однієї популяції.

У роботі оцінювалися наступні генетичні поліморфізми: Met235Thr гена *АТГ*, Gln27Glu гена *ADRB2*, G-308A гена *ФНП-α*, Arg223Gln гена лептину, Glu298Asp гена *eNOS*, C-174G гена *ІЛ-6*, АС рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*.

Матеріалом для дослідження були зразки венозної крові з ліктьової вени, які після забору розміщувався в пробірках з консервантом ЕДТА.

Геномна ДНК виділялася методом фенол-хлороформної екстракції з подальшою ампліфікацію у 25 мкл реакційної суміші при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Спочатку відбувалася денатурація ДНК при 94°С протягом п'яти хвилин, а потім протягом шести хвилин проводився синтез другого ланцюга при 72°С.

Дослідження алельних поліморфізмів Met235Thr гена *АТГ*, Gln27Glu гена *ADRB2*, G-308A гена *ФНП-α*, Arg223Gln гена лептину проводили методом ПЛР з електрофоретичної детекцией результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ).

Дослідження алельних поліморфізмів Glu298Asp гена *eNOS*, C-174G гена *ІЛ-6*, рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* А/С проводили методом ПЛР з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ЗАО «Синтол» (РФ). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Г. Харді-В. Вайнберга (pi2 + 2pipj + pj2 = 1).

Дослідження проводились у молекулярно-гентичному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ і ОС, ОТ/ОС, зріст, ІМТ.

Визначення зросту виконували за допомогою ростоміра. Масу тіла вимірювали на медичних вагах з точністю до 50 г, перевіряючи точність установки при кожному вимірюванні. Вимірювання ОТ проводили в стандартному положенні у горизонтальній площині за допомогою сантиметрової стрічки. ОТ вимірювали як найменший об’єм нижче грудної клітини над пупком. Вимірювання ОС проводили в області найбільш виступаючих ділянок сідниць.

ІМТ розраховували за формулою (індекс Кетле):

*ІМТ = вага(кг)/ ріст (м2). (2.4)*

Використовували індекс ІР HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою:

*інсулін (мОД/мл) × глюкоза натщесерце (ммоль/л)/22,5, (2.5)*

При індексі НОМА>2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Інструментальні методи включали ЕКГ, ЕхоКГ. ЕКГ у покої виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

ЕхоКГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали наступні параметри ЛШ: КДР (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (R. Devereux і співавт., 1986) [230]:

*1,04х[(ТМШП+ТЗСЛШ+КДР)3] – [КДР]3 – 13,6. (2. 6)*

Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

У відповідності до даних Nishimura R. A. та співавт. (1997), кореляцію між типом ДДЛШ та ФК по NYHA (New York Hear Assoсiation – Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), визначали наступним чином (табл. 2.5):

Таблиця 2.5

Типи діастолічної дисфункції

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| NYHA | I-II ФК | II-III ФК | III-IV ФК | IV ФК |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 |
|  | Анормальна релаксація | Псевдонормальна | Рестриктивна оборотна | Рестриктивна необоротна |

Розрахунок індексу товщини стінки міокарду ЛШ (ІТСМЛШ) є більш чутливим параметром, що характеризує геометричний тип ремоделювання міокарда ЛШ, або

*ІТСМЛШ=(ТЗСМЛШд+ТМШПд)/КДР. (2.7)*

Потім розраховували індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) по відношенню до зросту пацієнтів:

*ІММЛШ(г/м2) = ММЛШ/ППТ (2.8)*

де ППТ – площа поверхні тіла (м2). ЕхоКГ – приблизно у 2-10 раз більш чутливий метод діагностики ГЛШ, ніж ЕКГ, однак має однакову специфічність. ММЛШ у значному ступені залежить від маси тіла, зросту й статі хворого, для більш адекватної оцінки наявності й ступеня виразності ГЛШ використовували індексовану величину ММЛШ.

Оскільки у теперішній час немає загальновизнаного нижнього нормального рівня ІММЛШ, для діагностики ГЛШ використовували декілька значень даного показника [231, 232]. Геометрична адаптація міокарда ЛШ у різних пацієнтів може приймати різноманітні форми, внаслідок чого підвищення індексу ММЛШ може бути обумовлено збільшенням як товщини стінок ЛШ, так й розмірів його порожнини. Для більш точної оцінки геометричного типу ремоделювання міокарда ЛШ окремо рахували величини відносної товщини задньої стінки (ВТЗС ЛШ) й міжшлункової перетинки (ВТМШП), що дозволяє виявити асиметричний характер ГЛШ:

*ВТЗСЛШ = (2\*ТМЗСЛШд)/КДР; (2.9)*

*ВТМШП = (2\*ТМШПд)/КДР; (2.10)*

*КСО = 7/(2,4+КСР)\*КСР3 ( норма - 40-64 мл або КСО ≈1/2 КДО); (2.11)*

*КДО = 7/(2,4+КДР)\*КДР3 (норма – 110-145 мл); (2.12)*

*ФВ = (КДО-КСО)/КДО\*100% (норма – 50-70%); (2.13)*

*УО = КДО-КСО (норма – 70-100 мл); (2.14)*

ЛП норма = 2,0 *–* 4,0 см, (>4,0 – дилатація);

Аорта норма = 1,8 *–* 4,0 см, (>4,0 – дилатація);

ТМШП норма = 0,7 *–* 1,1 см;

КДР норма = 4,0 *–* 5,5 см (>5,6 – дилатація);

КСР норма = 2,5 *–* 4,0 см (> 4,1 – дилатація).

Для більш точної оцінки ГЛШ методом ЕКГ у діагностиці використовували критерії, що засновані на аналізі ЕКГ у 12 відведеннях:

А. Критерій Соколова-Лайона:

а) SV1+RV5>35 mm (3,5 mV);

б) RAVL>11 mm (1,1 mV).

Б. Корнелевский вольтажний критерій:

а) для чоловіків – SV3+RAVL> 28 mm (2,8 mV);

б) для жінок – SV3+RAVL>20 mm (2,0 mV).

В. Індекс Левіса:

R1+S5> 25 mm (2,5 mV) як система Рошхільт-Істем.

Також для діагностики ГЛШ використовували рентгенологічне дослідження ОГК, що дозволяє виявити ознаки ГЛШ і його дилатації, які найліпшим чином візуалізуються у лівій прямій й лівій боковій проекціях.

Використана класифікація типів геометрії ЛШ (за A.Ganau і соавт., 1992), згідно якої виділяють чотири структурно-геометричних типа міокарда: нормальну геометрію (ІММЛШ = N, ВТСЛШ ≤ N), концентричне ремоделювання (ІММЛШ = N, ВТСЛШ > N), концентричну гіпертрофію (ІММЛШ > N, ВТСЛШ > N), ексцентричну гіпертрофію (ІММЛШ > N, ВТСЛШ ≤ N).

Із метою оцінки функціонального статусу пацієнта й ефективності лікування проводився навантажувальний тест (тест 6-хвилинної ходьби) [233]. Тест із 6-хвилинною ходьбою високо вірогідний у хворих з СН, має прогностичне значення при проходженні дистанції 300 м. Тест проводили в лікарняному коридорі, довжина якого 30 м. Перед проведенням тесту оцінювали початковий стан хворого: контроль АТ, ЕКГ, ЧСС. Потім хворому пропонували протягом 6 хвилин йти у звичайному для нього темпі. Якщо в процесі виконання навантаження з’являлись симптоми СН, хворий повинен був уповільнити ходу або навіть зупинитися відпочити до стабілізації стану, а потім продовжити ходу. При цьому тривалість тесту залишалася тією ж самою та період відпочинку включався в 6 хвилин.

Визначення якості життя (ЯЖ) відбувалося за допомогою анкети SF-36, що складалася з 11 розділів, результати представлялися у вигляді оцінок у балах від 0 до 100 за вісьмома шкалами. Більш висока оцінка вказує на кращу ЯЖ, відсутність обмежень відповідає 50 балам і більше. Кількісно оцінювалися наступні показники: загальний стан здоров’я (ЗСЗ), фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування (РФФ) та інтенсивність болю (ІБ), що характеризували фізичний компонент здоров’я (ФКЗ), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ), життєздатність (ЖЗ) та самооцінка психічного здоров’я (ПЗ), що характеризували психологічний компонент здоров’я (ПКЗ). Показники ЗСЗ, ФФ, СФ, ЖЗ та ПЗ мають прямий зв’язок із ЯЖ, показники РФФ, ІБ та РЕФ – зворотний зв’язок.

Оцінка ЯЖ пацієнтів також проводилась за допомогою Мінесотського опитувальника ЯЖ хворих з хронічною недостатністю кровообігу («Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ) – дослівна назва опитувальника «Життя з серцевою недостатністю») (табл. 2.6) [234].

Таблиця 2.6

Мінесотський опитувальник якості життя хворих з ХСН

|  |  |
| --- | --- |
| Чи заважала Вам серцева недостатність жити так, як хотілося б, протягом останнього місяця через: | |
| 1. Набряки гомілок | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Необхідність відпочивати вдень | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Труднощі підйому по сходах | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Труднощі у виконанні хатніх справ | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Труднощі з поїздками поза домом | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Порушення нічного сну | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Труднощі спілкування з друзями | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Зменшення заробітку | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Неможливість займатися спортом, хобі | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Сексуальні порушення | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Обмеження в дієті | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Почуття нестачі повітря | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Необхідність лежати в лікарні | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Почуття слабкості, млявості | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Необхідності платити | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Побічну дію ліків | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Почуття тягаря для рідних | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Почуття втрати контролю | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Почуття неспокою | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |

Продовження таблиці 2.6

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Погіршення уваги, пам’яті | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| 1. Почуття депресії | 0, 1, 2, 3, 4, 5 |
| Варіанти відповідей: 0 – ні, 1 – дуже мало, 2 – мало, 3 – інколи, 4 – багато, 5 – дуже багато | |

На відміну від інших методик Мінесотський опитувальник відображає вплив СН не лише на ті сторони життя, які перш за все залежать від фізичних можливостей хворого, але і на безліч інших показників ЯЖ.

При оцінці ЯЖ враховували тяжкість симптомів, позитивний ефект і побічну дію препаратів, що використовує хворий, і, нарешті, вплив захворювання на психологічний стан пацієнтів. Пункти опитувальника розділені на чотири підгрупи. Оцінки пунктів 2 (необхідність денного відпочинку), 3 (здатність до ходьби та підйому по сходах), 4 (здатність виконання хатніх справ або робота на присадибній ділянці), 5 (неможливість далеких поїздок), 6 (повноцінний сон), 7 (труднощі у взаєминах з членами сім'ї і друзями), 12 (виразність задишки) і 13 (вплив на якість життя відчуття втоми) відносяться до чинників, що визначають фізичні можливості пацієнта або їх обмеження. Пункт 9 (здатність до активного відпочинку та занять легкими видами спорту) також у великій мірі пов'язаний з пунктом 3 і тому також віднесений до цієї групи. Друга група складається з питань 17 (відчуття себе тягарем для сім'ї), 18 (відчуття безпорадності), 19 (відчуття неспокою), 20 (нездатність сконцентруватися і зниження пам'яті) і 21 (відчуття депресії), що представляють собою емоційні чинники. Пункти 8 (неможливість повноцінно заробляти на життя) і 10 (неможливість нормального статевого життя) були об'єднані в третю групу через відсутність чіткого зв'язку з іншими параметрами і між собою. Четверта група факторів складається з пункту 1 (набряки), 14 (необхідність госпіталізацій), а також пунктів 15 і 16, що стосуються вартості лікування і його побічних ефектів. Ці фактори в меншій мірі взаємопов'язані, а головне в ряді випадків не роблять істотного впливу на ЯЖ. При використанні Мінесотського опитувальника для оцінки ЯЖ підсумовуються дані відповідей на 21 запитання.

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі, при вступі до стаціонару й через 6 місяців для оцінки ефективності терапії, що проводилася.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію з приводу наявної у них патології. Пацієнти з діабетом додатково до стандартної терапії отримували також цукрознижувальні препарати. Лікування хворих на ІХС проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»). Хворі отримували медикаментозне лікування, що включало:

1. Антиішемічні препарати.
2. β-адреноблокатори. У хворих з СН і систолічною дисфункцією ЛШ із препаратів цієї групи дозволено використовувати тільки метопролол, карведілол, бісопролол. Блокатори кальцієвих каналів. Верапаміл чи ділтіазем доцільно застосовувати для лікування хворих, які мають протипоказання до β-адреноблокаторів. Дігідропірідини ретардної дії доцільно застосовувати в якості монотерапії чи в комбінації з β-адреноблокаторами.
3. Блокатори кальцієвих каналів.
4. Івабрадин.
5. Триметазидин.
6. Ранолазин.
7. Алопуринол.

Із метою попередження кардіоваскулярних ускладнень:

1. Антитромбоцитарні препарати.
2. Гіполіпідемічні препарати.
3. Блокатори РААС.

Отримані результати подано у вигляді середнього значення та похибки середнього значення (М±m). Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. [235]. Аналізували показники абсолютного ризику (АР; %), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах, а також при аналізі впливу декількох відомих факторів-умов на мінливість якої-небудь змінної – використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Оцінка достовірності різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася за одно факторним дисперсійним аналізом (ANOVA). Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона [236]. Розрахунки математичної моделі виконано за допомогою модуля Logistic Regression з пакета прикладних програм Statistica for Windows 5.5. Статистично достовірними вважали відмінності при р<0,05.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ОЦІНКА МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ ТА ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

3.1 Особливості клінічних проявів хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння

У ході дослідження встановлено, що обстежені хворі найчастіше скаржилися на загальну слабкість, а саме 321 пацієнт (95,25 %) (n1-ої групи=217, n2-ої групи =104), на задишку – 286 (84,87 %) (n1-ої групи =208, n2-ої групи = 78), болі в серці – 120 (35,61 %) (n1-ої групи=92, n2-ої групи =28), головокружіння – 118 (35,01 %) (n1-ої групи=87, n2-ої групи =31), головний біль – 106 (31,45 %) (n1-ої групи=70, n2-ої групи =36), набряки нижніх кінцівок – 104 (30,86 %) (n1-ої групи=75, n2-ої групи =29), серцебиття – 89 (26,41 %) (n1-ої групи=43, n2-ої групи =46), порушення ритму серця – 77 (22,85 %) (n1-ої групи=39, n2-ої групи =38).

Хворі на ІХС та ожиріння вірогідно частіше скаржилися на загальну слабкість 217 (97,75 %), ніж пацієнти з нормальною масою тіла 104 (90,43 %) (χ2=5,674; р=0,018), задишку – [208 (93,69 %) проти 78 (67,83 %)] (χ2=21,962; р˂0,001), ангінозні болі – [92 (41,44 %) проти 28 (24,38 %)] (χ2=6,587; р=0,011). Проте хворі на ІХС без ожиріння частіше мали скарги на серцебиття [46 (40 %) проти 43 (19,37 %)] (χ2=10,602; р=0,002) та порушення ритму та провідності [38 (33,04 %) проти 39 (17,57 %)] (χ2=5,922; р=0,015). Вірогідних відмінностей не було встановлено щодо частоти скарг на головокружіння (χ2=3,256; р=0,072), головного болю (χ2=0,023; р=0,880) та набряків нижніх кінцівок (χ2=1,947; р=0,163) у хворих обох груп.

Супутню АГ мали 222 хворих (100 %) основної групи й усі пацієнти групи порівняння (115 хворих (100 %)).

В основній групі хворих установлено, що ожиріння І стадії мали 80 пацієнтів (36,04 %), II стадії – 71 (31,98 %), III стадії – 71 (31,98 %). У групі порівняння хворих з підвищеною масою тіла виявлено не було.

У хворих з ІХС було діагностовано наступні ускладнення основного захворювання: фібриляцію передсердь – у 22 (9,91 %) і 11 осіб (9,56 %) (χ2=0,058; р=0,810); екстрасистолічну аритмію – у 31 (13,96 %) і 17 (14,78 %) (χ2=0,040; р=0,841); неускладнений гіпертонічний криз – у 43 (19,37 %) і 19 (16,52 %) (χ2=0,312; р=0,577); постінфарктну аневризму – у 7 (3,15 %) і 4 (3,48 %) (χ2=0,148; р=0,701); блокаду лівої гілки пучка Гіса – у 12 (5,41 %) і 8 (6,96 %) (χ2=0,355; р=0,552); А-V блокаду – у 6 (2,70 %) і 3 осіб (2,61 %) (χ2=0,205; р=0,651) у основній і групі порівняння відповідно.

За клінічними формами ІХС хворі основної групи та групи порівняння розподілились наступним чином: стабільна стенокардія була встановлена в 92 (41,44 %) і 28 пацієнтів (24,35 %) (χ2=6,587; р=0,011); постінфарктний кардіосклероз – у 26 (11,71 %) і 12 осіб (10,43 %) (χ2=0,053; р=0,818); дифузний кардіосклероз – 104 (46,85 %) і 75 (65,22 %) (χ2=6,575; р=0,011) відповідно.

Наявність СН у групах була така: СН 0 стадії та СН III стадії не зустрічалась у жодній групі; СН I стадії діагностовано у хворих на ІХС й ожиріння у 48 (21,62 %) та у 23 осіб з групи порівняння (20,00 %); СН II A стадії – у 163 пацієнтів (73,42 %) першої групи, у 86 осіб (74,78 %)другої групи; СН II Б стадії – у 11 осіб (4,96 %) першої групи й у 6 хворих на ІХС з нормальною масою тіла (5,22 %).

Під час розподілу пацієнтів першої групи згідно ФК ХСН виявлено, що ХСН І ФК встановлено в 50 хворих (22,52 %), ХСН II ФК визначено у 118 осіб (53,15 %), ХСН III ФК – 52 осіб (23,43 %) і IV ФК – 2 осіб (0,9 %); другої групи: ХСН І ФК – 22 (19,13 %), ХСН II ФК – 55 (61,46 %), ХСН III ФК – 21 (18,26 %) і IV ФК – 1 (1,15 %).

3.2 Оцінка змін вуглеводного обміну у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння

У таблиці 3.1 наведено показники вуглеводного обміну у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС в залежності від наявності ожиріння. Перебіг ХСН у хворих із коморбідністю ІХС та ожиріння характеризувався гіперінсулінемією та збільшенням індексу ІР НОМА за умов відсутності порушень вуглеводного обміну.

У хворих на ІХС та ожиріння рівень інсуліну був вищий за такий на 39,41 %, ніж у хворих з нормальною масою тіла та на 44,67 %, ніж у контрольній групі (р<0,05). Індекс ІР НОМА був вищим у коморбідних хворих на 37,83 % у порівнянні з хворими на ІХС без ожиріння та на 42,70 % у порівнянні з контрольною групою (р<0,05).

У той час, вірогідних відмінностей щодо рівнів глікозильованого гемоглобіну, глюкози крові у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС, у залежності від наявності ожиріння встановлено не було.

Таблиця 3.1

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС та ожиріння (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Контрольна група, (n=35) | р |
| НОМА, од. | 2,67±0,24 | 1,66±0,27 | 1,53±0,22 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| HbA1с,% | 5,45±0,34 | 5,18±0,28 | 4,76±0,35 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,88±0,18 | 4,45±0,09 | 4,12±0,13 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Інсулін,  мкОД/мл | 14,26±0,38 | 8,64±0,22 | 7,89±0,27 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |

Характер впливу ваги тіла на порушення вуглеводного обміну представлений у таблиці 3.2.

Із таблиці 3.2 виходить, що між ступенем ожиріння у хворих на ІХС й порушеннями вуглеводного обміну відсутній вірогідний зв'язок. При цьому рівень вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну між підгрупами з різними ступенями ожиріння був практично однаковим (р>0,05).

Проте, рівень інсуліну хворих з ожирінням ІІІ ступеня був вище, ніж у хворих з ожирінням І ступеня на 32,20 % (р<0,05) й на 41,39 % (р<0,05) порівняно з хворими з ожирінням ІІ ступеня.

Таблиця 3.2

Стан вуглеводного обміну у хворих з ХСН залежно від ступеня ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС та ожиріння | | | Р |
| Ожиріння І стадії, (n=80 ) | Ожиріння ІІ стадії, (n=71 ) | Ожиріння ІІІ стадії, (n=71) |
| НОМА, од. | 1,69±0,12 | 2,98±0,15 | 4,18±0,18 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| HbA1с,% | 4,87±0,31 | 4,92±0,34 | 4,99±0,27 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,11±0,34 | 4,43±0,31 | 4,68±0,42 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Інсулін,  мкОД/мл | 9,63±1,01 | 11,14±0,87 | 16,43±1,08 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |

Що стосується коефіцієнта ІР, то його значення достовірно підвищувались за мірою наростання маси тіла. Так, у хворих з ожирінням ІІІ ступеня його значення були вище, ніж у хворих з ожирінням І ступеня на 59,57 % (р<0,05), а у хворих з ожирінням ІІ ступеня – на 28,71 % (р<0,05).

Вивчення особливостей порушення вуглеводного обміну у залежності від тяжкості ХСН показало (табл. 3.3), що по мірі наростання тяжкості ХСН відбувається посилення ІР за умов відсутності змін рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну. Так, у хворих з ХСН рівні глюкози та глікозильованого гемоглобіну мали лише тенденцію до збільшення значень відповідно наростанню тяжкості ХСН, проте вірогідних відмінностей щодо зазначених показників встановлено не було (р>0,05).

Таблиця 3.3

Стан вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФК ХСН (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС й ожиріння | | | Р |
| І ФК, (n=50) | ІІ ФК, (n=118) | ІІІ-ІV ФК, (n=54) |
| НОМА, од. | 1,25±0,14 | 3,57±0,18 | 5,09±0,09 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| HbA1с,% | 4,56±0,38 | 4,78±0,24 | 4,92±0,21 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,23±0,26 | 4,78±0,31 | 4,99±0,28 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Інсулін,  мкОД/мл | 9,89±1,13 | 11,56±0,98 | 16,72±1,01 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |

Рівень інсуліну у хворих ФК ІІ перевищував такий у хворих ФК І на 14,45 % (р<0,05), а у хворих ФК ІІІ-ІV – на 30,86 % (р<0,05).

Вищенаведена закономірність подібним чином відобразилась й на значеннях коефіцієнту ІР НОМА. У групі хворих ФК ІІ воно перевищувало такі у хворих ФК І на 64,99 % (р<0,05), а у хворих ФК ІІІ-ІV – 29,86 % (р<0,05). Ці дані свідчать про те, що по мірі зростання тяжкості ХСН відмічається посилення ІР.

Дослідження стану вуглеводного обміну в залежності від систолічної функції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, представлено в таблиці 3.4.

У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ рівні інсуліну й індексу ІР НОМА були вірогідно вищі, ніж у хворих із ФВ>45 %. Так, рівень інсуліну у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, був на 43,56 % вище за умов систолічної дисфункції у порівнянні з хворими зі збереженою інотропною функцією ЛШ (р<0,05). Індекс ІР НОМА був на 72,19 % вище у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ, ніж у хворих групи порівняння.

Таблиця 3.4

Стан вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФВ ЛШ (М±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС й ожиріння | | Р |
| ФВ>45 %, (n=101) | ФВ<45 %, (n=121) |
| НОМА, од. | 1,36±0,23 | 4,89±0,11 | р1-2<0,05 |
| HbA1с,% | 4,34±0,23 | 4,56±0,25 | р1-2>0,05 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,11±0,21 | 4,39±0,22 | р1-2>0,05 |
| Інсулін,  мкОД/мл | 8,94±1,34 | 15,84±1,21 | р1-2<0,05 |

Отже, у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, за умов відсутності змін у стані вуглеводного обміну відбувається збільшення рівня інсуліну та індексу ІР НОМА відповідно збільшенню ступеня ожиріння, ФК ХСН та порушенню здатності міокарда до скорочення.

3.3 Оцінка змін ліпідного обміну у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння

У хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, відзначаються більш значущі порушення ліпідного обміну у вигляді гіпертригліцеридемії, збільшення рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зменшення рівня ХС ЛПВЩ (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Контрольна група, (n=35) | р |
| ЗХС, ммоль/л | 5,69±0,11 | 5,38±0,12 | 4,87±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,89±0,06 | 1,46±0,06 | 0,82±0,07 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,68±0,04 | 1,54±0,03 | 1,91±0,04 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,98±0,05 | 3,31±0,04 | 2,78±0,06 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 2,11±0,03 | 1,45±0,04 | 0,87±0,05 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 3,34±0,12 | 3,45±0,07 | 2,98±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Вірогідних відмінностей між хворими основної, порівняння та контрольної груп щодо рівнів ЗХС і КА встановлено не було. У хворих на ІХС та ожиріння рівень ТГ більше на 22,75 % і 56,61 %, ніж у осіб без ожиріння та контрольної групи відповідно (р<0,05). ХС ЛПНЩ вище у пацієнтів основної групи на 16,83 % і 30,15 % у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла та контрольною групою (р<0,05). Рівень ХС ЛПДНЩ вище у хворих на ІХС та ожиріння на 31,28 % і 58,77 %, ніж у хворих групи порівняння і осіб контрольної групи (р<0,05). Рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, найнижчий у пацієнтів основної групи на 55,84 % і 64,40 %, ніж у групі порівняння і контролю (р<0,05).

У таблиці 3.6 оцінено стан ліпідного обміну у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, залежно від ступеня ожиріння.

Таблиця 3.6

Стан ліпідного обміну у хворих з ХСН залежно від ступеня ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС й ожиріння | | | Р |
| Ожиріння І стадії, (n=80) | Ожиріння ІІ стадії, (n=71) | Ожиріння ІІІ стадії, (n=71) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,38±0,09 | 5,42±0,11 | 5,51±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,56±0,11 | 1,87±0,08 | 2,53±0,10 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,79±0,02 | 0,77±0,03 | 0,75±0,01 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,12±0,05 | 3,77±0,06 | 4,34±0,07 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 2,12±0,04 | 2,15±0,05 | 2,28±0,05 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 3,45±0,08 | 3,51±0,12 | 3,48±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Вірогідних відмінностей між хворими основної, порівняння та контрольної груп щодо рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ і КА встановлено не було. Наростання маси тіла асоціювалось із збільшенням рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ. У хворих на ІХС та ожиріння ІІІ ступеня рівень ТГ вище на 38,34 % і 26,09 %, ніж у пацієнтів із ожирінням І та ІІ ступенів відповідно (р<0,05). Рівень ХС ЛПНЩ найвищий також у осіб з ожирінням ІІІ ступеня, більше на 13,13 % і 28,11 %, ніж у хворих другої та першої підгрупи (р<0,05).

Аналізуючи показники ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння, визначено, що наростання тяжкості ХСН від І до ІІ ФК асоційовано із збільшенням рівнів ЗХС на 12,08 %, ТГ на 22,33 %, ХС ЛПНЩ на 9,71 %. ХС ЛПДНЩ на 16,94 %; навпаки, рівень ХС ЛПВЩ знизився на 40,22 % (р<0,05) (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Стан ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФК ХСН (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС й ожиріння | | | Р |
| І ФК, (n=50) | ІІ ФК, (n=118) | ІІІ-ІV ФК, (n=54) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,24±0,08 | 5,96±0,10 | 5,11±0,07 | р1-2<0,05  р1-3>0,05  р2-3<0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,67±0,10 | 2,15±0,09 | 1,58±0,08 | р1-2<0,05  р1-3>0,05  р2-3<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,92±0,04 | 0,55±0,02 | 0,74±0,03 | р1-2<0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,72±0,04 | 4,12±0,06 | 3,64±0,08 | р1-2<0,05  р1-3>0,05  р2-3<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 2,01±0,03 | 2,42±0,05 | 2,11±0,04 | р1-2<0,05  р1-3>0,05  р2-3<0,05 |
| КА | 3,44±0,07 | 3,50±0,11 | 3,46±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Наступне прогресування ХСН від ІІ до ІІІ-ІV ФК супроводжувалось зниженням рівнів ЗХС на 14,26 %, ТГ на 26,51 %, ХС ЛПНЩ на 11,65 %. ХС ЛПДНЩ на 12,81 % (р<0,05). Щодо КА вірогідних відмінностей визначено не було (р>0,05).

Порівняльний аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння між пацієнтами з І ФК ХСН і ІІІ-ІV ФК продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей (р>0,05).

Отже, у хворих з ожирінням по мірі наростання тяжкості ХСН відмічається спочатку збільшення атерогенних та зменшення антиатерогенних фракцій (від І до ІІ ФК), а потім зниження усіх функцій ліпопротеїдів (від ІІ до ІІІ-ІV ФК), що пов’язано з перебудовою енергетики клітини вуглеводного стану, у зв’язку з декомпенсацією вуглеводного обміну на ліпідний.

Стан ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФВ ЛШ наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Стан ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФВ ЛШ (М±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС й ожиріння | | Р |
| ФВ>45 %, (n=101) | ФВ<45 %, (n=121) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,18±0,09 | 5,98±0,11 | р<0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,62±0,11 | 2,22±0,08 | р<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,91±0,03 | 0,59±0,04 | р<0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,68±0,04 | 4,17±0,03 | р<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,99±0,04 | 2,53±0,06 | р<0,05 |
| КА | 3,45±0,06 | 3,52±0,10 | р>0,05 |

У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ виявляються більш значущі порушення ліпідного обміну у вигляді збільшення наступних фракцій ліпідограми: рівні ЗХС більше на 13,38 %, ТГ – на 27,03 %, ХС ЛПНЩ – на 11,75 %, ХС ЛПДНЩ – на 21,34 % (р<0,05). Вірогідних відмінностей щодо КА встановлено не було.

Таким чином, зазначені особливості змін показників можна пояснити тим, що ожиріння суттєво впливає на рівні показників ліпідного спектра крові у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС, пришвидшуючи атеросклеротичні процеси.

3.4 Кореляційні структури метаболічних порушень у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння

Поряд з аналітичним дослідженням (за деякими параметрами) було проведено аналіз всієї сукупності ознак, що були вивчені за допомогою метода кореляційних структур. До кореляційних структур включалися ознаки лише з достовірними (ρ<0,05) зв’язками.

У таблиці 3.9 надані інтеркореляції показників вуглеводного обміну та антропометричних показників у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС з супутнім ожирінням.

У хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, збільшення ваги тіла (через прямі кореляції) призводить до збільшення рівня у крові глюкози, підвищенню ІР (НОМА) та, як наслідок, накопиченню у крові інсуліну. Отже, в даній групі хворих формується стійка патогенетична матриця, яка направлена на посилення ІР по мірі зростання ожиріння.

При цьому між показниками встановлюються прямі кореляції, системо утворюючим елементом даної функціональної системи, тобто ознакою, що утворює найбільшу кількість зв’язків з іншими показниками, виявився ІМТ, який виявив 4 прямі зв’язки з НОМА (r=0,47; p<0,05), інсуліном (r=0,54; p<0,05), ОТ (r=0,81; p<0,05) та показником співвідношення ОТ/ОС (r=0,51; p<0,05). Отже, домінатором процесів ІР в цілому по даній групі хворих є процеси ожиріння.

Таблиця 3.9

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного обміну та антропометричних показників у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС з супутнім ожирінням (rcrit=0,34)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Глюкоза | Інсулін | НОМА | ОТ | ОТ/ОС | ІМТ |
| Глюкоза,  ммоль/л | Х | 0,37\* | 0,52\* | -0,08 | 0,09 | 0,28 |
| Інсулін, мкОД/мл |  | Х | 0,89\* | 0,07 | 0,11 | 0,54\* |
| НОМА |  |  | Х | 0,27 | 0,02 | 0,47\* |
| ОТ,см |  |  |  | Х | 0,69\* | 0,81\* |
| ОТ/ОС |  |  |  |  | Х | 0,51\* |
| ІМТ, кг/м2 |  |  |  |  |  | Х |

Примітка: \* – ρ<0,05.

У таблиці 3.10 наведено інтеркореляції показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння. У обстежених хворих найбільшим потенціатором порушень ліпідного обміну є глюкоза за рахунок наявності вірогідних сильних прямих зв’язків із рівнями ЗХС (r=0,38; p<0,05), ТГ (r=0,46; p<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,78; p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,52; p<0,05) і зворотного зв’язку з ХС ЛПВЩ (r=-0,54; p<0,05).

Прямі кореляційні зв’язки також знайдено між рівнем інсуліну та ТГ (r=0,92; p<0,05), ХС ЛПДНЩ (r=0,85; p<0,05); між індексом ІР та ХС ЛПДНЩ (r=0,79; p<0,05); між вмістом глікозильованого гемоглобіну та ЗХС (r=0,36; p<0,05), ХС ЛПНЩ (r=0,34; p<0,05). Зворотні зв’язки встановлені між ХС ЛПВЩ та інсуліном (r=-0,72; p<0,05), індексом ІР НОМА (r=-0,81; p<0,05).

Таблиця 3.10

Матриця інтеркореляцій показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння (rcrit=0,34)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | 3ХС,  ммоль/л | ТГ,  ммоль/л | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | КА |
| Глюкоза, ммоль/л | 0,38\* | 0,46\* | –0,54\* | 0,78\* | 0,52\* | 0,28 |
| Інсулін, мкОД/мл | 0,21 | 0,92\* | –0,72\* | 0,33 | 0,85\* | 0,19 |
| НОМА, од. | 0,08 | 0,30 | –0,81\* | 0,24 | 0,79\* | 0,11 |
| HbA1с,% | 0,36\* | 0,21 | –0,09 | 0,34\* | 0,18 | 0,29 |

Примітка: \* – р<0,05.

Таким чином, у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, дисліпідемія може бути пов’язана з дією гіперглікемії, гіперінсулінемії й ІР на ліпідний обмін.

3.5 Дисперсійний аналіз варіативності показників ліпідного та вуглеводного профілів у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння

Наступним етапом нашого дослідження стало проведення дисперсійного аналізу із метою оцінки впливу на варіативність показників вуглеводного та ліпідного обмінів належності до основної, порівняння або контрольної груп.

У результаті проведеного дисперсійного аналізу встановлено, що не всі показники ліпідного та вуглеводного обмінів, представлені у таблиці 3.11, достовірно змінювалися в залежності від того, до якої групи належали пацієнти.

За результатами дисперсійного аналізу суттєвих відмінностей між групами за показниками вуглеводного обміну встановлено не було. Високі значення коефіцієнта Фішера відзначені щодо рівнів інсуліну (F=38,2; p<0,05) та індексу ІР НОМА (F=21,4; p<0,05).

Проте суттєвий діапазон коливань коефіцієнтів Фішера зазначених показників свідчить про те, що на показники ліпідного спектру крові належність до тієї або іншої групи впливала по-різному: наявність коморбідності (ІХС та ожиріння) найменше впливала на рівень ЗХС (F=4,7; p>0,05) та КА (F=3,1; p>0,05). У той же час від наявності ожиріння рівні ТГ (F=31,9; p<0,05), ХС ЛПДНЩ (F=26,8; p<0,05) і ХС ЛПНЩ (F=22,7; p<0,05) залежали більшою мірою.

Таблиця 3.11

Дисперсійний аналіз показників ліпідного і вуглеводного у групах обстеження

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Контрольна група, (n=35) | Коефі-цієнт Фішера (F) | Досто-вірність різниці (p) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,69±0,11 | 5,38±0,12 | 4,87±0,09 | 4,7 | р>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,89±0,06 | 1,46±0,06 | 0,82±0,07 | 31,9 | р<0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,98±0,05 | 3,31±0,04 | 2,78±0,06 | 22,7 | р<0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 2,11±0,03 | 1,45±0,04 | 0,87±0,05 | 26,8 | р<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,68±0,04 | 1,54±0,03 | 1,91±0,04 | 17,6 | р<0,05 |
| КА | 3,34±0,12 | 3,45±0,07 | 2,98±0,08 | 3,1 | р>0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,88±0,18 | 4,45±0,09 | 4,12±0,13 | 4,1 | р>0,05 |
| HbA1с,% | 5,45±0,34 | 5,18±0,28 | 4,76±0,35 | 5,4 | р>0,05 |
| Інсулін, мкОД/мл | 14,26±0,38 | 8,64±0,22 | 7,89±0,27 | 38,2 | р<0,05 |
| HOMA, од. | 2,67±0,24 | 1,66±0,27 | 1,53±0,22 | 21,4 | р<0,05 |

Таким чином, на підставі даних дисперсійного аналізу встановлено суттєвий вплив фактору належності до тієї або іншої групи (з ожирінням та без нього) пацієнтів з ІХС на мінливість показників вуглеводного та ліпідного обмінів, а отримані раніше дані, підтверджують аналітичний розділ та отримані кореляційні зв’язки у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

4.1 Оцінка структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння

Із таблиці 4.1 видно, що у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ожиріння відзначаються вірогідно більш значущі порушення параметрів ЛШ, ніж у осіб контрольної групи (р<0,05). Так, рівень КДР вище на 22,56 %, КСР – на 23,74 %, КДО – на 26,55 %, КСО – на 22,43 % у хворих основної групи, ніж у контрольній групі. Розмір аорти вище на 12,21 % у хворих на ІХС та ожиріння порівняно з контролем. ЛП і ПП більше на 24,48 % і 12,17 % відповідно у хворих основної групи і групи контролю. ТМШП вище на 13,74 % у пацієнтів основної групи, ММЛШ – на 93,38 % порівняно з контрольною групою. Щодо систолічної функції ЛШ, то вона була значно гіршою у хворих на ІХС та ожиріння за рахунок меншого значення ФВ на 34,02 %, ніж у контрольній групі. Вірогідних відмінностей щодо зіставлення ТЗСЛШ та ВТС встановлено не було при порівняні між усіма групами (р>0,05). У хворих на ІХС порівняно з контрольною групою відзначаються наступні вірогідні зміни у показниках кардіогемодинаміки: розмір аорти більший на 11,44 %, ЛП – на 14,51 %, ПП – на 11,95 %, КДР – на 20,58 %, КСР – на 20,74 %, КДО – на 11,02 %, КСО – на 13,75 %, ТМШП – на 11,72 %, ММЛШ – на 93,07 %, а ФВ, навпаки, менше на 17,78 % (р<0,05).

Вивчення впливу ожиріння на структурно-функціональний стан міокарду ЛШ проводилось у 2 групах хворих на ІХС: основна група (n=222) з ожирінням й група порівняння (n=115) – з нормальною вагою тіла.

Таблиця 4.1

Оцінка структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Контрольна група  (n=35) | р |
| Аорта, см | 3,44±0,18 | 3,41±0,20 | 3,02±0,26 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ЛП, см | 4,29±0,12 | 3,79±0,18 | 3,24±0,23 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ПП, см | 4,11±0,15 | 4,10±0,22 | 3,61±0,31 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КДР, см | 5,63±0,27 | 5,49±0,26 | 4,36±0,48 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КСР, см | 3,96±0,30 | 3,81±0,32 | 3,02±0,44 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КДО, мл | 189,52±19,8 | 156,45±24,6 | 139,21±28,4 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КСО, мл | 88,4±9,2 | 79,5±9,6 | 68,57±11,5 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,28±0,12 | 1,27±0,11 | 1,22±0,10 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТМШП, см | 1,31±0,07 | 1,28±0,09 | 1,13±0,08 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ММЛШ, г | 286,2±47,9 | 273,5±51,7 | 189,6±43,5 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ВТС, см | 0,53±0,09 | 0,54±0,05 | 0,53±0,06 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ФВ, % | 41,16±9,4 | 51,29±10,3 | 62,38±11,1 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |

Порівняння структурно-функціональних характеристик ЛШ у групах встановило, що за більшістю показників достовірних відмін між групами не було (р>0,05).

Лише за чотирма показниками виявлена суттєва різниця, а саме: розмір ЛП, КДО, КСО та ФВ. При цьому у хворих з ожирінням відмічено, порівняно з групою порівняння, збільшення розміру ЛП на 11,66 %, КДО на 17,45 %, КСО на 10,07 % та зменшення ФВ на 19,75 % (р<0,05).

Нами також було проведено оцінку структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС та ожиріння в залежності від ступеня ожиріння (таблиця 4.2).

Збільшення маси тіла асоціювалось із вірогідним збільшенням розмірів ЛП, КДР, КСР, КДО, КСО, ММЛШ та зменшенням ФВ у хворих на ІХС та ожиріння (р<0,05).

У хворих на ІХС та ожирінням на тлі збільшення маси тіла спостерігається вірогідне підвищення значень розміру ЛП (3,87±0,16 см, 4,31±0,11 см і 4,84±0,15 см відповідно), КДР (4,92±0,21 см, 5,48±0,24 см і 5,96±0,28 см відповідно), КСР (43,01±0,20 см, 3,56±0,21 см і 4,12±0,32 см відповідно), КДО (134,21±19,9 мл, 171,34±23,4 мл і 208,32±26,9 мл відповідно), КСО (74,4±11,3 мл, 84,7±9,8 мл і 92,4±10,3 мл відповідно) і ММЛШ (201,7±27,4 г, 281,8±41,3 г і 346,9±38,9 г відповідно) (р<0,05). ФВ мала зворотну динаміку, зменшуючись від I до IІІ ступеня ожиріння (49,23±8,7 %, 43,23±9,1% і 37,16±7,9 % відповідно) (р<0,05).

Пацієнти з ІХС та ожирінням ІІ ступеня мали вірогідні збільшення розмірів ЛП, КДР, КСР, КДО, КСО, ММЛШ та зменшення ФВ порівняно з хворими на ІХС та ожиріння І ступеня (р<0,05). Так, розмір ЛП був більшим на 10,21 %, КДР – на 10,22 %, КСР – на 15,45 %, КДО – на 21,67 %, КСО – на 12,16 %, ММЛШ – на 28,42 %, а ФВ вищою на 12,19 % (р<0,05).

У хворих на ІХС з ожирінням ІІІ ступеня розмір ЛП більше на 10,95 % і 20,04 %, КДР – на 8,05 % і 17,45 %, КСР – на 13,59 % і 17,44 %, КДО – на 17,75 % і 35,58 %, КСО – на 8,33 % і 19,48 %, ММЛШ – на 18,77 % і 41,86 %.

Таблиця 4.2

Оцінка структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння в залежності від ступеня ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Хворі на ІХС та ожиріння | | | р |
| Ожиріння І стадії, (n=80 ) | Ожиріння ІІ стадії, (n=71 ) | Ожиріння ІІІ стадії, (n=71) |
| Аорта, см | 3,41±0,22 | 3,43±0,17 | 3,47±0,19 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ЛП, см | 3,87±0,16 | 4,31±0,11 | 4,84±0,15 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ПП, см | 4,06±0,12 | 4,11±0,15 | 4,13±0,11 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КДР, см | 4,92±0,21 | 5,48±0,24 | 5,96±0,28 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КСР, см | 3,01±0,20 | 3,56±0,21 | 4,12±0,32 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КДО, мл | 134,21±19,9 | 171,34±23,4 | 208,32±26,9 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КСО, мл | 74,4±11,3 | 84,7±9,8 | 92,4±10,3 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,21±0,08 | 1,25±0,09 | 1,24±0,11 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТМШП, см | 1,30±0,06 | 1,31±0,08 | 1,30±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ММЛШ, г | 201,7±27,4 | 281,8±41,3 | 346,9±38,9 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ВТС, см | 0,53±0,07 | 0,53±0,08 | 0,53±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ФВ, % | 49,23±8,7 | 43,23±9,1 | 37,16±7,9 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |

ФВ нижче на 14,04 % і 24,52 %, ніж у хворих на ІХС з ожирінням ІІ і І ступеня відповідно (р<0,05).

Вірогідних відмінностей у залежності від ІМТ не зазнали наступні показники: розмір аорти, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС (р>0,05).

При дослідженні факторів, що впливають на стан гемодинаміки показників усередині групи хворих з ожирінням визначна роль встановлена у відношенні ФК ХСН (таблиця 4.3).

У хворих на ІХС та ожирінням на тлі наростання тяжкості ХСН спостерігається вірогідне підвищення значень розміру ЛП (4,28±0,15 см, 4,32±0,14 см і 4,96±0,12 см відповідно), КДР (5,26±0,20 см, 5,32±0,22 см і 5,87±0,21 см відповідно), КСР (3,36±0,22 см, 3,43±0,17 см і 4,11±0,23 см відповідно), КДО (144,71±23,5 мл, 157,74±24,9 мл і 199,65±22,2 мл відповідно), КСО (77,9±10,2 мл, 81,4±9,4 мл і 90,8±10,6 мл відповідно), ММЛШ (243,2±28,2 г, 256,4±31,7 г і 334,6±32,1 г відповідно) і ВТС ЛШ (0,46±0,06 см, 0,49±0,04 см і 0,58±0,05 см відповідно) (р<0,05). ФВ мала зворотну динаміку, зменшуючись від I до IІІ-ІV ФК ХСН (54,19±8,6 %, 49,87±9,4 % і 37,43±6,8 % відповідно) (р<0,05).

Із таблиці 4.3 слідує, що між ФК І й ФК ІІ достовірних відмін за жодним із параметрів не виявлено (р>0,05). З іншого боку у хворих з ФК ІІІ-ІV за більшістю ознак виявлена суттєва різниця як у групі хворих з ФК І, так й ФК ІІ (р<0,05).

Так, у хворих з ХСН з ФК ІІІ-ІV порівняно з ФК І відмічено достовірне збільшення розміру ЛП на 13,71 %, КДР на 10,39 %, КСР на 18,25 %, КДО на 27,52 %, КСО на 14,21 %, ММЛШ на 27,32 %, і зниження ВТС ЛШ на 10,2 % й ФВ на 30,93 % (р<0,05). Порівняно з хворими з ХСН з ФК ІІ, у хворих ФК ІІІ-ІV виявлено суттєве збільшення розміру ЛП на 12,90 %, КДР на 9,37 %, КСР на 16,55 %, КДО на 20,99 %, КСО на 10,35 %, ММЛШ на 23,37 % й зниження ВТС ЛШ на 18,64 % і ФВ на 24,95 % (р<0,05). Із вищевказаного слідує, що ожиріння супроводжується численними патофізіологічними механізмами впливу на міокард, а характер різниць у хворих ФК ІІІ-ІV порівняно з хворими ФК І й ФК ІІ односпрямований і міститься у зниженні систолічної функції міокарду ЛШ, його гіпертрофії та збільшенню отворів лівого серця.

Таблиця 4.3

Оцінка структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння в залежності від ФК ХСН (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Хворі на ІХС та ожиріння | | | р |
| І ФК, (n=50) | ІІ ФК, (n=118) | ІІІ-ІV ФК, (n=54) |
| Аорта, см | 3,38±0,23 | 3,40±0,19 | 3,42±0,18 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ЛП, см | 4,28±0,15 | 4,32±0,14 | 4,96±0,12 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ПП, см | 4,12±0,11 | 4,12±0,12 | 4,15±0,13 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КДР, см | 5,26±0,20 | 5,32±0,22 | 5,87±0,21 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КСР, см | 3,36±0,22 | 3,43±0,17 | 4,11±0,23 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КДО, мл | 144,71±23,5 | 157,74±24,9 | 199,65±22,2 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| КСО, мл | 77,9±10,2 | 81,4±9,4 | 90,8±10,6 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,24±0,07 | 1,25±0,08 | 1,24±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТМШП, см | 1,31±0,07 | 1,31±0,08 | 1,32±0,11 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ММЛШ, г | 243,2±28,2 | 256,4±31,7 | 334,6±32,1 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ВТС, см | 0,56±0,06 | 0,59±0,04 | 0,48±0,05 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ФВ, % | 54,19±8,6 | 49,87±9,4 | 37,43±6,8 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |

Для визначення можливості специфіки впливу ожиріння на структурно-функціональний стан ЛШ у хворих на ІХС були зіставлені порівняльні групи хворих у залежності від ФВ. У табл. 4.4 представлені дані у хворих на ІХС та ожиріння в залежності від ФВ.

Таблиця 4.4

Стан показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФВ ЛШ (М±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Хворі на ІХС й ожиріння | | Р |
| ФВ>45 %, (n=101) | ФВ<45 %, (n=121) |
| Аорта, см | 3,22±0,17 | 3,74±0,16 | р1-2<0,05 |
| ЛП, см | 4,07±0,11 | 4,98±0,13 | р1-2<0,05 |
| ПП, см | 3,72±0,13 | 4,36±0,15 | р1-2<0,05 |
| КДР, см | 4,15±0,21 | 5,99±0,19 | р1-2<0,05 |
| КСР, см | 3,25±0,19 | 4,49±0,21 | р1-2<0,05 |
| КДО, мл | 143,56±22,7 | 211,44±31,5 | р1-2<0,05 |
| КСО, мл | 73,8±8,3 | 92,1±7,4 | р1-2<0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,06 | 1,34±0,08 | р1-2>0,05 |
| ТМШП, см | 1,31±0,07 | 1,33±0,10 | р1-2>0,05 |
| ММЛШ, г | 211,2±36,4 | 358,1±31,5 | р1-2<0,05 |
| ВТС, см | 0,58±0,03 | 0,49±0,05 | р1-2<0,05 |

Як й слідувало чекати у хворих зі зниженою ФВ (≤45%) порівняно із збереженою ФВ (>45%) відмічено вірогідне діаметру аорти на 13,90 %, збільшення розмірів ЛП на 18,27 % та ПП на 14,68 %, КДР на 30,72 %, КСР на 27,62 %, КДО на 32,10 %, КСО на 19,87 %, ММЛШ на 41,02 % і зменшення ВТС ЛШ на 15,52 % (р<0,05). Не виявлено достовірних відмін між групами у відношенні ТЗСЛШ і ТМШП.

Отже, у хворих на ІХС та ожиріння з систолічною дисфункцією ЛШ відзначені більш значущі порушення у структурі та геометрії серця у вигляді збільшення розмірів і порожнин серця.

Із метою вивчення особливостей діастолічної функції у пацієнтів з ІХС та ожирінням проаналізовано параметри транмітрального кровотоку (табл. 4.5).

У хворих при поєднанні ІХС та ожиріння визначено вірогідні зміни щодо параметрів транмітрального кровотоку в залежності від наявності ожиріння: Е була вища на 8,39 % у хворих з ожирінням, А – на 12,39 %, IVRT – на 5,61 %, DT – на 5,49 %, співвідношення Е/А – на 4,35 % (р<0,05), що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ, а ДДЛШ у цьому випадку проявляється типом порушення релаксації.

Таблиця 4.8

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС та ожирінням (М±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | р |
| Е, мм/с | 64,28±3,0 | 58,89±2,7 | <0,05 |
| А, мм/с | 73,22±1,6 | 64,15±1,5 | <0,05 |
| IVRT, мс | 108,7±2,1 | 102,6±1,8 | <0,05 |
| DT, мс | 231,3±8,1 | 218,6±8,3 | <0,05 |
| Е/А, од. | 0,88±0,02 | 0,92±0,04 | <0,05 |

З рисунку 4.1 видно, що типи трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС та ожиріння розподілені наступним чином: 7 хворих мали нормальний тип (3,15 %), 148 пацієнтів – псевдонормалізації (66,67 %), 18 – тип порушення релаксації (8,11 %) і 49 – рестриктивний тип (22,07 %). Серед пацієнтів групи порівняння нормальний тип мали 8 хворих (6,96 %), порушення релаксації – 40 (34,78 %), псевдонормалізації – 55 (47,83 %) і 12 осіб – рестриктивний тип (10,43 %). У осіб контрольної групи ДДЛШ виявлено не було, усі піддослідні мали нормальний тип трансмітрального кровотоку.

У хворих на ІХС та ожиріння вірогідно частіше зустрічався рестриктивний тип (χ2=5,357; р=0,021) трансмітрального кровотоку і тип псевдонормалізіції (χ2=8,160; р=0,005), ніж у хворих групи порівняння. Тоді як у хворих на ІХС, порівняно з пацієнтами основної групи вірогідно частіше зустрічався тип порушення мітрального кровотоку у вигляді порушення релаксації (χ2=39,683; р<0,001).

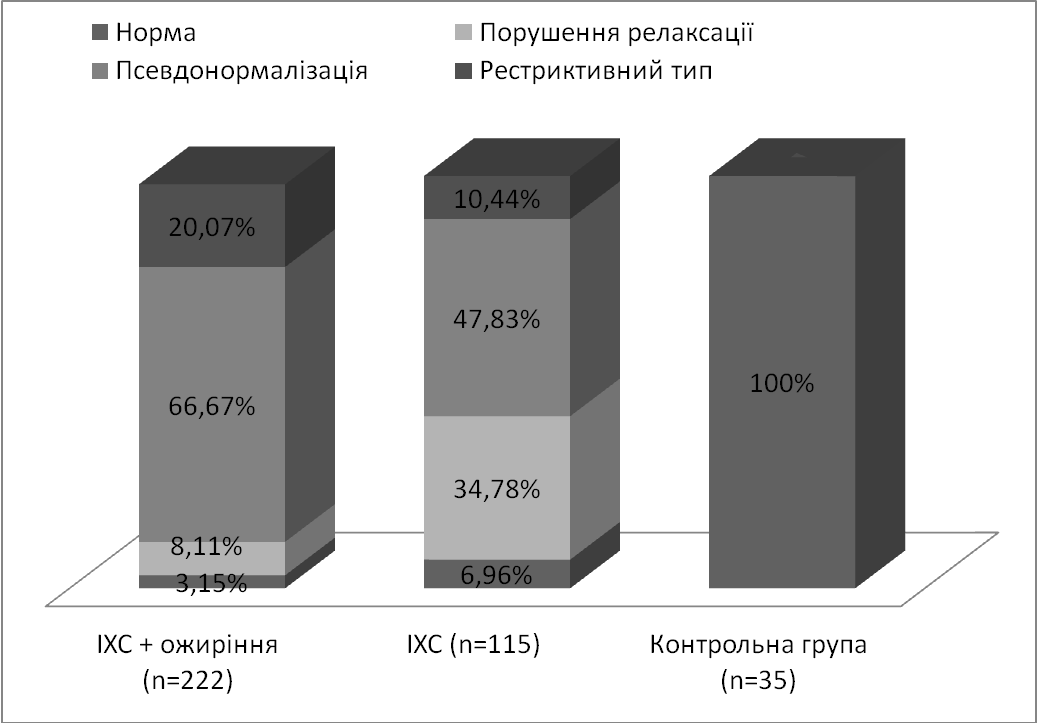


Рис. 4.1 Типи трансмітрального кровотоку у групах дослідження

У всіх обстежених хворих на ІХС без ожиріння визначався найбільш сприятливий тип трансмітрального кровотоку – порушення релаксації, що свідчить про розвиток ДДЛШ. При супутньому ожирінні у пацієнтів із ІХС зміни діастолічної функції ЛШ більш виражені порівняно з групою порівняння, що проявлялося у розвитку несприятливих – псевдонормального і рестриктивного типів трансмітрального кровотоку.

Таким чином, між шлуночками серця існує тісна функціональна (систолічна і діастолічна) залежність, хронічне перевантаження ЛШ тиском і об'ємом, яке спостерігається за умов наявності ІХС та ожиріння, не може не впливати на його функцію, тому при розвитку супутнього ожиріння відбувається поступове погіршення діастолічної функції ЛШ.

4.2 Типи ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності ожиріння

На наступному етапі дослідження оцінювалися типи ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ІХС при наявності та відсутності ожиріння. Було встановлено, що у всіх хворих на ІХС та ожиріння (100 %) і групі порівняння (100 %) мала місце ГЛШ, яка була присутня лише у 2 осіб контрольної групи (5,71 %) (табл. 4.9). Нормальну геометрію ЛШ не мав жодний пацієнт з ІХС та ожирінням і групи порівняння, тоді як в контрольній групі нормальна геометрія ЛШ встановлена у 94,29 % пацієнтів.

Таблиця 4.9

Типи ремоделювання лівого шлуночка у групах дослідження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Групи дослідження | | |
| ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Контрольна група  (n=35) |
| Нормальна геометрія ЛШ, абс., (%) | – | – | 33 (94,29 %) |
| ГЛШ, абс., (%) | 222 (100 %) | 115 (100 %) | 2 (5,71 %) |
| Концентричне  ремоделювання, абс., (%) | 38 (17,12 %) | 45 (39,13 %) | – |
| Концентрична гіпертрофія, абс., (%) | 46 (20,72 %) | 52 (45,22 %) | – |
| Ексцентрична гіпертрофія, абс., (%) | 138 (62,16 %) | 18 (15,65 %) | – |

Переважаючими типами ремоделювання при ІХС без ожиріння були концентрична гіпертрофія (45,22 %) і концентричне ремоделювання (39,13 %). У той же час, у абсолютної більшості пацієнтів з ІХС та супутнім ожирінням переважали гіпертрофічні варіанти ремоделювання ЛШ – ексцентрична (62,16 %) гіпертрофія і концентрична (20,72 %), які розцінюються як прогностично несприятливі типи ремоделювання ЛШ.

ГЛШ зустрічалась вірогідно частіше у хворих на ІХС та ожиріння, ніж у осіб контрольної групи (χ2=180,952; р<0,001). Така сама закономірність відзначена для хворих на ІХС з нормальною масою тіла (χ2=98,243; р<0,001).

У хворих на ІХС та ожиріння типи ремоделювання міокарду ЛШ розподілились наступним чином: більшість хворих мали ексцентричне ремоделювання – 138 (62,16 %), концентрична гіпертрофія була встановлена у 46 (20,72 %) хворих, а концентричне ремоделювання – 38 (17,12 %) пацієнтів (Рис. 4.2). У пацієнтів із ІХС без супутнього ожиріння більшість хворих мали концентричну гіпертрофію 52 (45,22 %), 45 (39,13 %) пацієнтів мали концентричне ремоделювання, а ексцентрична гіпертрофія відзначена у 18 (15,65 %) хворих.

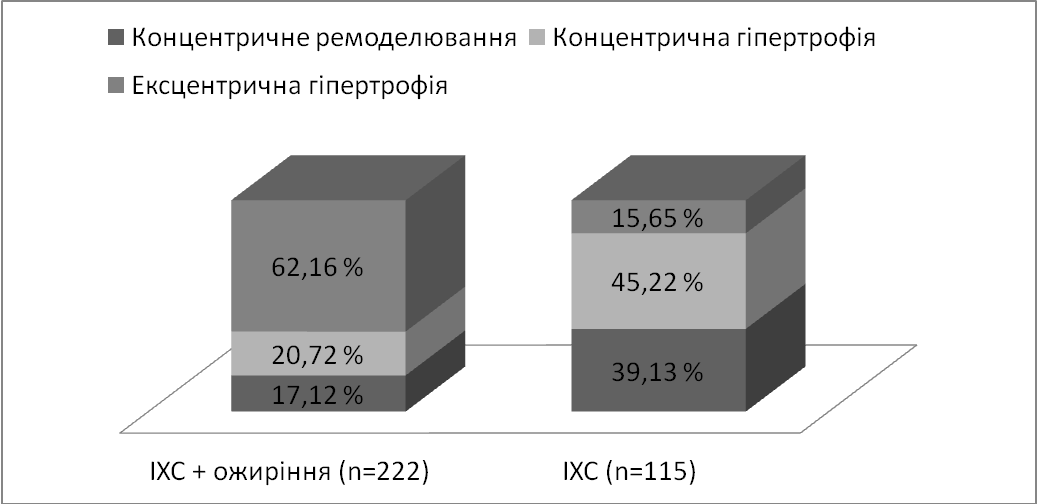


Рис. 4.2 Типи ремоделювання лівого шлуночка у групах дослідження

Ексцентрична гіпертрофія вірогідне частіше зустрічалась у хворих на ІХС з супутнім ожирінням (χ2=40,389; р<0,001), тоді як у хворих на ІХС із нормальною масою тіла частіше виявлялись концентрична гіпертрофія (χ2=14,245; р<0,001) і концентричне ремоделювання (χ2=12,004; р<0,001).

Таким чином, можна стверджувати, що наявність ожиріння несприятливо впливає на процеси ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ІХС.

4.3 Дисперсійний аналіз варіативності структурно-функціональних параметрів серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння

На наступному етапі дослідження було проведено дисперсійний аналіз із метою оцінки впливу на варіативність структурно-функціональних параметрів серця належності до основної, порівняння або контрольної груп (табл. 4.10).

У результаті проведеного дисперсійного аналізу встановлено, що не всі структурно-функціональні параметри серця, представлені у таблиці 4.10, достовірно змінювалися в залежності від того, до якої групи належали пацієнти.

Проте суттєвий діапазон коливань коефіцієнтів Фішера зазначених показників свідчить про те, що на показники кардіогемодинаміки належність до тієї або іншої групи впливала по-різному: наявність коморбідності (ІХС та ожиріння) найменше впливала на розміри аорти (F=3,2; p>0,05), ПП (F=4,1; p>0,05), КДР (F=3,9; p>0,05), КСР (F=4,4; p>0,05), ТЗСЛШ (F=2,3; p>0,05), ТМШП (F=3,7; p>0,05) та ВТС (F=3,0; p>0,05). У той же час від наявності ожиріння розмір ЛП (F=65,4; p<0,05), КДО (F=65,8; p<0,05), КСО (F=52,4; p<0,05), ММЛШ (F=72,9; p<0,05) і ФВ (F=44,1; p<0,05) залежали більшою мірою.

За результатами дисперсійного аналізу встановлені суттєві відмінності між групами за типами трансмітрального кровотоку. Найвище значення коефіцієнта Фішера відзначено щодо ексцентричної гіпертрофії (F=116,3; p>0,05). Коморбідність ІХС та ожиріння асоціювалась меншою мірою з концентричним ремоделюванням (F=89,6; p>0,05) і концентричною гіпертрофією (F=67,4; p>0,05).

Таблиця 4.10

Дисперсійний аналіз структурно-функціональних параметрів серця у групах обстеження

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Контрольна група, (n=35) | Коефі-цієнт Фішера (F) | Досто-вірність різниці (p) |
| Аорта, см | 3,44±0,18 | 3,41±0,20 | 3,02±0,26 | 3,2 | р>0,001 |
| ЛП, см | 4,29±0,12 | 3,79±0,18 | 3,24±0,23 | 65,4 | р<0,001 |
| ПП, см | 4,11±0,15 | 4,10±0,22 | 3,61±0,31 | 4,1 | р>0,001 |
| КДР, см | 5,63±0,27 | 5,49±0,26 | 4,36±0,48 | 3,9 | р>0,001 |
| КСР, см | 3,96±0,30 | 3,81±0,32 | 3,02±0,44 | 4,4 | р>0,001 |
| КДО, мл | 189,52±19,8 | 156,45±24,6 | 139,21±28,4 | 65,8 | р<0,001 |
| КСО, мл | 88,4±9,2 | 79,5±9,6 | 68,57±11,5 | 52,4 | р<0,001 |
| ТЗСЛШ, см | 1,28±0,12 | 1,27±0,11 | 1,22±0,10 | 2,3 | р>0,001 |
| ТМШП, см | 1,31±0,07 | 1,28±0,09 | 1,13±0,08 | 3,7 | р>0,001 |
| ММЛШ, г | 286,2±47,9 | 273,5±51,7 | 189,6±43,5 | 72,9 | р<0,001 |
| ВТС, см | 0,53±0,09 | 0,54±0,05 | 0,53±0,06 | 3,0 | р>0,001 |
| ФВ, % | 41,16±9,4 | 51,29±10,3 | 62,38±11,1 | 44,1 | р<0,001 |
| Концентричне  ремоделювання  абс., (%) | 38 (17,12 %) | 45 (39,13 %) | – | 89,6 | р<0,001 |
| Концентрична гіпертрофія, абс., (%) | 46 (20,72 %) | 52 (45,22 %) | – | 67,4 | р<0,001 |
| Ексцентрична гіпертрофія, абс., (%) | 138 (62,16 %) | 18 (15,65 %) | – | 116,3 | р<0,001 |

Таким чином, на підставі даних дисперсійного аналізу встановлено суттєвий вплив фактору належності до тієї або іншої групи (з ожирінням та без нього) пацієнтів з ІХС на мінливість показників кардіогемодинаміки та типи трансмітрального кровотоку, а отримані раніше дані, підтверджують аналітичний розділ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ВПЛИВУ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЮ АКТИВАЦІЄЮ ТА ІМУННИМ ЗАПАЛЕННЯМ, НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ОЖИРІННЯ

5.1 Роль поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену в патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у групах хворих і в контрольній групі відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга. Результати дослідження поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* представлені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* | ТМ | 52 | 45,2 | 86 | 38,74 | 17 | 48,57 | 0,739  2,029 | =0,319  =0,155 | 0,78(0,45-1,37)  0,67(0,38-1,17) |
| ТТ | 23 | 20 | 64 | 28,83 | 5 | 14,28 | 2,189  6,666 | =0,139  =0,010 | 1,63(0,85-3,14)  2,50(1,23-5,11) |
| ММ | 40 | 34,8 | 72 | 32,43 | 13 | 37,14 | 0,089  0,352 | =0,766  =0,554 | 0,92(0,51-1,64)  0,84(0,47-1,50) |

При проведенні порівняльного аналізу розподілу алелей і генотипів поліморфізму М235Т гена *АTГ* між обстеженими групами, встановлено, що в групі хворих на ІХС, частота, з якою зустрічався генотип ТТ також була більшою – 23 (20 %) проти 5 (14,28 %), ніж у контрольній групі; р<0,05 [237].

У хворих на ІХС з супутнім ожирінням, спостерігалася достовірно більша частота поширення генотипу ТТ [64 (28,83 %) проти 5 (14,28 %)] поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* порівняно з контролем (ВР=2,50, 95% ДІ = [1,23-5,11], χ2=6,666; р<0,05).

Нами також було встановлено вірогідні відмінності між групами співставлення, так, генотип ТТ поліморфізму М235Т гена *АTГ* зустрічався частіше за умов коморбідності ІХС й ожиріння, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, – 64 (28,83 %) проти 23 (20 %).

Наявність Т алеля та ТТ генотипу поліморфізму М235Т гена *АTГ* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням асоціювалась з розвитком ХСН, відповідно (ВР = l, 62, 95% ДІ = [1,13–2,0], χ2=5,2; р<0,05) і (ВР = 2,213, 95% ДІ = [1,187–4,562], χ2=7,38; р<0,05), тоді як алель М був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,572, 95% ДІ = [0,398–0,763], χ2=7,54; р<0,05) [238, 239] (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Значення алелів Т, М і генотипу ТТ поліморфізму М235Т гена *АTГ* у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель Т | 1,62(1,13–2,09) |
| χ2=5,2; р<0,05 |
| Алель М | 0,572(0,398–0,763) |
| χ2=7,54; р<0,05 |
| Генотип ТТ | 2,213(1,187–4,562) |
| χ2=7,38; р<0,05 |

Результати дослідження впливу поліморфних варіантів гена *АТГ* (М235Т) на прогресування ХСН (по NYHA) представлені в табл. 5.3. Виявлено, що у хворих на ІХС й ожиріння з I ФК ХСН вірогідно частіше зустрічався генотип ММ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, порівняно з пацієнтами з II ФК ХСН і III-IV ФК XСH (50 % проти 37,29 % та 22,22 % відповідно, р<0,05) [240]. Таким чином, алель М у гомозиготному стані проявив себе як протективний фактор.

Таблиця 5.3

Частота виявлення алелів і генотипів гена *АТГ* (M235T) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Генотип ТТ | 10 (20 %) | 32 (27,12 %) | 15 (27,78 %) |
| Генотип ТМ | 15 (30 %) | 42 (35,59 %) | 27 (50 %) |
| Генотип ММ | 25 (50 %) | 44 (37,29 %)\* | 12 (22,22 %)\* |
| Алель Т | 35 (35 %) | 106 (44,92 %) | 57 (52,78 %) |
| Алель М | 65 (65 %) | 130 (55,08 %) | 51 (47,22 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 підгрупою (p<0,05).

Нами було розглянуто частоту розподілу алелів і генотипів гена *АТГ* (M235T) залежно від ФВ ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС із супутнім ожирінням. Результати дослідження представлені в таблиці 5.4.

У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ вірогідно частіше на 24,8 % зустрічалось носійство алеля Т [151 (62,40 %) проти 91 (37,60 %)] та рідше алеля М [91 (37,60 %) проти 102 (50,49 %)] і генотипу ММ [15 (12,40 %) проти 29 (28,71 %)] гена *АТГ* (M235T) на 15,95 % і 16,31 % відповідно порівняно з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % (р<0,05).

Таким чином, у формуванні систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєднаного перебігу з ожирінням, бере участь алель Т гена *АТГ* (M235T) [241].

Таблиця 5.4

Частота виявлення алелів і генотипів гена *АТГ* (M235T) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ > 45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ < 45 %  (n=121) |
| Генотип ТТ | 28 (27,73 %) | 45 (37,19 %) |
| Генотип ТМ | 44 (43,56 %) | 61 (50,41 %) |
| Генотип ММ | 29 (28,71 %) | 15 (12,40 %)\* |
| Алель Т | 100 (49,51 %) | 151 (62,40 %)\* |
| Алель М | 102 (50,49 %) | 91 (37,60 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між підгрупами (p<0,05).

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем Т (ВР = 0,32, 95 % ДІ = [0,12–0,78], χ2=5,2; р<0,05) та ТТ генотипом (ВР = 3,36, 95 % ДІ = [1,29–6,48], χ2=7,8; р<0,05) поліморфізму М235Т гена *АTГ* (Табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Значення алеля Т і генотипу ТТ поліморфізму М235Т гена *АTГ* у розвитку ожиріння у хворих на ІХС

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель Т | 0,32(0,12–0,78) |
| χ2=5,2; р<0,05 |
| Генотип ТТ | 3,36(1,29–6,48) |
| χ2=7,8; р<0,05 |

Окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель Т та генотип ТТ мали вірогідні сильні кореляційні зв’язки з ІМТ (r=0,59; р<0,05) і (r=0,72; р<0,05). При цьому розподіл частоти алелів і генотипів у хворих на ІХС залежно від ІМТ не виявив достовірних відмінностей (р>0,05), визначено лише тенденцію до збільшення частоти генотипу ТТ відповідно до збільшення маси тіла. Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля Т і генотип ТТ є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН й ожиріння у хворих на ІХС, а алель M проявив себе як протективний фактор у хворих із нормальною масою тіла.

5.1.1 Участь поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена в метаболічних порушеннях і структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Як видно з таблиці 5.6, достовірних відмінностей між групами порівняння щодо таких показників вуглеводного обміну, як рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну, виявлено не було. У хворих з ІХС й ожирінням за умов ТТ генотипу рівень глюкози крові склав 4,41±0,07 ммоль/л і майже не відрізнявся від такого у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *АТГ* (4,49±0,08 ммоль/л та 4,34±0,14 ммоль/л відповідно) (р>0,001). Така сама закономірність отримана щодо рівня глікозильованого гемоглобіну: 5,06±0,48 %, 5,21±0,36 %, 4,98±0,39 % у пацієнтів першої, другої та третьої підгруп (р>0,001). Проте, у хворих з ТТ генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння визначалися достовірно вищі рівні інсуліну та індексу НОМА. Рівень інсуліну у хворих з ТТ генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння склав 12,76±0,86 мкОД/мл і був на 42,63 % та 43,89 % вище, ніж у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *АТГ* (р<0,001); індекс НОМА дорівнював 2,5±0,59 од. у хворих першої підгрупи та був більший на 41,6 % і 55,2 % порівняно з хворими другої та третьої підгруп відповідно (р<0,001). Таким чином, поєднаний перебіг ІХС й ожиріння характеризується гіперінсулінемією та ІР на тлі нормоглікемії, що асоційовано з ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ*, а також підтверджено вірогідними прямими кореляційними зв’язками між рівнем інсуліну (r=0,48; р<0,05), індексом НОМА (r=0,44; р<0,05) і ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ* [242–244].

Таблиця 5.6

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ* | | | р |
| ТТ  (n=64) | ТМ  (n=86) | ММ  (n=72) |
| НОМА, од. | 2,5±0,59 | 1,46±0,42 | 1,38±0,38 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |
| HbA1с,% | 5,06±0,48 | 5,21±0,36 | 4,98±0,39 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,41±0,07 | 4,49±0,08 | 4,34±0,14 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін,  мкОД /мл | 12,76±0,86 | 7,32±0,75 | 7,16±0,81 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |

Аналізуючи конституціональні показники у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ*, звертає на себе увагу те, що ОТ, ОС, ОТ/ОС не мали вірогідних різниць (р>0,05) (Табл. 5.7). ІМТ у хворих з генотипом ТТбув вищий 14,20 % і 13,47 %, а також ОШ – на 17,98 % і 17,21 %, ніж у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *АТГ* (р<0,05). При цьому також встановлено прямі позитивні вірогідні кореляції між ОШ (r=0,52; р<0,05), ІМТ (r=0,38; р<0,05) і ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ* [245].

Таблиця 5.7

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ* | | | р |
| ТТ  (n=64) | ТМ  (n=86) | ММ  (n=72) |
| ОТ, см | 113,75±1,63 | 112,47±1,01 | 110,21±1,20 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 114,67±1,87 | 112,45±0,98 | 113,31±1,43 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 0,99±0,002 | 1,00±0,002 | 0,97±0,001 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 38,67±0,54 | 33,18±0,48 | 33,46±0,59 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ОШ, см | 59,34±0,98 | 48,67±0,84 | 49,13±1,11 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |

Отже, ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС слід вважати генетичною детермінантою ризику розвитку ожиріння, а більш високі показники ОШ й ІМТ з несприятливим генотипом ТТ поліморфізму М235Т гена *АТГ* свідчать про високий ризик розвитку ускладнень у даної когорти хворих.

Вивчення ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* показало відсутність вірогідних відмінностей між підгрупами (Табл. 5.8) [246, 247].

Таблиця 5.8

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ* | | | Р |
| ТТ  (n=64) | ТМ  (n=86) | ММ  (n=72) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,60±0,08 | 5,59±0,07 | 5,58±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,83±0,07 | 1,79±0,06 | 1,81±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,98±0,02 | 1,02±0,01 | 1,04±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,41±0,07 | 3,38±0,06 | 3,31±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,85±0,04 | 1,79±0,04 | 1,82±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,72±0,10 | 4,58±0,07 | 4,49±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Ці результати вказують на те, що на перебудову ліпідного спектру у хворих на ІХС й ожиріння не впливають різні генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ*.

Цікавим, на наш погляд, було дослідження структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ*.

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму М235Т гена *АТГ* та контрольною групою продемонструвало вірогідне збільшення розмірів і порожнин серця та зниження ФВ ЛШ (p<0,05), за винятком розміру аорти, ЛП, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП і ВТС (Табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ* | | | Контрольна група  (n=35) |
| ТТ  (n=64) | ТМ  (n=86) | ММ  (n=72) |
| Аорта, см | 3,49±0,28 | 3,38±0,30 | 3,27±0,27 | 3,02±0,26 |
| ЛП, см | 3,97±0,19 | 3,86±0,20 | 3,84±0,22 | 3,24±0,23 |
| ПП, см | 4,17±0,36 | 4,11±0,33 | 3,98±0,29 | 3,61±0,31 |
| КДР, см | 5,43±0,52\* | 4,89±0,41\*# | 4,95±0,49\*# | 4,36±0,48 |
| КСР, см | 3,99±0,42\* | 3,58±0,38\*# | 3,49±0,45\*# | 3,02±0,44 |
| КДО, мл | 181,45±31,2\* | 160,94±29,6\*# | 156,39±30,4\*# | 139,21±28,4 |
| КСО, мл | 89,9±10,6\* | 75,2±10,2\*# | 74,6±10,9\*# | 68,57±11,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1,31±0,08 | 1,29±0,09 | 1,27±0,11 | 1,22±0,10 |
| ТМШП, см | 1,29±0,09 | 1,28±0,10 | 1,28±0,09 | 1,13±0,08 |
| ММЛШ, г | 279,8±58,1\* | 243,4±51,7\*# | 238,2±49,4\*# | 189,6±43,5 |
| ВТС, см | 0,53±0,08 | 0,52±0,05 | 0,51±0,07 | 0,53±0,06 |
| ФВ, % | 41,16±7,9\* | 49,24±8,4\*# | 50,18±9,1\*# | 62,38±11,1 |

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі, # – у хворих з ТТ генотипом (p<0,05).

Аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС із супутнім ожирінням показав, що за умови ТТ генотипу відбувались вірогідно більш значущі перебудови. Значення КДР у хворих з генотипом ТТ перевищувало таке на 9,95 % і 8,84 %; КСР – на 10,28 % і 12,53 %; КДО – на 11,3 % і 13,81 %; КСО – на 16,35 % і 17,02 % у хворих з генотипами ТМ і ММ відповідно (p<0,05). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 13 % і 14,87 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно (p<0,05). ФВ, навпаки, мала найменше значення в підгрупі хворих з ТТ генотипом порівняно з ФВ у хворих з ТМ і ММ генотипами, що відповідало 41,16±7,9 %, 49,24±8,4 % і 50,18±9,1 % (p<0,05) [248–250].

Отже, отримані дані доводять, що ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння асоційовано із морфо-функціональними змінами в серці, а саме прогресом гіпертрофії ЛШ, зниженням інотропної функції міокарда, збільшенням розмірів і об'ємів порожнини ЛШ. На наш погляд, це пояснюється двома гіпотезами. По-перше, у хворих на ІХС й ожиріння, можливо, відбувається більш виразна активація пресорних нейрогуморальних систем, зокрема, САС та РААС, що обумовлює хронічне перевантаження ЛШ не лише тиском але й об'ємом. По-друге, наявність ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ* призводить до істотного підвищення рівня АТГ в плазмі, це веде до збільшення вмісту AII, що може пояснювати асоціацію цього поліморфізму з прогресуванням гемодинамічних змін за рахунок гіперактивації РААС з іншого боку.

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05) (Табл. 5.10) [251].

У носіїв ТТ генотипу поліморфізму М235Т гена *АТГ* Е дорівнювало 63,96±2,4 мм/с, А – 73,08±1,5 мм/с, IVRT – 108,6±2,5 мс, DT – 233,1±6,8 мс, співвідношення Е/А – 0,88±0,03 од.

Таблиця 5.10

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ* | | | р |
| ТТ  (n=64) | ТМ  (n=86) | ММ  (n=72) |
| Е, мм/с | 63,96±2,4 | 63,47±2,8 | 63,32±2,5 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 73,08±1,5 | 72,86±1,4 | 73,02±1,4 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 108,6±2,5 | 107,9±3,0 | 106,8±2,7 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 233,1±6,8 | 232,1±7,2 | 230,4±6,5 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 0,88±0,03 | 0,87±0,04 | 0,87±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

У носіїв ТМ генотипу Е склало 63,47±2,8 мм/с, А – 72,86±1,4 мм/с, IVRT – 107,9±3,0 мс, DT – 232,1±7,2 мс, Е/А – 0,87±0,04 од. і в носіїв ММ генотипу: Е – 63,32±2,5 мм/с, А – 73,02±1,4 мм/с, IVRT – 106,8±2,7 мс, DT – 230,4±6,5 мс, Е/А – 0,87±0,03 од. відповідно.

5.2 Значення поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Тест на дотримання рівноваги частот генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* показав, що в групах хворих на ІХС у порівнянні з контрольною групою відмінності щодо частот генотипів та очікуваних, розрахованих відповідно до закону Харді-Вайнберга, не виявлено (р>0,05).

Результати дослідження поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* | СG | 47 | 40,87 | 72 | 32,43 | 15 | 42,86 | 1,747  2,581 | =0,187  =0,109 | 0,68(0,38-1,21)  0,62(0,35-1,11) |
| СС | 44 | 38,26 | 73 | 32,88 | 14 | 40 | 0,546  1,057 | =0,460  =0,304 | 0,80(0,45-1,44)  0,74(0,42-1,32) |
| GG | 24 | 20,87 | 77 | 34,69 | 6 | 17,14 | 4,861  8,420 | =0,028  =0,004 | 2,03(1,08-3,81)  2,63(1,35-5,11) |

При проведенні порівняльного аналізу розподілу алелей і генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* між обстеженими групами, встановлено тенденцію до збільшення частоти виявлення G алеля в групі хворих на ІХС порівняно з групою контролю, проте отримані дані статистично не вірогідні (р>0,05). У хворих на ІХС генотип GG зустрічався частіше, ніж у контрольній групі, але дана закономірність мала також невірогідний характер (р>0,05).

У хворих на ІХС із супутнім ожирінням, частота, з якою зустрічався G алель, була більшою на 12,33 %, ніж у контрольній групі, – 226 (50,90 %) проти 27 (38,57 %), p<0,05, частота, з якою зустрічався генотип GG також була більшою – 77 (34,69 %) проти 6 (17,14 %), (ВР = 2,63, 95% ДІ = [1,35–5,11], χ2=8,42; р<0,05); тоді як алель С зустрічався рідше у хворих на ІХС й ожиріння, ніж у контрольній групі, – 218 (49,10 %) проти 43 (61,43 %), p<0,05. Алель G і генотип GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у групі хворих на ІХС й ожиріння зустрічався частіше на 12,33 % та 9,6 %, ніж у групі хворих на ІХС з нормальною масою тіла – 226 (50,90 %) проти 27 (38,57 %) і 226 (50,90 %) проти 95 (41,30 %), (ВР = 2,026, 95% ДІ = [1,08–3,81], χ2=4,861; р<0,05) відповідно; а алель С, навпаки, – рідше – 218 (49,10 %) проти 135 (58,70 %), p<0,05.

Наявність С алеля поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов'язана зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 2,32, 95% ДІ = [1,18–4,56], χ2=7,65; р<0,05) (Табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Значення алелів С і G поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель С | 2,32(1,18–4,56) |
| χ2=7,65; р<0,05 |

Результати дослідження впливу поліморфних варіантів гена *ADRB2* на прогресування ХСН (по NYHA) представлені в табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Частота виявлення алелів і генотипів гена *ADRB2* залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Алель Gln (С) | 47 (47 %) | 119 (50,42 %) | 52 (48,15 %) |
| Алель Glu (G) | 53 (53 %) | 117 (49,58 %) | 56 (51,85 %) |
| Генотип Gln/Glu (СG) | 15 (30 %) | 39 (33,05 %) | 18 (33,33 %) |
| Генотип Gln/Gln (СС) | 16 (33 %) | 40 (33,90 %) | 17 (31,48 %) |
| Генотип Glu/Glu (GG) | 19 (37 %) | 39 (33,05 %) | 19 (35,19 %) |

Отримані нами дані демонструють відсутність впливу поліморфних варіантів гена *ADRB2* на прогресування ХСН (по NYHA) у хворих на ІХС й ожиріння (р>0,05). Так, майже з однаковою частотою було виявлено носійство алеля С поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння – 47 %, 50,42 % і 48,15 %; щодо носійства алеля G мала місце така сама тенденція – 53 %, 49,58 % і 51,85 % у хворих з ХСН I, II і III-IV ФК відповідно. Різні генотипи (СG, СС, GG) поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФК ХСН мали практично однаковий розподіл (30 %, 33,05 % і 33,33 % для генотипу СG у хворих з ХСН I, II і III-IV ФК відповідно; 33 %, 33,90 % і 31,48 % для генотипу СС; 37 %, 33,05 % і 35,19 % для генотипу GG, р>0,05) [252].

Розподіл частоти алелів і генотипів гена *ADRB2* залежно від ФВ ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС із супутнім ожирінням представлений у таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Частота виявлення алелів і генотипів гена *ADRB2* залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ > 45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ < 45 %  (n=121) |
| Алель Gln (С) | 97 (48,02 %) | 118 (48,76 %) |
| Алель Glu (G) | 105 (51,98 %) | 124 (51,24 %) |
| Генотип Gln/Glu (СG) | 34 (33,67 %) | 40 (33,06 %) |
| Генотип Gln/Gln (СС) | 35 (34,65 %) | 39 (32,23 %) |
| Генотип Glu/Glu (GG) | 32 (31,68 %) | 42 (34,71 %) |

За результатами нашого дослідження у хворих на ІХС й ожиріння зі збереженою інотропною функцією міокарда та з систолічною дисфункцією ЛШ розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* мав рівний характер, без статистично вірогідних відмінностей [253, 254].

Таким чином, отримані дані засвідчують відсутність впливу різних алелів і генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* на розвиток ІХС, прогресування ХСН і систолічну дисфункцію ЛШ.

Наступним етапом нашого дослідження буде визначення ролі зазначеного поліморфізму гена в розвитку ожиріння у хворих на ІХС.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем G (ВР = 0,36, 95 % ДІ = [0,19–0,67], χ2=10,9; р<0,05) та GG генотипом (ВР = 2,8, 95 % ДІ = [1,5–5,2], χ2=10,8; р<0,05) поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (Табл. 5.15), окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель G та генотип GG мали вірогідні сильні кореляційні зв’язки з ІМТ (r=0,71; р<0,05) і (r=0,72; р<0,05) [255, 256].

Таблиця 5.15

Значення алеля G і генотипу GG Gln27Glu гена *ADRB2* у розвитку ожиріння у хворих на ІХС

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель G | 0,36(0,19–0,67) |
| χ2=10,9; р<0,05 |
| Генотип G/G | 2,8(1,5–5,2) |
| χ2=10,8; р<0,05 |

При цьому розподіл частоти алелів і генотипів у хворих на ІХС залежно від ІМТ продемонстрував вірогідне збільшення частоти виявлення алеля G (44,37 %, 48,59 % і 54,93 %) і генотипу GG гена *ADRB2* (25 %, 32,39 % і 40,85 %) відповідно до збільшення маси тіла (p<0,05) (Табл. 5.16) [257]. Серед пацієнтів 1 групи носіями алеля С були 55,63 %, алеля G – 44,37 %, генотипу СG – 38,75 %, СС – 36,25 %, GG – 25 %. У 2 групі алель С мали 73 хворих (51,41 %), алель G – 69 (48,59 %), генотипи СG, CC, GG – 23 (32,39 %), 25 (35,22 %) і 23 (32,39 %) особи відповідно. Дистрибуція в 3 групі відбувалась наступним чином: 45,07 % – носії С алеля, 54,93 % – носії G алеля, генотипи СG, CC, GG мали 20 (28,17 %), 22 (30,98 %) і 29 (40,85 %) пацієнтів відповідно.

Таблиця 5.16

Частота виявлення алелів і генотипів гена *ADRB2* залежно від ІМТ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 група  Ожиріння I ст.  (n=80) | 2 група  Ожиріння II ст.  (n=71) | 3 група  Ожиріння III ст. (n=71) |
| Алель Gln (С) | 89 (55,63 %) | 73 (51,41 %) | 64 (45,07 %) |
| Алель Glu (G) | 71 (44,37 %) | 69 (48,59 %) | 78 (54,93 %)\* |
| Генотип Gln/Glu (СG) | 31 (38,75 %) | 23 (32,39 %) | 20 (28,17 %) |
| Генотип Gln/Gln (СС) | 29 (36,25 %) | 25 (35,22 %) | 22 (30,98 %) |
| Генотип Glu/Glu (GG) | 20 (25 %) | 23 (32,39 %)\* | 29 (40,85 %)\*# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 групою (p<0,05); # – вірогідність відмінностей із 2 групою (p<0,05).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля G і генотипу GG Gln27Glu гена *ADRB2* є факторами підвищеного ризику розвитку ожиріння у хворих на ІХС.

5.2.1 Поліморфізм Gln27Glu гена β2-адренорецепторів і порушення вуглеводного, ліпідного обмінів і кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Із таблиці 5.17 видно, що достовірних відмінностей між групами порівняння щодо таких показників вуглеводного обміну, як рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну, виявлено не було. У хворих з ІХС й ожирінням за умов СС генотипу рівень глюкози крові склав 4,87±0,11 ммоль/л і майже не відрізнявся від такого у хворих з генотипами СG і GG Gln27Glu гена *ADRB2* (4,90±0,13 ммоль/л та 4,98±0,15 ммоль/л відповідно) (р>0,001). Така сама закономірність отримана щодо рівня глікозильованого гемоглобіну: 5,36±0,39 %, 5,48±0,43 % і 5,59±0,41 % у пацієнтів першої, другої та третьої підгруп (р>0,001). Проте, у хворих з GG генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння визначалися достовірно вищі рівні інсуліну та індексу НОМА. Рівень інсуліну у хворих з GG генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння склав 14,18±0,72 мкОД/мл і був на 51,76 % та 50,78 % вище, ніж у хворих з генотипами СС і СG Gln27Glu гена β2-адренорецепторів (р<0,001); індекс НОМА дорівнював 3,14±0,61 од. у хворих першої підгрупи та був більший на 52,87 % і 51,59 % порівняно з хворими другої та третьої підгруп відповідно (р<0,001).

Таблиця 5.17

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* | | | р |
| СС  (n=73) | СG  (n=72) | GG  (n=77) |
| НОМА, од. | 1,48±0,36 | 1,52±0,38 | 3,14±0,61 | р1-2>0,001  р1-3<0,001  р2-3<0,001 |
| HbA1с,% | 5,36±0,39 | 5,48±0,43 | 5,59±0,41 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,87±0,11 | 4,90±0,13 | 4,98±0,15 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін, мкОД /мл | 6,84±0,81 | 6,98±0,68 | 14,18±0,72 | р1-2>0,001  р1-3<0,001  р2-3<0,001 |

Таким чином, поєднаний перебіг ІХС й ожиріння характеризується гіперінсулінемією та ІР на тлі нормоглікемії, що асоційовано з GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, а також підтверджено вірогідними прямими кореляційними зв’язками між рівнем інсуліну (r=0,59; р<0,05), індексом НОМА (r=0,52; р<0,05) і GG генотипом Gln27Glu гена *ADRB2*.

Аналізуючи конституціональні показники у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, звертає на себе увагу те, що ОТ, ОС, ОТ/ОС не мали вірогідних різниць (р>0,05) (Табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* | | | р |
| СС  (n=73) | СG  (n=72) | GG  (n=77) |
| ОТ, см | 112,67±1,56 | 112,98±1,34 | 113,15±1,49 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 111,28±1,63 | 112,06±1,29 | 112,98±1,58 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 1,01±0,002 | 1,00±0,001 | 1,00±0,002 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 35,01±0,50 | 34,22±0,51 | 40,14±0,47 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ОШ, см | 51,32±0,86 | 49,19±0,92 | 52,22±0,81 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

ІМТ у хворих з генотипом GG був вищий 12,78 % і 14,75 %, ніж у хворих з генотипами СС і СG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (р<0,05). При цьому також встановлено прямі позитивні вірогідні кореляції між ІМТ (r=0,62; р<0,05) і GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*. Отже, GG генотип поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС пов’язан із підвищенням ІМТ.

Вивчення ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* показало відсутність вірогідних відмінностей між підгрупами щодо всіх показників, окрім ТГ (Табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* | | | Р |
| СС  (n=73) | СG  (n=72) | GG  (n=77) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,57±0,09 | 5,61±0,08 | 5,62±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,59±0,06 | 1,63±0,06 | 2,74±0,05 | р1-2>0,05  р1-3<0,05  р2-3<0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03±0,04 | 1,02±0,02 | 1,04±0,04 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,38±0,06 | 3,40±0,07 | 3,43±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,81±0,05 | 1,78±0,06 | 1,83±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,65±0,09 | 4,62±0,07 | 4,67±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

У хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* рівень ТГ був на 41,97 % і 40,51 % вищим, ніж у хворих з генотипами СС і СG відповідно (р<0,05).

Таким чином, у нашому досліджені ми представили докази впливу генотипу GG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння на стан вуглеводного та ліпідного обмінів. Гомозиготи (GG) мали підвищений рівень інсуліну, НОМА, ІМТ і ТГ [258].

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* не виявило вірогідних відмінностей (Табл. 5.20).

Таблиця 5.20

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* | | | р |
| СС  (n=73) | СG  (n=72) | GG  (n=77) |
| Аорта, см | 3,35±0,31 | 3,33±0,28 | 3,35±0,29 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ЛП, см | 3,87±0,22 | 3,85±0,21 | 3,87±0,19 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ПП, см | 4,12±0,25 | 4,10±0,34 | 4,09±0,32 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КДР, см | 4,89±0,42 | 4,91±0,47 | 4,99±0,39 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Продовження таблиці 5.20

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| КСР, см | 3,78±0,37 | 3,81±0,44 | 3,89±0,46 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КДО, мл | 176,36±28,1 | 172,15±27,4 | 178,19±29,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КСО, мл | 78,6±10,4 | 77,9±10,2 | 79,1±10,5 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,09 | 1,31±0,10 | 1,31±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТМШП, см | 1,29±0,10 | 1,29±0,11 | 1,30±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ММЛШ, г | 264,7±49,9 | 265,8±50,2 | 269,7±50,3 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ВТС, см | 0,52±0,06 | 0,51±0,08 | 0,53±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ФВ, % | 50,33±7,8 | 49,56±8,9 | 48,32±8,4 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05) [259] (Табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* | | | р |
| СС  (n=73) | СG  (n=72) | GG  (n=77) |
| Е, мм/с | 64,15±2,2 | 64,08±2,3 | 64,44±2,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 74,12±1,4 | 74,67±1,5 | 73,02±1,1 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 107,4±2,2 | 107,8±3,0 | 107,9±2,7 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 231,6±6,9 | 230,4±7,0 | 231,0±6,8 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 0,87±0,02 | 0,86±0,03 | 0,88±0,02 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Отримані нами результати засвідчують відсутність впливу різних генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* на прогресування ДДЛШ у хворих на ІХС й ожиріння.

5.3 Оцінка поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Тест на дотримання рівноваги Харді-Вайнберга частот генотипів гена *ФНП-α* показав, що в групі контролю в цілому та в групах хворих є статистично значущі відмінності спостережуваних частот генотипів та очікуваних (р=0,0004 і р=0,001), розрахованих відповідно до закону Харді-Вайнберга. Результати дослідження поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α* в цілому в групі контролю і в групі хворих представлені в таблиці 5.22.

Таблиця 5.22

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* | GА | 38 | 33,04 | 90 | 40,54 | 8 | 22,86 | 1,37  7,45 | =0,242  =0,007 | 1,41(0,79-2,51)  2,33(1,26-4,29) |
| АА | 21 | 18,26 | 58 | 26,13 | 2 | 5,71 | 1,87  14,88 | =0,173  =0,000 | 1,60(0,81-3,15)  5,51(2,15-14,07) |
| GG | 56 | 48,70 | 74 | 33,33 | 25 | 71,43 | 5,29  28,93 | =0,022  =0,000 | 1,95(1,10-3,46)  4,97(2,73-9,06) |

За результатами нашого дослідження носіями алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* були 12 осіб контрольної групи, що складає 17,14 %, 206 (46,40 %) хворий на ІХС і 80 (34,78 %) хворих на ІХС із супутнім ожирінням; алеля G – 58 (82,86 %), 238 (53,60 %) і 150 (65,23 %) відповідно. Генотипи поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* в обстежених розподілились наступним чином: у контрольній групі частіше зустрічався генотип GG – 25 осіб (71,43 %), рідше – генотип GA – 8 осіб (22,86 %) і лише 2 особи (5,71 %) мали генотип АА; у групі хворих на ІХС мала місце така сама тенденція – 56 пацієнтів (48,70 %) з генотипом GG, 38 пацієнтів (33,04 %) з генотипом GA і 21 пацієнт з генотипом АА; у разу поєднаного перебігу ІХС й ожиріння розподіл генотипів змінився: більшість хворих мали генотип GA – 90 (40,54 %), генотип GG – 74 (33,33 %) і генотип АА – 58 (26,13 %) [260].

Проведення порівняльного аналізу розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* засвідчило, що в групі хворих на ІХС вірогідно частіше зустрічались на 29,26 % і 12,55 % алель А і генотип АА відповідно, ніж у контрольній групі – 46,40 % проти 17,14 % і 18,26 % проти 5,71 %; а частота генотипу GG у хворих на ІХС складає 48,70 %, що на 22,73 % менше, ніж у контрольній групі, де частота цього генотипу склала 71,43 % (p<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння носійство алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* було відзначено в 34,78 % випадків, що на 17,64 % вище, ніж у контрольній групі (17,14 %) (p<0,05). Алель А зустрічався частіше в гетерозиготній формі (GA) на 17,68 %, ніж у контрольній групі – 40,54 % проти 22,86 % і в гомозиготній формі (АА) – на 20,42 % (26,13 % проти 5,71 %) (ВР = 5,51, 95% ДІ = [2,15–14,07], χ2=14,881; р<0,05); а також вірогідно рідше на 17,63 % і 38,1 % зустрічався алель G і його гомозиготний генотип (GG), ніж у осіб групи контролю – 53,60 % проти 82,86 % і 33,33 % проти 71,43 % відповідно (ВР = 4,97, 95% ДІ = [2,73–9,06], χ2=28,926; р<0,05).

Порівняння основних груп спостереження показало різницю за генотипом GG поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС залежно від маси тіла. Так, гомозиготна форма генотипу GG у хворих з нормальною масою тіла зустрічалась частіше на 15,37 %, ніж у хворих із ожирінням – 48,7 % проти 33,33 % випадків (ВР = 1,95, 95% ДІ = [1,10–3,46], χ2=5,291; р<0,05).

Оцінюючи роль різних варіантів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у патогенезі ІХС й ожиріння, слід зазначити, що, за попередніми даними, алель А, який зустрічався частіше у хворих з ІХС й у хворих з поєднанням ІХС й ожиріння, є фактором ризику розвитку ІХС, а зменшення частоти виявлення генотипу GG асоційовано з розвитком ожиріння.

Оцінку значущості отриманих даних було проведено шляхом аналізу ВР з розрахунком ДІ для ВШ, а також вірогідності частотного розподілу за критерієм χ2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Наявність А алеля та АА генотипу поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов’язана з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 2, 67, 95% ДІ = [1,52–4,68], χ2=12,4; р<0,05) і (ВР = 1,84, 95% ДІ = [1,29–2,64], χ2=11,2; р<0,05), тоді як алель G був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,11, 95% ДІ = [0,02–0,57], χ2=9,7; р<0,05) [261–263] (Табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Значення алелів А, G і генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель А | 2,67(1,52–4,68) |
| χ2=12,4; р<0,05 |
| Алель G | 0,11(0,02–0,57) |
| χ2=9,7; р<0,05 |
| Генотип АА | 1,84(1,29–2,64) |
| χ2=11,2; р<0,05 |

Нами було проведено дослідження впливу поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* на прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння, результати якого представлені в таблиці 5.24.

У хворих на ІХС й ожиріння прогресування ХСН від I до II ФК характеризувалось вірогідним збільшенням частоти виявлення алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* на 10,69 % і генотипу АА на 11,05 % (41 % проти 51,69 % і 22 % проти 33,05 %) і зменшенням частоти виявлення алеля G на 10,69 % і генотипу GG на 10,33 % (59 % проти 48,31 % і 40 % проти 29,67 %), від II до ІІІ-IV ФК – вірогідним зниженням на 10,37 % частоти виявлення генотипу GG (40 % проти 29,63 %) (р<0,05); від І до ІІІ-IV ФК – невірогідним підвищенням частоти виявлення алеля А і генотипу АА (41 % проти 49,07 % і 22 % проти 27,78 %) і від II до ІІІ-IV ФК – невірогідним зниженням частоти виявлення алеля А і генотипу АА (51,69 % проти 49,07 % і 33,05 % проти 27,78 %), (р>0,05). Збільшення ФК ХСН не показало зв’язку з генотипом GA [264].

Таблиця 5.24

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Алель А | 41 (41 %) | 122 (51,69 %)\* | 53 (49,07 %) |
| Алель G | 59 (59 %) | 114 (48,31 %)\* | 55 (50,93 %) |
| Генотип GA | 19 (38 %) | 44 (37,28 %) | 23 (42,59 %) |
| Генотип AA | 11 (22 %) | 39 (33,05 %)\* | 15 (27,78 %) |
| Генотип GG | 20 (40 %) | 35 (29,67 %)\* | 16 (29,63 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 підгрупою (p<0,05).

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* залежно від ФВ ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС із супутнім ожирінням представлено у таблиці 5.25. У хворих на ІХС й ожиріння із ФВ < 45 % вірогідно частіше на 18,17 % зустрічалось носійство алеля А [135 (55,79 %) проти 76 (37,62 %)] та рідше – алеля G [107 (44,21 %) проти 126 (62,38 %)] у порівнянні з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % (р<0,05). Алель А у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ майже з однаковою частотою зустрічався в гомозиготній і гетерозиготній формах – 44 (36,37 %) і 47 (38,84 %) відповідно, проте у хворих зі збереженою здатністю міокарда до скорочення домінував гетерозиготний генотип [32 (32,68 %)] у порівнянні з гомозиготним [22 (21,78 %)]. Порівнюючи розподіл генотипів у підгрупах, слід зазначити, що у хворих на ІХС й ожиріння з систолічною дисфункцією ЛШ вірогідно частіше на 14,59 % виявлявся генотип АА, ніж у хворих із ФВ > 45 % [44 (36,37 %) проти 22 (21,78 %)], а генотип GG, навпаки, – на 20,75 % рідше [30 (24,79 %) проти 46 (45,54 %)] (р<0,05).

Таблиця 5.25

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ > 45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ < 45 %  (n=121) |
| Алель А | 76 (37,62 %) | 135 (55,79 %)\* |
| Алель G | 126 (62,38 %) | 107 (44,21 %)\* |
| Генотип GA | 32 (32,68 %) | 47 (38,84 %) |
| Генотип AA | 22 (21,78 %) | 44 (36,37 %)\* |
| Генотип GG | 46 (45,54 %) | 30 (24,79 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між підгрупами (p<0,05).

Отже, формування систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєднаного перебігу з ожирінням, пов’язано з алелем А та генотипом АА гена *ФНП–α* (G-308A).

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем А (ВР = 1,58, 95 % ДІ = [1,12–2,24], χ2=6,9; р<0,05) і АА генотипом (ВР = 2,34, 95 % ДІ = [1,42–3,86], χ2=11,3; р<0,05) поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* (Табл. 5.26).

Таблиця 5.26

Значення алеля А і генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у розвитку ожиріння у хворих на ІХС

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель А | 1,58(1,12–2,24) |
| χ2=6,9; р<0,05 |
| Генотип АА | 2,34(1,42–3,86) |
| χ2=11,3; р<0,05 |

Окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель А та генотип АА мали вірогідні сильні кореляційні зв’язки з ІМТ (r=0,61; р<0,05) і (r=0,67; р<0,05) [265, 266].

Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС залежно від ІМТ встановило вірогідне збільшення частоти виявлення алеля А і генотипу АА, а також зменшення – алеля G відповідно до збільшення маси тіла (Табл. 5.27).

Таблиця 5.27

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 група  Ожиріння I ст.  (n=80) | 2 група  Ожиріння II ст.  (n=71) | 3 група  Ожиріння III ст. (n=71) |
| Алель А | 66 (41,25 %) | 70 (49,30 %)\* | 75 (52,82 %)\* |
| Алель G | 94 (58,75 %) | 72 (50,70 %)\* | 67 (47,89 %)\* |
| Генотип GA | 30 (37,5 %) | 28 (39,43 %) | 25 (35,21 %) |
| Генотип AA | 18 (22,5 %) | 21 (29,58 %)\* | 25 (35,21 %)\*# |
| Генотип GG | 32 (40 %) | 22 (30,99 %)\* | 21 (29,58 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 групою (p<0,05); # – вірогідність відмінностей із 2 групою (p<0,05).

У свою чергу генотип GG зустрічався рідше у хворих з ожирінням ІІ і ІІІ стадії, ніж у хворих з ожирінням І стадії (р<0,05) [267].

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля А і генотип АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН й ожиріння у хворих на ІХС.

5.3.1 Порушення вуглеводного, ліпідного обмінів і показників кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з різними генотипами гена *ФНП-α* (G-308A)

Аналіз показників вуглеводного обміну виявив, що у хворих з ІХС й ожирінням, носіїв АА генотипу гена *ФНП-α* (G-308A) рівень глюкози склав 4,57±0,11 ммоль/л, інсуліну – 13,23±0,79 мкОД/мл, глікозильованого гемоглобіну – 5,17±0,39 %, індекс ІР НОМА дорівнював 2,69±0,46 од.; у носіїв GА генотипу – 4,50±0,09 ммоль/л, 7,63±0,68 мкОД /мл, 5,09±0,28 %, 1,53±0,35 од. відповідно; за умови GG генотипу вищенаведені показники відповідали значенням 4,46±0,08 ммоль/л, 7,11±0,80 мкОД /мл, 4,97±0,34 % і 1,41±0,43 од. (Табл. 5.28).

Таблиця 5.28

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи гена *ФНП-α* (G-308A) | | | р |
| АА  (n=58) | GА  (n=90) | GG  (n=74) |
| НОМА, од. | 2,69±0,46 | 1,53±0,35 | 1,41±0,43 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |
| HbA1с,% | 5,17±0,39 | 5,09±0,28 | 4,97±0,34 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,57±0,11 | 4,50±0,09 | 4,46±0,08 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін, мкОД/мл | 13,23±0,79 | 7,63±0,68 | 7,11±0,80 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |

Співставлення показників вуглеводного обміну в залежності від різних генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння показало, що у хворих з генотипом АА були вірогідно вищі значення інсуліну та індексу ІР НОМА. Рівень інсуліну був вищий у хворих з генотипом АА на 42,33 % і 46,26 %, ніж у хворих з генотипами GА і GG, а індекс ІР НОМА на 43,12 % і 47,58 % відповідно (р<0,001). Щодо рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну вірогідних відмінностей в залежності від генотипів гена *ФНП-α* виявлено не було (р>0,001).

Таким чином, аналіз показників вуглеводного обміну в залежності від генотипів гена *ФНП-α* у хворих на ІХС й ожиріння показав, що носії генотипу АА мають більш виразні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, тоді як пацієнти з генотипами GА і GG володіють більшою стійкістю до глюко-метаболічних порушень. Отримані дані дозволяють припустити, що алель А є патологічним варіантом поліморфізму гена *ФНП-α* (G-308A), а алель G володіє протекторною дією [268].

Як видно з таблиці 5.29 ОТ, ОС і співвідношення ОТ/ОС не відрізнялись у хворих з ІХС і ожирінням у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) (р>0,05).

Таблиця 5.29

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи гена *ФНП-α* (G-308A) | | | р |
| АА  (n=58) | GА  (n=90) | GG  (n=74) |
| ОТ, см | 114,89±1,57 | 113,64±1,22 | 112,89±1,35 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 114,12±1,63 | 113,16±1,23 | 112,03±1,56 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 1,01±0,001 | 1,00±0,001 | 1,01±0,002 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Продовження таблиці 5.29

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ІМТ, кг/м2 | 39,43±0,62 | 32,36±0,54 | 32,14±0,58 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ОШ, см | 59,34±0,98 | 48,67±0,84 | 49,13±1,11 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |

Оцінюючи ліпідний обмін у хворих на ІХС й ожиріння, перш за все, слід відзначити, що всі показники перевищували нормативні значення. Це пояснюється вкладом ІХС й ожиріння в перебудову ліпідного обміну за рахунок патогенетичних чинників (Табл. 5.30).

Таблиця 5.30

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи гена *ФНП-α* (G-308A) | | | Р |
| АА  (n=58) | GА  (n=90) | GG  (n=74) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,63±0,06 | 5,60±0,07 | 5,47±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 2,37±0,08 | 1,64±0,07 | 1,58±0,09 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,85±0,03 | 1,13±0,04 | 1,26±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,54±0,06 | 3,49±0,07 | 3,45±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,89±0,05 | 1,82±0,03 | 1,80±0,04 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,84±0,08 | 4,76±0,06 | 4,68±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Вірогідних відмінностей щодо рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05). Рівень ЗХС знаходився в діапазоні від 5,47±0,08 ммоль/л до 5,63±0,06 ммоль/л, ХС ЛПВЩ дорівнював 0,85±0,03 ммоль/л у носіїв АА генотипу, 1,13±0,04 ммоль/л у носіїв G/А генотипу та 1,26±0,03 ммоль/л у осіб з GG генотипом, ХС ЛПНЩ – 0,85±0,03 ммоль/л, 1,13±0,04 ммоль/л і 1,26±0,03 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,89±0,05 ммоль/л, 1,82±0,03 ммоль/л і 1,80±0,04 ммоль/л, а КА – 4,84±0,08, 4,76±0,06 і 4,68±0,07 відповідно [269]. Рівень ТГ у групі пацієнтів з АА генотипом був вірогідно вищий на 30,80 % і 33,33 %, ніж у хворих з генотипами GА і GG, склавши 2,37±0,08 ммоль/л проти 1,64±0,07 ммоль/л і 1,58±0,09 ммоль/л (р<0,05).

Отже, провідною особливістю перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ожирінням є статистично вірогідна гіпертригліцеридемія, яка асоційована з АА генотипом поліморфізму G-308A гена *ФНП-α*.

Дослідження характеру взаємозв’язків між показниками, що були вивчені та генотипами гена *ФНП-α* у хворих на ІХС й ожиріння представлені в таблиці 4.10. Визначено прямі кореляційні зв’язки між генотипом АА та рівнем інсуліну (r=0,56, р<0,05), індексом ІР НОМА (r=0,43, р<0,05), ІМТ (r=0,71, р<0,05), ТГ (r=0,69, р<0,05). Зворотній кореляційний зв'язок було встановлено між генотипом GG й ІМТ (r=–0,34, р<0,05).

Отримані в нашій роботі результати свідчать про залученість поліморфного локусу G-308А гена *ФНП-α* у формування порушень вуглеводного ті ліпідного обмінів [270].

Аналіз взаємозв’язку показників структурно-функціонального стану ЛШ із генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння виявив вірогідні відмінності щодо таких показників, як КДР, КСР, КДО, КСО, ММЛШ і ФВ у всіх обстежених хворих у порівнянні з контрольною групою (Табл. 5.31). КДР у контрольній групі дорівнював 4,36±0,48 см, що на 20,29 %, 7,04 % і 12,17 % менше, ніж у хворих з генотипами АА, GА і GG, де значення цього показника склали 5,47±0,48 см, 4,69±0,40 см і 4,68±0,37 см відповідно (р<0,05).

Таблиця 5.31

Матриця інтеркореляцій між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів і генотипами гена *ФНП-α* у хворих на ІХС й ожиріння (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генотип  Показник | АА | GА | GG |
| Глюкоза | 0,22 | 0,22 | –0,13 |
| Інсулін | 0,56\* | 0,21 | –0,18 |
| НОМА | 0,43\* | 0,20 | –0,20 |
| HbA1с | 0,14 | 0,14 | –0,21 |
| ІМТ | 0,71\* | 0,22 | –0,34\* |
| ОТ | 0,21 | 0,18 | –0,09 |
| ОС | 0,16 | 0,09 | –0,10 |
| ОТ/ОС | 0,20 | 0,07 | –0,20 |
| ЗХС | 0,13 | 0,16 | –0,23 |
| ТГ | 0,69\* | 0,15 | –0,16 |
| ХС ЛПВЩ | 0,21 | 0,22 | 0,14 |
| ХС ЛПНЩ | 0,09 | 0,16 | –0,17 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,18 | 0,21 | –0,16 |
| КА | 0,22 | 0,22 | –0,18 |

Примітка: \*р<0,05, rcrit=0,24

КСР був на 25,62 %, 11,44 % і 10,12 % більше у хворих з генотипами АА, GА і GG відповідно, ніж к осіб контрольної групи (4,06±0,38 см, 3,41±0,41 см і 3,36±0,38 см проти 3,02±0,44 см) (р<0,05). КСО у осіб контрольної групи склав 68,57±11,5 мл, КДО – 139,21±28,4 мл, що на 14,07 % і 19,22 % відповідно перевищувало значення цих показників (79,8±9,5 мл і 172,33±28,9 мл) у хворих з генотипом АА; на 11,41 % і 17,70 % – у хворих з генотипом GА (77,4±10,3 мл і 169,15±27,4 мл); на 10,13 % і 17,39 % – у хворих з генотипом GG (р<0,05). ММЛШ була на 32,62 %, 24,94 % і 24,07 % менша у групі контролю, ніж у хворих з генотипами АА, GА і GG відповідно (281,4±49,2 г, 252,6±50,3 г і 249,7±48,9 г проти 189,6±43,5 г), а ФВ, навпаки, – на 32,14 %, 19,32 % і 17,18 % більша у групі контролю, ніж у хворих з різними генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) (62,38±11,1 % проти 42,33±7,6 %, 50,33±8,2 % і 51,66±8,4 %) (р<0,05).

Таблиця 5.32

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи гена *ФНП-α* (G-308A) | | | Контрольна група  (n=35) |
| АА  (n=58) | GА  (n=90) | GG  (n=74) |
| Аорта, см | 3,39±0,26 | 3,33±0,27 | 3,31±0,28 | 3,02±0,26 |
| ЛП, см | 3,94±0,18 | 3,92±0,20 | 3,89±0,19 | 3,24±0,23 |
| ПП, см | 4,13±0,25 | 4,09±0,31 | 4,11±0,27 | 3,61±0,31 |
| КДР, см | 5,47±0,48\* | 4,69±0,40\*# | 4,68±0,37\*# | 4,36±0,48 |
| КСР, см | 4,06±0,38\* | 3,41±0,41\*# | 3,36±0,38\*# | 3,02±0,44 |
| КДО, мл | 172,33±28,9\* | 169,15±27,4\* | 168,51±29,7\* | 139,21±28,4 |
| КСО, мл | 79,8±9,5\* | 77,4±10,3\* | 76,3±9,2\* | 68,57±11,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1,29±0,07 | 1,29±0,09 | 1,28±0,10 | 1,22±0,10 |
| ТМШП, см | 1,30±0,08 | 1,29±0,10 | 1,29±0,08 | 1,13±0,08 |
| ММЛШ, г | 281,4±49,2\* | 252,6±50,3\*# | 249,7±48,9\*# | 189,6±43,5 |
| ВТС, см | 0,52±0,08 | 0,52±0,06 | 0,53±0,05 | 0,53±0,06 |
| ФВ, % | 42,33±7,6\* | 50,33±8,2\*# | 51,66±8,4\*# | 62,38±11,1 |

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі, # – у хворих з АА генотипом (p<0,05).

Порівняння показників кардіогемодинаміки за генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) показало, що вірогідних відмінностей не було знайдено щодо розмірів аорти, ЛП, ПП, КДО, КСО, ТЗСЛШ, ТМШП і ВТС (р>0,05). КДР був на 14,26 % і 14,44 % більшим у хворих з генотипом АА у порівнянні з хворими з генотипами G/А і G/G, що відповідало значенням 5,47±0,48 см, 4,69±0,40 см і 4,68±0,37 см відповідно (р<0,05). У хворих з генотипом АА КСР на 16,00 % і 17,24 % перевищував значення такого у хворих з генотипами GА і GG (4,06±0,38 см проти 3,41±0,41см і 3,36±0,38 см) (р<0,05). ММЛШ була на 10,24 % і 11,27 % більша, а ФВ – на 15,90 % і 18,06 % менша у хворих з генотипом АА, ніж зазначені показники у хворих з генотипами GА і GG (р<0,05).

Таким чином, у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом АА гена *ФНП-α* (G-308A) відбуваються більш значущі порушення в структурі та функції міокарда, а саме, збільшення розмірів ЛШ, його маси на тлі зменшення скоротливої здатності, що відповідає несприятливому ремоделюванню ЛШ у обстежених хворих і може бути пояснено негативною інотропною дією й індукцією апоптичної загибелі кардіоміоцитів, що обумовлено дією прозапального цитокіну *ФНП-α*, експресія якого підвищена в осіб з генотипом АА.

Звертали увагу відмінності в показниках діастолічної функції у хворих на ІХС й ожиріння при різних генотипах гена *ФНП-α* (G-308A) (табл. 5.33): у хворих з генотипом АА визначалось збільшення співвідношення піків Е/А, що дорівнювало 1,81±0,04 од. поряд зі зниженням часу ізоволюметричного розслаблення (iVRT) до 84,5±2,5 мс та показнику часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) до 198,3±6,8мс, що вказує на діастолічну дисфункцію за рестриктивним типом.

Отже, генотип АА гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння потенціює прогресування порушення структури та функції ЛШ, що може бути пов’язано з запаленням ендотеліальних клітин, яке індуковане ФНП-α, експресія якого підвищена за умов носійства А алеля, із наступною нейтрофільною дегрануляцією гранулоцитів, прискоренням перикисного окислення ліпідів [271]. Це може зруйнувати структурну цілісність і функцію ендотеліальних клітин, що призводить до дисбалансу в ендотеліальних клітинах, які секретують активні речовини. Зниження синтезу та вивільнення судинорозширювальних речовин і підвищена секреція вазоконстрикторів призводить до прискорення вазоконстрикції, а також підвищую периферичний опір й АТ. Низький стан перфузії обумовлено капілярною контракцією.

Таблиця 5.33

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи гена *ФНП-α* (G-308A) | | | р |
| АА  (n=58) | GА  (n=90) | GG  (n=74) |
| Е, мм/с | 86,83±2,5 | 63,35±2,4 | 62,18±2,7 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 48,11±1,6 | 72,28±1,5 | 71,43±1,4 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 84,5±2,5 | 106,4±2,7 | 105,8±2,4 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 198,3±6,8 | 233,8±7,1 | 229,9±6,9 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 1,81±0,04 | 0,88±0,04 | 0,87±0,04 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |

Наведені дані пояснюють механізми гемодинамічних порушень на рівні патогенетично значущих.

5.4 Роль поліморфізму С174G гена інтерлейкіна-6 у патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у групі хворих і в контрольній групі відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 5.34).

Таблиця 5.34

Частота виявлення генотипів поліморфного локусу C-174G гена

*ІЛ-6* у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | СG | 15 | 13,04 | 24 | 10,81 | 9 | 25,71 | 0,189  7,461 | =0,664  =0,007 | 1,21(0,51-2,85)  2,84(1,32-6,14) |
| СС | 54 | 46,96 | 67 | 30,18 | 19 | 54,29 | 6,103  11,823 | =0,014  =0,000 | 2,07(1,16-3,70)  2,74(1,53-4,90) |
| GG | 46 | 40 | 131 | 59,01 | 7 | 20 | 7,221  31,823 | =0,008  =0,000 | 2,16(1,23-3,80)  5,76(3,06-10,83) |

У контрольній групі алель С поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* зустрічався в 47 осіб, що склало 67,14 %, алель G – у 23 (32,86 %), а генотипи СС, СG і GG розподілились наступним чином: 9 (25,71 %), 19 (54,29 %) і 7 (20 %) відповідно. У хворих на ІХС алель С мали 123 хворих (53,48 %), а алель G – 107 (46,52 %), генотип СС – 15 (13,04 %), генотип СG – 54 (46,96 %) і генотип GG – 46 (40 %) пацієнтів. Поєднаний перебіг ІХС й ожиріння характеризувався виявленням алеля С у 158 хворих (35,59 %), алеля G – у 286 хворих (64,41 %), а генотипів СС, СG і GG – у 24 (10,81 %), 67 (30,18 %) і 131 (59,01 %) пацієнтів відповідно.

Проведення порівняльного аналізу показало, що у хворих на ІХС генотип СС зустрічались вірогідно рідше на 12,67 % (ВР = 2,74, 95% ДІ = [1,53–4,90], χ2=11,823; р<0,05), ніж у контрольній групі, а генотип GG – частіше на 20 % (ВР = 5,76, 95% ДІ = [3,06–10,83], χ2=31,82; р<0,05). У хворих на ІХС й ожиріння частота виявлення усіх алелів і генотипів вірогідно відрізнялась від розподілу в групі контролю (p<0,05). Так, алель С і генотипи СС, СG рідше були виявлені у хворих з коморбідним перебігом ІХС й ожиріння в порівнянні з контрольною групою на 31,55 % і 14,9 %, 24,11 % відповідно, а алель G і генотип GG, навпаки, – частіше на 31,55 % і 39,01 %. Вірогідно частіше у хворих на ІХС й ожиріння на 19,01 % зустрічався генотип GG (ВР = 2,16, 95% ДІ = [1,23–3,80], χ2=7,221; р<0,05) і рідше на 16,78 % генотип СG у порівнянні з хворими на ІХС без ожиріння (ВР = 2,84, 95% ДІ = [1,32–6,14], χ2=7,46; р<0,05) [272].

Таким чином, алель G і генотип GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* асоційовані з розвитком ІХС й ожиріння.

Наявність G алеля та GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена у хворих на ІХС з супутнім ожирінням асоціювалась з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 2, 55, 95% ДІ = [1,72–3,79], χ2=22,8; р<0,05) і (ВР = 11,95, 95% ДІ = [3,41–41,91], χ2=22,5; р<0,05), тоді як алель С був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,39, 95% ДІ = [0,26–0,58], χ2=22,75; р<0,05) (Табл. 5.35) [273].

Таблиця 5.35

Значення алелів G, С і генотипу GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель G | 2,55(1,72–3,79) |
| χ2=22,8; р<0,05 |
| Алель С | 0,39(0,26–0,58) |
| χ2=22,75; р<0,05 |
| Генотип GG | 11,95(3,41–41,91) |
| χ2=22,5; р<0,05 |

Аналіз розподілу частот генотипів і алелів гена *ІЛ-6* (C-174G) залежно від ФК ХСН і ФВ ЛШ не виявив будь-яких закономірностей впливу вивченого поліморфізму на тяжкість перебігу захворювання (Табл. 5.36, 5.37).

У хворих на ІХС й ожиріння з I ФК ХСН алель С зустрічався в 27 % хворих, алель G – у 73 %, генотип СС – у 12 %, генотип CG – у 30 %, генотип GG – у 58 %. Для хворих 2 підгрупи (ІХС й ожиріння з IІ ФК ХСН) був характерним наступний розподіл: 24,15 % хворих мали алель С, 75,85 % – алель G, 9,32 % – генотип СС, 29,66 % – генотип CG і 61,02 % – генотип GG.

Таблиця 5.36

Частота виявлення алелів і генотипів гена *ІЛ-6* (C-174G) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Алель С | 27 (27 %) | 57 (24,15 %) | 28 (25,93 %) |
| Алель G | 73 (73 %) | 179 (75,85 %) | 80 (74,07 %) |
| Генотип CС | 6 (12 %) | 11 (9,32 %) | 6 (11,11 %) |
| Генотип CG | 15 (30 %) | 35 (29,66 %) | 16 (29,63 %) |
| Генотип GG | 29 (58 %) | 72 (61,02 %) | 32 (59,26 %) |

Таблиця 5.37

Частота виявлення алелів і генотипів гена *ІЛ-6* (C-174G) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ>45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ<45 %  (n=121) |
| Алель С | 58 (28,71 %) | 73 (30,17 %) |
| Алель G | 144 (71,29 %) | 169 (69,83 %) |
| Генотип CС | 9 (8,91 %) | 15 (12,40 %) |
| Генотип CG | 40 (39,60 %) | 43 (33,38 %) |
| Генотип GG | 52 (51,49 %) | 63 (54,22 %) |

Хворі з III-IV ФК ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, у 25,93 % мали алель С, 74,07 % – алель G, 11,11 % – генотип СС, 29,63 % – генотип CG і 59,26 % – генотип GG [274].

Розподіл частоти алелів і генотипів залежно від ФВ у хворих на ІХС й ожиріння показав, що у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель С поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* зустрічався в 30,17 % хворих, алель G – 69,83 %, генотипи С/С, С/G і GG – у 12,40 %, 33,38 % і 54,22 % відповідно. У хворих із ФВ > 45 % носіями алеля С були 28,71 % хворих, алеля G – 71,29 %, генотипу СС – 8,91 %, генотипу СG – 39,6 %, генотипу GG – 51,49 %.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем G (ВР = 1,58, 95 % ДІ = [1,12–2,24], χ2=6,9; р<0,05) та GG генотипом (ВР = 1,98, 95 % ДІ = [1,25–3,16], χ2=8,4; р<0,05) поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (Табл. 5.38) [275].

Таблиця 5.38

Значення алеля G і генотипу GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у розвитку ожиріння у хворих на ІХС

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель G | 1,58(1,12–2,24) |
| χ2=6,9; р<0,05 |
| Генотип GG | 1,98(1,25–3,16) |
| χ2=8,4; р<0,05 |

Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС залежно від ІМТ встановило вірогідне збільшення частоти виявлення генотипу GG відповідно до збільшення маси тіла (Табл. 5.39).

Генотип GG зустрічався вірогідно частіше у хворих з ІХС й ожирінням ІІІ стадії на 15,26 % і 8,45 %, ніж у хворих із супутнім ожирінням І і ІІ стадій (р<0,05). У свою чергу, генотип CG у хворих з ІХС й ожирінням ІІІ стадії зустрічався рідше на 11,21 %, ніж у хворих з ожирінням І стадії (р<0,05). Генотип СС мав невірогідний розподіл у хворих на ІХС у залежності від ступеня ожиріння (р>0,05).

Таблиця 5.39

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу C-174G гена

*ІЛ-6* залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 група  Ожиріння I ст.  (n=80) | 2 група  Ожиріння II ст.  (n=71) | 3 група  Ожиріння III ст. (n=71) |
| Алель С | 47 (29,37 %) | 36 (25,35 %) | 28 (19,72 %)\* |
| Алель G | 113 (70,63 %) | 106 (74,65 %) | 114 (80,28 %)\* |
| Генотип CС | 10 (12,5 %) | 8 (11,27 %) | 6 (8,45 %) |
| Генотип CG | 27 (33,75 %) | 20 (28,17 %) | 16 (22,54 %)\* |
| Генотип GG | 43 (53,75 %) | 43 (60,56 %)\* | 49 (69,01 %)\*# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 групою (p<0,05); # – вірогідність відмінностей із 2 групою (p<0,05).

5.4.1 Вплив генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* на показники вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Дослідження показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* показало, що у пацієнтів з генотипом СС рівень глюкози склав 4,47±0,09 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 4,86±0,22 %, інсуліну – 6,54±0,76 мкОД/мл, а індекс ІР НОМА дорівнював 1,30±0,47 од., що не відрізнялось від нормативних значень (Табл. 5.40). У хворих з С/G генотипом порушення вуглеводного обміну також не виявлені: рівень глюкози відповідав значенню 4,48±0,10 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 4,86±0,22 %, інсуліну – 6,89±0,57 мкОД/мл, індекс ІР НОМА – 1,37±0,41 од. У свою чергу генотип GG призводив до певних глюко-метаболічних порушень. Так, рівень глюкози дорівнював 4,46±0,08 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 5,09±0,25 %, що входило до меж норми, а рівень інсуліну й індекс ІР НОМА склали відповідно 12,51±0,63 мкОД/мл і 2,48±0,39 од., що перевищувало показники здорових осіб.

Таблиця 5.40

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | | | р |
| GG  (n=131) | СG  (n=67) | СС  (n=24) |
| НОМА, од. | 2,48±0,39 | 1,37±0,41 | 1,30±0,47 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |
| HbA1с,% | 5,09±0,25 | 4,92±0,32 | 4,86±0,22 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,46±0,08 | 4,48±0,10 | 4,47±0,09 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін, мкОД/мл | 12,51±0,63 | 6,89±0,57 | 6,54±0,76 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |

Порівняльний аналіз продемонстрував, що у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG рівень інсуліну був на 44,92 % більше, ніж у хворих з генотипом СG і на 47,72 % вищий за значення такого у хворих з генотипом СС (p<0,05). Таку саму динаміку мав й індекс ІР НОМА: у хворих з генотипом GG він був вірогідно вищий на 44,76 % і 47,58 %, ніж у пацієнтів з генотипами СG і СС відповідно (p<0,05).

Отже, генотип GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння мав негативний вплив на показники вуглеводного обміну за рахунок гіперінсулінемії та прогресування ІР.

Із таблиці 5.41 видно, що у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом СС ОТ був 112,75±1,43 см, ОС – 112,64±1,39 см, ОТ/ОС – 1,00±0,002 од., ІМТ – 34,13±0,61 кг/м2, ОШ – 48,57±1,04 см.

Таблиця 5.41

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | | | р |
| GG  (n=131) | СG  (n=67) | СС  (n=24) |
| ОТ, см | 114,63±1,47 | 113,82±1,33 | 112,75±1,43 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 114,08±1,51 | 113,11±1,26 | 112,64±1,39 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 1,01±0,002 | 1,01±0,001 | 1,00±0,002 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 39,67±0,64 | 34,18±0,59 | 34,13±0,61 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ОШ, см | 49,19±0,79 | 48,92±0,93 | 48,57±1,04 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

У пацієнтів з генотипом СG конституційні показники мали наступні значення: ОТ дорівнював 113,82±1,33 см, ОС – 113,11±1,26 см, ОТ/ОС – 1,01±0,001 од., ІМТ – 34,18±0,59 кг/м2, ОШ – 48,92±0,93 см, а в носіїв алеля G у гомозиготному положенні такі: ОТ склав 114,63±1,47 см, ОС – 114,08±1,51 см, ОТ/ОС – 1,01±0,002 од., ІМТ – 39,67±0,64 кг/м2, ОШ – 49,19±0,79 см.

Порівняння зазначених показників залежно від генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння показало вірогідно більш високі значення ІМТ у пацієнтів з генотипом GG на 13,84 % і 13,97 %, ніж у осіб з генотипами СG і СС відповідно (p<0,05). Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було.

Таким чином, ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з генотипом GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, що підтверджено даними кореляційного аналізу (r=0,71; р<0,05).

Показники ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* представлені в таблиці 5.42.

Рівень ЗХС у носіїв алеля С у гомозиготному положенні дорівнював 5,53±0,06 ммоль/л, ТГ – 1,61±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,29±0,03 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,33±0,09 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,79±0,07 ммоль/л, КА – 4,59±0,08 од.

Генотип СG характеризувався наступними показниками ліпідограми: рівень ЗХС склав 5,60±0,08 ммоль/л, ТГ – 1,67±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,28±0,05 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,36±0,06 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,81±0,05 ммоль/л, КА – 4,67±0,05 од.

У пацієнтів з генотипом GG рівень ЗХС мав значення 5,61±0,05 ммоль/л, ТГ – 1,72±0,09 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,11±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,49±0,08 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,83±0,06 ммоль/л, КА – 4,78±0,07 од.

У хворих на ІХС й ожирінні вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* знайдено не було (p>0,05).

Тобто, можна зробити висновок, що порушення ліпідного обміну в обстежених хворих не пов’язані з жодним з генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* [276].

Таблиця 5.42

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | | | Р |
| GG  (n=131) | СG  (n=67) | СС  (n=24) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,61±0,05 | 5,60±0,08 | 5,53±0,06 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,72±0,09 | 1,67±0,08 | 1,61±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,11±0,04 | 1,28±0,05 | 1,29±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,49±0,08 | 3,36±0,06 | 3,33±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,83±0,06 | 1,81±0,05 | 1,79±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,78±0,07 | 4,67±0,05 | 4,59±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

У таблиці 5.43 наведено показники кардіогемодинаміки у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*. У хворих з генотипом СС розмір аорти дорівнював 3,21±0,26 см, ЛП – 3,75±0,25 см, ПП – 4,08±0,29 см, КДР – 4,89±0,41 см, КСР – 3,67±0,31 см, КДО – 169,43±27,0 мл, КСО – 78,9±9,8 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,07 см, ТМШП – 1,30±0,09 см, ММЛШ – 269,1±47,3 г, ВТС – 0,53±0,07 см, ФВ – 49,14±8,7 %.

Таблиця 5.43

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | | | Контрольна група  (n=35) |
| GG  (n=131) | СG  (n=67) | СС  (n=24) |
| Аорта, см | 3,26±0,22 | 3,23±0,25 | 3,21±0,26 | 3,02±0,26 |
| ЛП, см | 3,82±0,23 | 3,78±0,19 | 3,75±0,25 | 3,24±0,23 |
| ПП, см | 4,09±0,23 | 4,07±0,30 | 4,08±0,29 | 3,61±0,31 |
| КДР, см | 5,06±0,42\* | 4,97±0,43\* | 4,89±0,41\* | 4,36±0,48 |
| КСР, см | 3,89±0,36\* | 3,78±0,42\* | 3,67±0,31\* | 3,02±0,44 |
| КДО, мл | 173,24±26,4\* | 170,31±26,9\* | 169,43±27,0\* | 139,21±28,4 |
| КСО, мл | 81,2±9,7\* | 79,5±9,4\* | 78,9±9,8\* | 68,57±11,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,08 | 1,30±0,09 | 1,29±0,07 | 1,22±0,10 |
| ТМШП, см | 1,31±0,07 | 1,30±0,08 | 1,30±0,09 | 1,13±0,08 |
| ММЛШ, г | 276,6±48,4\* | 272,5±48,7\* | 269,1±47,3\* | 189,6±43,5 |
| ВТС, см | 0,53±0,09 | 0,52±0,08 | 0,53±0,07 | 0,53±0,06 |
| ФВ, % | 46,54±7,9\* | 48,27±8,1\* | 49,14±8,7\* | 62,38±11,1 |

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі (p<0,05).

Генотип СG характеризувався наступними структурно-функціональними параметрами ЛШ: розмір аорти відповідав значенню 3,23±0,25 см, ЛП – 3,78±0,19 см, ПП – 4,07±0,30 см, КДР – 4,97±0,43 см, КСР – 3,78±0,42 см, КДО – 170,31±26,9 мл, КСО – 79,5±9,4 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,09 см, ТМШП – 1,30±0,08 см, ММЛШ – 272,5±48,7 г, ВТС – 0,52±0,08 см, ФВ – 48,27±8,1 %.

У пацієнтів, які мали генотип GG розмір аорти склав 3,26±0,22 см, ЛП – 3,82±0,23 см, ПП – 4,09±0,23 см, КДР – 5,06±0,42 см, КСР – 3,89±0,36 см, КДО – 173,24±26,4 мл, КСО – 81,2±9,7 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,08 см, ТМШП – 1,31±0,07 см, ММЛШ – 276,6±48,4 г, ВТС – 0,53±0,09 см, ФВ – 46,54±7,9 %.

У хворих на ІХС й ожиріння з генотипами GG, СG і СС КДР перевищував значення такого у осіб контрольної групи, де значення цього показника склало 4,36±0,48 см, на 13,83 %, 12,27 % і 10,84 % відповідно (р<0,05). КСР у контрольній групі дорівнював 3,02±0,44 см, що на 22,37 %, 20,11 % і 17,71 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, СG і СС відповідно (р<0,05).

У осіб групи контролю КДО і КСО відповідали значенням 139,21±28,4 мл і 68,57±11,5 мл і були менші за такі на 19,64 %, 18,26 %, 17,84 % (для КДО) і на 15,55 %, 13,75 %, 13,09 % (для КСО) , ніж у хворих з генотипами GG, СG і СС відповідно (р<0,05).

Так само, ММЛШ у контрольній групі мала значення 189,6±43,5 г і була менша, ніж така у хворих з генотипами GG, СG і СС на 58,55 %, 30,42 % і 29,54 % відповідно (р<0,05). ФВ, навпаки, була вище у осіб контрольної групи на 25,39 %, 22,62 % і 21,22 % у порівнянні з ФВ у хворих з генотипами GG, СG і СС відповідно та дорівнювала 62,38±11,1 % (р<0,05).

Діастолічна функція міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням носіїв GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* була представлена наступними значеннями: Е – 64,31±2,9 мм/с, А – 71,09±1,5 мм/с, IVRT – 103,8±2,3 мс, DT – 229,1±6,7 мс, Е/А – 0,90±0,03 од.; носіїв СG генотипу: Е – 63,92±2,5 мм/с, А – 71,84±1,3 мм/с, IVRT – 105,9±2,6 мс, DT – 231,5±7,3 мс, Е/А – 0,89±0,04 од.; носіїв СС генотипу: Е – 63,71±2,8 мм/с, А – 71,27±1,6 мм/с, IVRT – 105,1±2,2 мс, DT – 230,2±6,3 мс, Е/А – 0,89±0,03 од. (Табл. 5.44).

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05).

Таблиця 5.44

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | | | р |
| GG  (n=131) | СG  (n=67) | СС  (n=24) |
| Е, мм/с | 64,31±2,9 | 63,92±2,5 | 63,71±2,8 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 71,09±1,5 | 71,84±1,3 | 71,27±1,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 103,8±2,3 | 105,9±2,6 | 105,1±2,2 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 229,1±6,7 | 231,5±7,3 | 230,2±6,3 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 0,90±0,03 | 0,89±0,04 | 0,89±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Порівняння показників кардіогемодинаміки та дослідження діастолічної функції у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* не виявило вірогідних відмінностей [277].

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

АСОЦІАЦІЇ ІНСЕРЦІЙНО-ДЕЛЕЦІЙНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ У ЕНДОТЕЛІАЛЬНІЙ ДИСФУНКЦІЇ, ПОРУШЕННЯХ АДИПОКІНОВОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, З НАРОСТАННЯМ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

6.1 Оцінка показників ендотеліальної дисфункції в обстежених хворих шляхом визначення поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у розвитку хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Тест на дотримання рівноваги Харді-Вайнберга частот генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* показав, що в групі хворих ІХС у цілому та в контрольній групі маються статистично значущі (р=0,002 і р=0,0015 відповідно) відмінності виявлення частот генотипів та очікуваних, розрахованих відповідно до закону Харді-Вайнберга. У групі хворих з ІХС й ожирінням таких відмінностей не виявлено. Результати дослідження частоти виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* в цілому в групі контролю та в группах хворих ХСН представлені в таблиці 6.1.

У контрольній групі мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp): носіями алеля А були 29 осіб, що склало 41,43 %, алеля G – 42 особи (58,57 %); генотипи GА, АА і GG мали 17 (48,57 %), 6 (17,14 %) і 12 (34,29 %) осіб відповідно.

Носіями алеля А були 70 хворий на ІХС, що дорівнювало 30,43 %, алеля G – 160 пацієнтів (69,57 %). Генотипи GА, АА і GG мали 46 (40,00 %), 12 (10,43 %) і 57 (49,57 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння носіями алеля А були 135 пацієнтів (30,41 %), алеля G – 309 осіб (69,59 %); генотипів GА, АА і GG – 91 (40,99 %), 22 (9,91 %) і 109 (49,10 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу GG. У хворих на ІХС частіше зустрічався алель G на 11,00 % і генотип GG на 15,28 %, ніж у контрольній групі. Алель А на 11,00 % частіше зустрічався в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС. Так само й в групі хворих з ІХС й ожирінням – алель G і генотип GG зустрічались на 11,02 % і 14,81 % частіше, а алель А на 11,02 % рідше (ВР = 1,94, 95% ДІ = [1,10–3,43], χ2=5,255; р<0,05), ніж у контрольній групі.

У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) між групами обстежених хворих статистично вірогідних відмінностей не встановлено, що, можливо, пов’язано з особливостями вибірки або підпорядкованістю дії цього поліморфного маркера іншим генетичним чинникам.

Таблиця 6.1

Частота виявлення генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфізму гена *eNOS*  (Glu298Asp) | GА | 46 | 40 | 91 | 40,99 | 17 | 48,57 | 0,021  1,293 | =0,889  =0,256 | 1,04(0,59-1,83)  0,72(0,41-1,27) |
| АА | 12 | 10,43 | 22 | 9,91 | 6 | 17,14 | 0,058  2,829 | =0,870  =0,093 | 1,12(0,44-2,90)  2,07(0,88-4,90) |
| GG | 57 | 49,57 | 109 | 49,1 | 12 | 34,29 | 0,020  5,255 | =0,888  =0,022 | 1,04(0,60-1,81)  1,94(1,10-3,43) |

Наявність G алеля та GG генотипу поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов’язана з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 2,74, 95% ДІ = [1,22–10,46], χ2=8,2; р<0,05) і (ВР = 2,58, 95% ДІ = [1,46–9,95], χ2=5,8; р<0,05), тоді як алель А був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,33, 95% ДІ = [0,19–0,57], χ2=15,7; р<0,05) (Табл. 6.2) [278–280].

Таблиця 6.2

Значення алелів А, G і генотипу GG поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель А | 0,33(0,19–0,57) |
| χ2=15,7; р<0,05 |
| Алель G | 2,74(1,22–10,46) |
| χ2=8,2; р<0,05 |
| Генотип GG | 2,58(1,46–9,95) |
| χ2=5,8; р<0,05 |

Нами було проведено дослідження впливу поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) на прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння, результати якого представлені в таблиці 6.3.

У хворих на ІХС й ожиріння з І ФК ХСН алель А поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) зустрічався в 33 хворих, що склало 33 %, алель G – у 67 хворих (67 %), а генотипи GA, АА і GG – у 21 (42 %), 6 (12 %) і 23 (46 %) пацієнтів відповідно. У другій підгрупі носіями алеля А були 62 особи, що дорівнювало 26,27 %, алеля G – у 174 хворих (73,73 %), а генотипів GA, АА і GG – у 44 (37,28 %), 9 (7,63 %) і 65 (55,09 %) пацієнтів відповідно. У третій підгрупі частота виявлення алелів і генотипів була наступна: для алеля А – 31 (28,70 %), алеля G – 77 (71,30 %), генотипів GA, АА і GG – 21 (38,89 %), 5 (9,26 %) і 28 (51,85 %) відповідно.

Проведення порівняльного аналізу продемонструвало вірогідне збільшення частоти виявлення алеля G у гомозиготному положенні поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) від І до II ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння. Так, генотип GG зустрічався частіше на 9,09 % у хворих першої підгрупи, ніж у пацієнтів другої підгрупи (р<0,05) [281].

Таблиця 6.3

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Алель А | 33 (33 %) | 62 (26,27 %) | 31 (28,70 %) |
| Алель G | 67 (67 %) | 174 (73,73 %) | 77 (71,30 %) |
| Генотип GA | 21 (42 %) | 44 (37,28 %) | 21 (38,89 %) |
| Генотип AA | 6 (12 %) | 9 (7,63 %) | 5 (9,26 %) |
| Генотип GG | 23 (46 %) | 65 (55,09 %)\* | 28 (51,85 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 підгрупою (p<0,05).

Таким чином, прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння асоціювалось з алелем G поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp), а алель А мав захисні властивості.

Крім того, ми проаналізували частоту виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС й ожиріння (Табл. 6.4).

У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А зустрічався в 68 пацієнтів, що склало 28,10 %, алель G – 174 (71,90 %), генотипи GA, АА і GG – 48 (39,67 %), 10 (8,26 %) і 63 (52,07 %) відповідно. Розподіл частоти виявлення алелів і генотипів у хворих із ФВ > 45 % відбувався наступним чином: носіями алеля А були 69 (34,16 %) хворих, алеля G – 133 (65,84 %), а генотипів GA, АА і GG – 45 (44,55 %), 12 (11,88 %) і 44 (43,57 %) осіб відповідно. Вірогідно частіше у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ зустрічався генотип GG на 8,5 % відповідно, ніж у пацієнтів першої підгрупи, що підтверджує попередні результати [282].

Таблиця 6.4

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ > 45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ < 45 %  (n=121) |
| Алель А | 69 (34,16 %) | 68 (28,10 %) |
| Алель G | 133 (65,84 %) | 174 (71,90 %) |
| Генотип GA | 45 (44,55 %) | 48 (39,67 %) |
| Генотип AA | 12 (11,88 %) | 10 (8,26 %) |
| Генотип GG | 44 (43,57 %) | 63 (52,07 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між підгрупами (p<0,05).

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС не був пов’язан, за результатами нашого дослідження з жодним із алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) [283].

Носіями алеля А були 42 хворих на ІХС й ожиріння І ст., що дорівнювало 26,25 %, алеля G – 118 пацієнтів (73,75 %) (Табл. 6.5).

Генотипи GА, АА і GG мали 34 (42,5 %), 4 (5 %) і 42 (52,5 %) хворих на ІХС й ожиріння І ст. відповідно.

У групі хворих з ожирінням ІІ ст. мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp): носіями алеля А були 38 осіб, що склало 26,76 %, алеля G – 104 пацієнти (73,24 %); генотипи GА, АА і GG мали 30 (42,26 %), 4 (5,63 %) і 37 (52,11 %) осіб відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння ІІІ ст. носіями алеля А були 37 пацієнтів (26,06 %), алеля G – 105 осіб (73,94 %); генотипів GА, АА і GG – 31 (43,66 %), 3 (4,23 %) і 37 (52,11 %) відповідно.

Таблиця 6.5

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу гена *eNOS* (Glu298Asp) залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 група  Ожиріння I ст.  (n=80) | 2 група  Ожиріння II ст.  (n=71) | 3 група  Ожиріння III ст. (n=71) |
| Алель А | 42 (26,25 %) | 38 (26,76 %) | 37 (26,06 %) |
| Алель G | 118 (73,75 %) | 104 (73,24 %) | 105 (73,94 %) |
| Генотип АА | 4 (5 %) | 4 (5,63 %) | 3 (4,23 %) |
| Генотип GА | 34 (42,5 %) | 30 (42,26 %) | 31 (43,66 %) |
| Генотип GG | 42 (52,5 %) | 37 (52,11 %) | 37 (52,11 %) |

Не було знайдено нами й динаміки щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ІМТ.

6.1.1 Асоціація поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) із показниками вуглеводного, ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Асоціації генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння з показниками вуглеводного обміну за результатами нашого дослідження знайдено не було (Табл. 6.6).

Рівень глюкози у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG склав 4,42±0,09 ммоль/л, з генотипом GА – 4,37±0,11ммоль/л, а у пацієнтів з генотипом АА – 4,40±0,08 ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну дорівнював 4,99±0,29 % у хворих з GG генотипом, 4,81±0,34 % у осіб з GА генотипом і 4,72±0,26 в осіб з АА генотипом. У хворих з генотипом GG рівень інсуліну був 6,46±0,58 мкОД/мл, з генотипом GА – 6,44±0,61 мкОД/мл і з генотипом АА – 6,39±0,62 мкОД/мл. Індекс ІР НОМА у хворих з генотипом GG мав значення 1,27±0,31 од., з генотипом GА – 1,25±0,37 од., з генотипом АА – 1,25±0,26 од.

Таблиця 6.6

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) | | | р |
| GG  (n=109) | GА  (n=91) | АА  (n=22) |
| НОМА, од. | 1,27±0,31 | 1,25±0,37 | 1,25±0,26 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| HbA1с,% | 4,99±0,29 | 4,81±0,34 | 4,72±0,26 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,42±0,09 | 4,37±0,11 | 4,40±0,08 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін, мкОД/мл | 6,46±0,58 | 6,44±0,61 | 6,39±0,62 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |

Отже, генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння не мали внеску в стан вуглеводного обміну [284, 285].

Із таблиці 6.7 видно, що у хворих з ІХС й ожирінням за умов GG ОТ склав 113,54±1,38 см, ОС – 113,11±1,48 см, ОТ/ОС – 1,00±0,003, ІМТ – 36,42±0,58 кг/м2, ОШ – 48,16±0,95 см. У хворих з генотипом GА ОТ дорівнював 113,41±1,40 см, ОС – 113,09±1,32 см, ОТ/ОС – 1,00±0,002, ІМТ – 35,94±0,65 кг/м2, ОШ – 47,98±1,03 см. У пацієнтів з генотипом АА ОТ був 113,12±1,36 см, ОС – 112,96±1,44 см, ОТ/ОС – 1,00±0,003, ІМТ – 35,87±0,63 кг/м2, ОШ – 47,77±1,08 см.

Таблиця 6.7

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) | | | р |
| GG  (n=109) | GА  (n=91) | АА  (n=22) |
| ОТ, см | 113,54±1,38 | 113,41±1,40 | 113,12±1,36 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 113,11±1,48 | 113,09±1,32 | 112,96±1,44 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 1,00±0,003 | 1,00±0,002 | 1,00±0,003 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 36,42±0,58 | 35,94±0,65 | 35,87±0,63 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОШ, см | 48,16±0,95 | 47,98±1,03 | 47,77±1,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Нами не було встановлено зв’язку між антропометричними показниками та генотипами поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей (Табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) | | | Р |
| GG  (n=109) | GА  (n=91) | АА  (n=22) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,68±0,07 | 5,63±0,09 | 5,59±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,76±0,08 | 1,72±0,06 | 1,68±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,07±0,04 | 1,21±0,03 | 1,23±0,02 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,53±0,07 | 3,49±0,05 | 3,47±0,06 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,89±0,05 | 1,86±0,07 | 1,81±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,85±0,06 | 4,82±0,07 | 4,78±0,05 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

У пацієнтів із генотипом GG рівень ЗХС склав 5,68±0,07 ммоль/л, ТГ – 1,76±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,07±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,53±0,07 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,89±0,05 ммоль/л, а КА – 4,85±0,06. У осіб із генотипом GА рівень ЗХС дорівнював 5,63±0,09 ммоль/л, ТГ – 1,72±0,06 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,21±0,03 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,49±0,05 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,86±0,07 ммоль/л, КА – 4,82±0,07. Пацієнти з АА генотипом мали ЗХС на рівні 5,59±0,08 ммоль/л, ТГ – 1,68±0,09 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,23±0,02 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,47±0,06 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,81±0,08 ммоль/л, КА – 4,78±0,05.

Таким чином, нами не було знайдено асоціацій між поліморфізмом гена *eNOS* (Glu298Asp) і показниками ліпідограми в обстежених хворих.

Аналіз взаємозв’язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння виявив вірогідні відмінності щодо таких показників, як КДР, КСР, КДО, КСО і ФВ у всіх обстежених хворих у порівнянні з контрольною групою (Табл. 6.9).

КДР у контрольній групі дорівнював 4,36±0,48 см, що на 25,98 %, 6,24 % і 3,33 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, GА і АА, де значення цього показника склали 5,89±0,44 см, 4,65±0,39 см і 4,51±0,46 см відповідно (р<0,05). КСР був на 30,58 %, 10,39 % і 7,36 % більше у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно, ніж к осіб контрольної групи (4,35±0,39 см, 3,37±0,41 см і 3,26±0,35 см проти 3,02±0,44 см) (р<0,05). КСО у осіб контрольної групи склав 68,57±11,5 мл, КДО – 139,21±28,4 мл, що на 23,47 % і 23,16 % відповідно перевищувало значення цих показників (89,6±9,2 мл і 181,16±24,9 мл) у хворих з генотипом GG; на 12,43 % і 19,33 % – у хворих з генотипом G/А (78,3±9,5 мл і 172,57±25,3 мл); на 12,20 % і 18,3 % – у хворих з генотипом АА (78,1±9,4 мл і 170,39±26,7 мл) (р<0,05). ФВ, навпаки, – на 34,02 %, 20,92 % і 21,19 % більша у групі контролю, ніж у хворих з різними генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) (62,38±11,1 % проти 41,16±7,5 %, 49,33±7,9 % і 49,16±8,1 %) (р<0,05).

Порівняння показників кардіогемодинаміки за генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) показало, що вірогідних відмінностей не було знайдено щодо розмірів аорти, ЛП, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ і ВТС (р>0,05). КДР був на 21,05 % і 23,43 % більшим у хворих з генотипом GG у порівнянні з хворими з генотипами GА і АА, що відповідало значенням 5,89±0,44 см, 4,65±0,39 см і 4,51±0,46 см відповідно (р<0,05).

Таблиця 6.9

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) | | | Контрольна група  (n=35) |
| GG  (n=109) | GА  (n=91) | АА  (n=22) |
| Аорта, см | 3,18±0,19 | 3,15±0,20 | 3,14±0,28 | 3,02±0,26 |
| ЛП, см | 3,74±0,22 | 3,76±0,23 | 3,61±0,19 | 3,24±0,23 |
| ПП, см | 3,87±0,24 | 3,87±0,31 | 3,78±0,26 | 3,61±0,31 |
| КДР, см | 5,89±0,44\* | 4,65±0,39\*# | 4,51±0,46\*# | 4,36±0,48 |
| КСР, см | 4,35±0,39\* | 3,37±0,41\*# | 3,26±0,35\*# | 3,02±0,44 |
| КДО, мл | 181,16±24,9\* | 172,57±25,3\*# | 170,39±26,7\*# | 139,21±28,4 |
| КСО, мл | 89,6±9,2\* | 78,3±9,5\*# | 78,1±9,4\*# | 68,57±11,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1,31±0,09 | 1,30±0,08 | 1,31±0,07 | 1,22±0,10 |
| ТМШП, см | 1,31±0,08 | 1,30±0,07 | 1,30±0,08 | 1,13±0,08 |
| ММЛШ, г | 284,5±46,9\* | 281,7±47,3\* | 279,6±45,1\* | 189,6±43,5 |
| ВТС, см | 0,52±0,08 | 0,52±0,08 | 0,53±0,06 | 0,53±0,06 |
| ФВ, % | 41,16±7,5\* | 49,33±7,9\*# | 49,16±8,1\*# | 62,38±11,1 |

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі, # – у підгрупі з генотипом GG (p<0,05).

У хворих з генотипом GG КСР на 22,53 % і 25,06 % перевищував значення такого у хворих з генотипами GА і АА (4,35±0,39 см проти 3,37±0,41см і 3,26±0,35 см) (р<0,05). КДО та КСО були на 4,74 % і 5,94 % та на 12,61 % і 12,83 % більші, а ФВ – на 16,56 % і 16,27 % менша у хворих з генотипом GG, ніж зазначені показники у хворих з генотипами GА і АА (р<0,05). Таким чином, генотип GG гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння був пов’язан із порушенням структури та функції міокарда у вигляді дилатації порожнин серця та зниження здатності до скорочення.

Максимальна швидкість раннього наповнення (Е) у хворих з генотипом GG склала 63,27±2,7 мм/с, з генотипом GА − 63,16±2,8 мм/с, з генотипом АА – 63,09±2,6 мм/с (Табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) | | | р |
| GG  (n=109) | GА  (n=91) | АА  (n=22) |
| Е, мм/с | 63,27±2,7 | 63,16±2,8 | 63,09±2,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 70,41±1,6 | 70,38±1,5 | 70,29±1,8 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 104,6±2,2 | 104,8±2,7 | 105,2±2,3 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 231,9±5,8 | 232,4±7,1 | 231,9±6,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 0,90±0,05 | 0,90±0,03 | 0,90±0,04 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Максимальна швидкість пізнього наповнення передсердь (A) дорівнювала у пацієнтів з генотипом GG 70,41±1,6 мм/с, з генотипом GА – 70,38±1,5 мм/с і з генотипом АА – 70,29±1,8 мм/с. Співвідношення піків Е/А, що має важливе значення у визначенні діастолічної дисфункції, у пацієнтів з генотипом GG виявилося менш 1, що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ, так само як і у хворих з генотипами GА і АА, склавши 0,90±0,03 од. і 0,90±0,04 од. відповідно. Час ізоволюметричного розслаблення (iVRT) у хворих із генотипами GG, GА і АА склав 104,6±2,2 мс, 104,8±2,7 мс і 105,2±2,3 мс відповідно. Не визначалися відмінності в показнику часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), що склав 231,9±5,8 мс, 232,4±7,1 мс і 231,9±6,6 мс в осіб з генотипами GG, GА і АА відповідно. Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфного локусу гена *eNOS* (Glu298Asp) показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05).

6.2 Оцінка генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця в розвитку хронічної серцевої недостатності й ожиріння

Розподіл частот алелей і генотипів досліджуваного поліморфного маркеру відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

При аналізі розподілу частот алелей і генотипів досліджуваного гена проводилося порівняння з даними, отриманими в європейських популяціях, за допомогою бази даних dbSNP Національного центру біотехнологічної інформації США [290].

У контрольній групі мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 41 особа, що склало 58,57 %, алеля G – 29 осіб (41,43 %); генотипи GА, АА і GG мали 15 (42,86 %), 7 (20 %) і 13 (37,14 %) осіб відповідно.

Носіями алеля А були 87 хворих на ІХС, що дорівнювало 37,83 %, алеля G – 143 пацієнти (62,17 %). Генотипи GА, АА і GG мали 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) і 48 (41,74 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння носіями алеля А були 147 пацієнтів (33,11 %), алеля G – 297 особа (66,89 %); генотипів GА, АА і GG – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) і 108 (48,64 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу GG. У хворих на ІХС й ожиріння частіше зустрічався алель G на 25,46 % і генотип GG на 11,5 %, ніж у контрольній групі. Алель А на 25,46 % частіше зустрічався в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС й ожиріння (p<0,05). Вірогідні відмінності між групою хворих на ІХС і контрольною групою щодо розподілу частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) визначені щодо алельного розподілу (p<0,05).

У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами обстежених хворих статистично вірогідних відмінностей не встановлено, що, можливо, пов’язано з особливостями вибірки або підпорядкованістю дії цього поліморфного маркера іншим генетичним чинникам.

Таким чином, за результатами нашого дослідження, алель G і генотип GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) було асоційовано із розвитком ожиріння.

Таблиця 6.11

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) | GА | 47 | 40,87 | 81 | 36,49 | 15 | 42,86 | 0,528  1,025 | =0,468  =0,312 | 1,24(0,70-2,19)  1,34(0,76-2,37) |
| АА | 20 | 17,39 | 33 | 14,87 | 7 | 20 | 0,149  0,866 | =0,700  =0,353 | 0,86(0,40-1,84)  0,71(0,34-1,47) |
| GG | 48 | 41,74 | 108 | 48,64 | 13 | 37,14 | 0,988  2,938 | =0,321  =0,087 | 1,33(0,76-2,32)  1,64(0,93-2,88) |

Із метою визначення ролі поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у розвитку та прогресуванні ХСН, нами було проведено аналіз розподілу алелів і генотипів у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФК ХСН і ФВ ЛШ (Табл. 6.12, 6.13).

У хворих на ІХС й ожиріння з І ФК ХСН розподіл алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) відбувався наступним чином: алель А мали 37 пацієнтів, що відповідало 37 %, алель G – 63 особи (63 %), генотипи GА, АА і GG – 21 (42 %), 8 (16 %) і 21 (42 %) відповідно. ІІ ФК ХСН характеризувався носійством А алеля в 88 хворих, що дорівнювало 37,29 %, алеля G в 148 пацієнтів (62,71 %), генотипів GА, АА і GG у 48 (40,68 %), 20 (16,95 %) і 50 (42,37 %) відповідно. Носіями алеля А у хворих з ІІІ-IV ФК ХСН були 38 осіб (35,19 %), алеля G – 70 (64,81 %), генотипів GА, АА і GG – 22 (40,74 %), 8 (14,81 %) і 24 (44,45 %) відповідно [293, 294].

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння не довело наявності вірогідних відмінностей між підгрупами.

Таблиця 6.12

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Алель А | 37 (37 %) | 88 (37,29 %) | 38 (35,19 %) |
| Алель G | 63 (63 %) | 148 (62,71 %) | 70 (64,81 %) |
| Генотип GA | 21 (42 %) | 48 (40,68 %) | 22 (40,74 %) |
| Генотип AA | 8 (16 %) | 20 (16,95 %) | 8 (14,81 %) |
| Генотип GG | 21 (42 %) | 50 (42,37 %) | 24 (44,45 %) |

У хворих на ІХС й ожиріння з ФВ > 45 % носіями алеля А були 75 пацієнтів (37,13 %), алеля G – 127 (62,87 %), генотипів GА, АА і GG – 41 (40,59 %), 17 (16,84 %) і 43 (42,57 %) відповідно. У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А зустрічався в 92 пацієнтів, що склало 38,02 %, алель G – 150 (61,98 %), генотипи GA, АА і GG – 50 (41,32 %), 21 (17,36 %) і 50 (41,32 %) відповідно.

Таблиця 6.13

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ > 45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ < 45 %  (n=121) |
| Алель А | 75 (37,13 %) | 92 (38,02 %) |
| Алель G | 127 (62,87 %) | 150 (61,98 %) |
| Генотип GA | 41 (40,59 %) | 50 (41,32 %) |
| Генотип AA | 17 (16,84 %) | 21 (17,36 %) |
| Генотип GG | 43 (42,57 %) | 50 (41,32 %) |

Розбіжностей у розподілу алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння встановлено не було. Отже, отримані дані засвідчують, що розвиток і прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння не залежать від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) і не пов’язані з жодним з алелів і генотипів.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов’язаний, за результатами нашого дослідження з алелем G і генотипом GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (Табл. 6.14). Наявність G алеля та GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС була пов’язана з розвитком ожиріння, відповідно (ВР = 1,70, 95% ДІ = [1,26–2,31], χ2=11,8; р<0,05) і (ВР = 2,77, 95% ДІ = [1,50–5,12], χ2=10,9; р<0,05) [296, 297].

Таблиця 6.14

Значення алеля G і генотипу GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у розвитку ожиріння у хворих на ІХС

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель G | 1,70(1,26–2,31) |
| χ2=11,8; р<0,05 |
| Генотип GG | 2,77(1,50–5,12) |
| χ2=10,9; р<0,05 |

Нами було проведено визначення частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння з урахуванням попередніх даних (Табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 група  Ожиріння I ст.  (n=80) | 2 група  Ожиріння II ст.  (n=71) | 3 група  Ожиріння III ст. (n=71) |
| Алель А | 66 (41,25 %) | 50 (35,21 %)\* | 41 (28,87 %)\*# |
| Алель G | 94 (58,75 %) | 92 (64,79 %)\* | 101 (71,13 %)\*# |
| Генотип АА | 18 (22,5 %) | 13 (18,31 %) | 8 (11,28 %)\* |
| Генотип GА | 30 (37,5 %) | 24 (33,80 %) | 25 (35,2 %) |
| Генотип GG | 32 (40 %) | 34 (47,89 %)\* | 38 (53,52 %)\*# |

Носіями алеля А були 66 хворих на ІХС й ожиріння І ст., що дорівнювало 41,25 %, алеля G – 94 пацієнтів (58,75 %). Генотипи АА, GА і GG мали 18 (22,5 %), 30 (37,5 %) і 32 (40 %) хворих на ІХС й ожиріння І ст. відповідно. У групі хворих з ожирінням ІІ ст. мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 50 осіб, що склало 35,21 %, алеля G – 92 пацієнти (64,79 %); генотипи АА, GА і GG мали 13 (18,31 %), 24 (33,80 %) і 34 (47,89 %) осіб відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння ІІІ ст. носіями алеля А були 41 пацієнт (28,87 %), алеля G – 101 особа (71,13 %); генотипів АА, GА і GG – 8 (11,28 %), 25 (35,2 %) і 38 (53,52 %) відповідно.

Носіями алеля G були на 12,38 % і 6,34 % більше хворих на ІХС й ожиріння ІІІ ст. у порівнянні з пацієнтами 1 і 2 груп, тоді як алель А, навпаки, зустрічався частіше в осіб з ожирінням І і ІІ ст. Генотип GG вірогідно частіше зустрічався у хворих на ІХС й ожиріння ІІІ ст. на 13,52 % і 5,63 %, а генотип АА – рідше на 11,22 % і 7,03 %, ніж у хворих з ожирінням І і ІІ ст. відповідно.

Таким чином, серед хворих на ІХС й ожиріння частіше зустрічаються алель G і GG генотип поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), причому частота їх виявлення збільшується відповідно зростанню ІМТ.

6.2.1 Антропометричні параметри, показники вуглеводного і ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)

Аналіз показників вуглеводного обміну виявив, що у хворих з ІХС й ожирінням, носіїв АА генотипу гена лептину (Arg223Gln) рівень глюкози склав 4,49±0,09 ммоль/л, 7,08±0,82 – 13,23±0,79 мкОД/мл, глікозильованого гемоглобіну – 5,06±0,29 %, індекс ІР НОМА дорівнював 1,41±0,45 од.; у носіїв GА генотипу – 4,53±0,08 ммоль/л, 7,54±0,71 мкОД /мл, 5,11±0,24 %, 1,52±0,33 од. відповідно; за умови GG генотипу вищенаведені показники відповідали значенням 4,58±0,13 ммоль/л, 11,18±0,69 мкОД /мл, 5,23±0,27 % і 2,76±0,42 од. (Табл. 6.16).

Співставлення показників вуглеводного обміну в залежності від різних генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння показало, що у хворих з генотипом GG були вірогідно вищі значення інсуліну та індексу ІР НОМА. Рівень інсуліну був вищий у хворих з генотипом GG на 32,56 % і 36,67 %, ніж у хворих з генотипами GА і АА, а індекс ІР НОМА на 44,93 % і 48,91 % відповідно (р<0,05). Щодо рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну вірогідних відмінностей в залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) виявлено не було (р>0,001).

Таблиця 6.16

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи гена лептину (Arg223Gln) | | | р |
| GG  (n=108) | GА  (n=81) | АА  (n=33) |
| НОМА, од. | 2,76±0,42 | 1,52±0,33 | 1,41±0,45 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| HbA1с,% | 5,23±0,27 | 5,11±0,24 | 5,06±0,29 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,58±0,13 | 4,53±0,08 | 4,49±0,09 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін, мкОД /мл | 11,18±0,69 | 7,54±0,71 | 7,08±0,82 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |

Таким чином, аналіз показників вуглеводного обміну в залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння показав, що носії генотипу GG мають більш виразні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, тоді як пацієнти з генотипами GА і АА володіють більшою стійкістю до глюко-метаболічних порушень. Отримані дані дозволяють припустити, що алель G у гомозиготному положенні є патологічним варіантом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а алель А володіє протекторною дією.

Як видно з таблиці 6.17 ОТ, ОС, ОШ і співвідношення ОТ/ОС не відрізнялись у хворих з ІХС і ожирінням у залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) (р>0,05).

Таблиця 6.17

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) | | | р |
| GG  (n=108) | GА  (n=81) | АА  (n=33) |
| ОТ, см | 113,75±1,41 | 113,23±1,38 | 112,79±1,48 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 113,09±1,56 | 113,01±1,45 | 112,32±1,44 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 1,01±0,003 | 1,00±0,001 | 1,00±0,004 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 38,56±0,58 | 31,16±0,62 | 31,03±0,56 | р1-2<0,001  р1-3<0,001  р2-3>0,001 |
| ОШ, см | 49,28±0,86 | 48,92±0,72 | 49,04±1,02 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

У свою чергу ІМТ у носіїв GG генотипу мав найбільше значення (38,56±0,58 кг/м2), що на 19,19 % і 19,53 % більше, ніж у носіїв генотипів GА і АА, де значення цього показника склали 31,16±0,62 кг/м2, 31,03±0,56 кг/м2 відповідно (р<0,001). Отже, генотип GG у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з ІМТ.

Оцінюючи ліпідний обмін у хворих на ІХС й ожиріння, перш за все, слід відзначити, що всі показники перевищували нормативні значення, що пояснюється вкладом ІХС й ожиріння в перебудову ліпідного обміну за рахунок патогенетичних чинників (Табл. 6.18).

Таблиця 6.18

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) | | | Р |
| GG  (n=108) | GА  (n=81) | АА  (n=33) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,59±0,07 | 5,48±0,08 | 5,46±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 2,41±0,09 | 1,59±0,08 | 1,52±0,07 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,97±0,04 | 1,08±0,06 | 1,12±0,05 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,61±0,07 | 3,58±0,06 | 3,51±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,91±0,06 | 1,88±0,05 | 1,83±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,91±0,09 | 4,82±0,08 | 4,79±0,06 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Вірогідних відмінностей щодо рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА у залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05). Рівень ЗХС у носіїв генотипу АА склав 5,46±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,12±0,05 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,51±0,08 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,83±0,07 ммоль/л, КА – 4,79±0,06 од. У пацієнтів з генотипом GА рівень ЗХС дорівнював 5,48±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,08±0,06 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,58±0,06 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,88±0,05 ммоль/л, КА – 4,82±0,08 од. У хворих з генотипом GG рівень ЗХС мав значення 5,59±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 0,97±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,61±0,07 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,91±0,06 ммоль/л, КА – 4,91±0,09 од.

Рівень ТГ у групі пацієнтів з GG генотипом був вірогідно вищий на 34,02 % і 36,93 %, ніж у хворих з генотипами GА і АА, склавши 2,41±0,09 ммоль/л проти 1,59±0,08 ммоль/л і 1,52±0,07 ммоль/л (р<0,05).

Отже, порушення ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ожирінням визначалось у вигляді гіпертригліцеридемії, яка асоційована з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Дослідження характеру взаємозв’язків між показниками, що були вивчені та генотипами гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння представлені в таблиці 6.19. Визначено прямі кореляційні зв’язки між генотипом GG та рівнем інсуліну (r=0,76, р<0,05), ІМТ (r=0,84, р<0,05), ТГ (r=0,73, р<0,05).

Таблиця 6.19

Матриця інтеркореляцій між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів і генотипами поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння (rcrit=0,24)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генотип  Показник | GG | GА | АА |
| Глюкоза | 0,13 | 0,18 | –0,15 |
| Інсулін | 0,76\* | 0,20 | –0,17 |
| НОМА | 0,23 | 0,22 | –0,21 |

Продовження таблиці 6.9

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| HbA1с | 0,17 | 0,13 | –0,14 |
| ІМТ | 0,84\* | 0,18 | –0,23 |
| ОТ | 0,20 | 0,17 | –0,16 |
| ОС | 0,18 | 0,06 | –0,11 |
| ОТ/ОС | 0,19 | 0,09 | –0,02 |
| ЗХС | 0,09 | 0,17 | –0,12 |
| ТГ | 0,73\* | 0,19 | –0,17 |
| ХС ЛПВЩ | 0,22 | 0,20 | 0,15 |
| ХС ЛПНЩ | 0,11 | 0,17 | –0,19 |
| ХС ЛПДНЩ | 0,08 | 0,08 | –0,13 |
| КА | 0,10 | 0,15 | –0,14 |

Примітка: \*р<0,05, rcrit=0,24

Отримані в нашій роботі результати свідчать про залученість поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln) у формування порушень вуглеводного ті ліпідного обмінів.

У таблицях 6.20 і 6.21 наведено структурно-функціональні зміни серця у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln).

У хворих з генотипом АА розмір аорти дорівнював 3,17±0,22 см, ЛП – 3,43±0,21 см, ПП – 3,78±0,27 см, КДР – 4,96±0,48 см, КСР – 3,77±0,39 см, КДО – 170,86±28,3 мл, КСО – 81,1±9,9 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,08 см, ТМШП – 1,30±0,08 см, ММЛШ – 270,9±45,7 г, ВТС – 0,53±0,07 см, ФВ – 46,19±8,3 %. Генотип GА характеризувався наступними структурно-функціональними параметрами: розмір аорти відповідав значенню 3,16±0,19 см, ЛП – 3,48±0,18 см, ПП – 3,87±0,24 см, КДР – 5,01±0,49 см, КСР – 3,86±0,44 см, КДО – 171,48±27,3 мл, КСО – 81,4±10,2 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,08 см, ТМШП – 1,30±0,07 см, ММЛШ – 271,2±43,8 г, ВТС – 0,52±0,09 см, ФВ – 45,67±9,2 %. У пацієнтів, які мали генотип GG розмір аорти склав 3,18±0,21 см, ЛП – 3,56±0,24 см, ПП – 3,99±0,28 см, КДР – 5,11±0,44 см, КСР – 3,92±0,34 см, КДО – 172,16±28,1 мл, КСО – 82,3±9,6 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,09 см, ТМШП – 1,30±0,08 см, ММЛШ – 274,8±44,6 г, ВТС – 0,53±0,08 см, ФВ – 44,16±9,7 %.

Таблиця 6.20

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) | | | Контрольна група  (n=35) |
| GG  (n=108) | GА  (n=81) | АА  (n=33) |
| Аорта, см | 3,18±0,21 | 3,16±0,19 | 3,17±0,22 | 3,02±0,26 |
| ЛП, см | 3,56±0,24 | 3,48±0,18 | 3,43±0,21 | 3,24±0,23 |
| ПП, см | 3,99±0,28 | 3,87±0,24 | 3,78±0,27 | 3,61±0,31 |
| КДР, см | 5,11±0,44\* | 5,01±0,49\* | 4,96±0,48\* | 4,36±0,48 |
| КСР, см | 3,92±0,34\* | 3,86±0,44\* | 3,77±0,39\* | 3,02±0,44 |
| КДО, мл | 172,16±28,1\* | 171,48±27,3\* | 170,86±28,3\* | 139,21±28,4 |
| КСО, мл | 82,3±9,6\* | 81,4±10,2\* | 81,1±9,9\* | 68,57±11,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,09 | 1,30±0,08 | 1,29±0,08 | 1,22±0,10 |
| ТМШП, см | 1,31±0,08 | 1,30±0,07 | 1,30±0,08 | 1,13±0,08 |
| ММЛШ, г | 274,8±44,6\* | 271,2±43,8\* | 270,9±45,7\* | 189,6±43,5 |
| ВТС, см | 0,53±0,08 | 0,52±0,09 | 0,53±0,07 | 0,53±0,06 |
| ФВ, % | 44,16±9,7\* | 45,67±9,2\* | 46,19±8,3\* | 62,38±11,1 |

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі (p<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння з генотипами GG, GА і АА КДР перевищував значення такого у осіб контрольної групи, де значення цього показника склало 4,36±0,48 см, на 14,68 %, 12,97 % і 12,1 % відповідно (р<0,05). КСР у контрольній групі дорівнював 3,02±0,44 см, що на 22,96 %, 21,76 % і 19,89 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно (р<0,05). У осіб групи контролю КДО і КСО відповідали значенням 139,21±28,4 мл і 68,57±11,5 мл і були менші за такі на 19,14 %, 18,82 %, 18,58 % (для КДО) і на 16,68 %, 15,76 %, 15,45 % (для КСО) , ніж у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно (р<0,05). Так само, ММЛШ у контрольній групі мала значення 189,6±43,5 г і була менша, ніж така у хворих з генотипами GG, GА і АА на 31,00 %, 30,09 % і 30,01 % відповідно (р<0,05). ФВ, навпаки, була вище у осіб контрольної групи на 29,21 %, 26,79 % і 25,95 % у порівнянні з ФВ у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно та дорівнювала 62,38±11,1 % (р<0,05). Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln) не виявило вірогідних відмінностей.

Таблиця 6.21

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) | | | р |
| GG  (n=108) | GА  (n=81) | АА  (n=33) |
| Е, мм/с | 63,78±2,6 | 63,14±2,7 | 63,02±2,5 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 70,16±1,7 | 71,52±1,4 | 71,68±1,9 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 102,3±2,4 | 103,8±2,2 | 103,7±2,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 228,9±6,6 | 229,8±7,1 | 230,4±6,8 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 0,91±0,04 | 0,88±0,02 | 0,88±0,01 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln) показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05).

6.3 Значення поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у патогенезі хронічної серцевої недостатності й ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця

Розподіл частот генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у групах хворих і в контрольній групі відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга. Результати дослідження представлені в таблиці 6.22.

Таблиця 6.22

Частота виявлення генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у групах хворих і в групі контролю

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | ІХС  (n=115) | | ІХС + ожиріння (n=222) | | Контрольна група (n=35) | | χ2 | Значи-мість розбіж-ностей  (р) | Показник відносного ризику  ВР (95 % ДІ) |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) | АС | 54 | 46,96 | 107 | 48,2 | 18 | 51,43 | 0,020  0,180 | =0,888  =0,672 | 1,04(0,60-1,81)  0,89(0,51-1,54) |
| АА | 26 | 22,61 | 36 | 16,23 | 9 | 25,71 | 1,561  3,014 | =0,212  =0,083 | 1,57(0,77-3,19)  1,85(0,92-3,70) |
| СС | 35 | 30,43 | 79 | 35,57 | 8 | 22,86 | 0,814  4,063 | =0,367  =0,044 | 1,31(0,73-2,37)  1,91(1,03-3,54) |

За результатами нашого дослідження носіями алеля А поліморфізму гена *OLR1* (А/С) були 36 осіб контрольної групи, що складає 51,43 %, 106 (46,09 %) хворих на ІХС і 179 (40,32 %) хворий на ІХС із супутнім ожирінням; алеля С – 34 (48,57 %), 124 (53,91 %) і 265 (59,68 %) пацієнтів відповідно. Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) в обстежених розподілились наступним чином: у контрольній групі частіше зустрічався генотип АС – 18 осіб (51,43 %), рідше – генотип АА – 9 осіб (25,71 %) і лише 8 осіб (22,86 %) мали генотип СС; у групі хворих на ІХС й ожиріння мала місце така тенденція – 107 пацієнтів (48,20 %) з генотипом АС, 79 пацієнтів (35,57 %) з генотипом СС і 36 пацієнтів (16,23 %) з генотипом АА; у разі ІХС розподіл генотипів не змінився: більшість хворих мали генотип АС – 54 (46,96 %), генотип СС – 35 (30,43 %) і генотип АА – 26 (22,61 %).

Проведення порівняльного аналізу розподілу частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) засвідчило, що в групі хворих на ІХС вірогідно частіше зустрічався на 7,57 % генотип СС, ніж у контрольній групі – 30,43 % проти 22,86 (p<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння носійство алеля С поліморфізму гена *OLR1* (А/С) було відзначено в 59,68 % випадків, що на 11,11 % вище, ніж у контрольній групі (48,57 %) (ВР = 1,91, 95% ДІ = [1,03–3,54], χ2=4,063; р<0,05). Рідше на 11,11 % і 9,48 % зустрічався алель А і його гомозиготний генотип АА, ніж у осіб групи контролю – 40,32 % проти 51,43 % і 16,23 % проти 25,71 % відповідно, а генотип СС, навпаки, частіше на 12,71 % – 35,57 % проти 22,86 %.

Порівняння основних груп спостереження не показало різницю за алелями А і С поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС залежно від маси тіла. Оцінюючи роль різних варіантів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у патогенезі ІХС й ожиріння, слід зазначити, що, за попередніми даними, алель С, який зустрічався частіше у хворих з ІХС й у хворих з поєднанням ІХС й ожиріння в гомозиготній формі (генотип СС), є фактором ризику розвитку ІХС й ожиріння. Важливим аспектом розвитку ожиріння, на наш погляд, також є зменшення частоти виявлення генотипу АА.

Наявність С алеля та СС генотипу поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов’язана з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 1, 66, 95% ДІ = [1,13–2,44], χ2=6,6; р<0,05) і (ВР = 2,54, 95% ДІ = [1,18–5,51], χ2=5,7; р<0,05), тоді як алель А був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,60, 95% ДІ = [0,41–0,89], χ2=6,6; р<0,05) (Табл. 6.23) [299].

Таблиця 6.23

Значення алелів А, С і генотипів СС поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель А | 0,60(0,41–0,89) |
| χ2=6,6; р<0,05 |
| Алель С | 1,66(1,13–2,44) |
| χ2=6,6; р<0,05 |
| Генотип СС | 2,54(1,18–5,51) |
| χ2=5,7; р<0,05 |

Нами було проведено дослідження впливу поліморфізму гена *OLR1* (А/С) на прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння, результати якого представлені в таблиці 6.24.

У хворих 1 підгрупи алель А зустрічався в 44 осіб (44 %), алель С – у 56 (56 %), генотипи АС, АА і СС – у 26 (52 %), 9 (18 %) і 15 (30 %) відповідно. 90 пацієнтів 2 підгрупи були носіями алеля А (38,14 %), 146 (61,86 %) – алеля С, 54 (45,76 %), 18 (15,25 %) і 46 (38,99 %) – генотипів АС, АА і СС відповідно. У 3 підгрупі розподіл алелів і генотипів мав наступний характер: алель А виявлено в 39 осіб (36,11 %), алель С – у 69 (63,89 %), генотипи АС, АА і СС – у 25 (46,3 %), 7 (12,96 %) і 22 (40,74 %) пацієнтів відповідно.

У хворих з ІІІ-IV ФК ХСН вірогідно частіше зустрічався алель С на 7,89 %, ніж у пацієнтів з І ФК ХСН – 63,89 % проти 56 % і рідше алель А – 36,11 % проти 44 % (p<0,05). Генотип СС вірогідно частіше на 8,99 % і 10,74 % було виявлено у хворих 2 і 3 підгруп у порівнянні з пацієнтами 1 підгрупи – 38,99 % і 40,74 % проти 30 % (p<0,05).

Таким чином, прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння характеризувалось збільшенням частоти виявлення алеля С і генотипу СС, а також зменшенням частоти виявлення алеля А від І до ІІІ-IV ФК.

Таблиця 6.24

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  I ФК ХСН  (n=50) | 2 підгрупа  II ФК ХСН  (n=118) | 3 підгрупа  III-IV ФК ХСН  (n=54) |
| Алель А | 44 (44 %) | 90 (38,14 %) | 39 (36,11 %)\* |
| Алель С | 56 (56 %) | 146 (61,86 %) | 69 (63,89 %)\* |
| Генотип AС | 26 (52 %) | 54 (45,76 %) | 25 (46,3 %) |
| Генотип AA | 9 (18 %) | 18 (15,25 %) | 7 (12,96 %) |
| Генотип СС | 15 (30 %) | 46 (38,99 %)\* | 22 (40,74 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 підгрупою (p<0,05).

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) залежно від ФВ ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС із супутнім ожирінням представлено у таблиці 6.25.

У хворих на ІХС й ожиріння із ФВ < 45 % вірогідно частіше на 12,57 % зустрічалось носійство алеля С [161 (66,53 %) проти 109 (53,96 %)] і рідше – алеля А [81 (33,47 %) проти 93 (46,04 %)] у порівнянні з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % (р<0,05).

Алель С у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ майже з однаковою частотою зустрічався в гомозиготній і гетерозиготній формах – 51(42,15 %) і 59 (48,76 %) відповідно, проте у хворих зі збереженою здатністю міокарда до скорочення домінував гетерозиготний генотип [55 (54,46 %)] у порівнянні з гомозиготним [27 (26,73 %)].

Генотип СС на 15,42 % частіше зустрічався у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ у порівнянні з пацієнтами 1 підгрупи – 51(42,15 %) проти 27 (26,73 %) (р<0,05).

Таблиця 6.25

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 підгрупа  ФВ > 45 %  (n=101) | 2 підгрупа  ФВ < 45 %  (n=121) |
| Алель А | 93 (46,04 %) | 81 (33,47 %)\* |
| Алель С | 109 (53,96 %) | 161 (66,53 %)\* |
| Генотип AС | 55 (54,46 %) | 59 (48,76 %) |
| Генотип AA | 19 (18,81 %) | 11 (9,09 %) |
| Генотип СС | 27 (26,73 %) | 51(42,15 %)\* |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між підгрупами (p<0,05).

Таким чином, формування систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєднаного перебігу з ожирінням, пов’язано з алелем С і генотипом СС поліморфізму гена *OLR1* (А/С).

Таблиця 6.26

Значення алеля А і генотипу АА поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у розвитку ожиріння у хворих на ІХС

|  |  |
| --- | --- |
| Генетичні маркери | ВР (95 % ДІ) |
| Алель С | 1,51(1,03–2,22) |
| χ2=4,4; р<0,05 |
| Алель А | 0,44(0,20–2,95) |
| χ2=4,4; р<0,05 |
| Генотип АА | 0,66(0,45–0,97) |
| χ2=4,4; р<0,05 |
| Генотип СС | 1,63(1,03–2,57) |
| χ2=4,4; р<0,05 |

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем С (ВР = 1,51, 95 % ДІ = [1,03–2,22], χ2=4,4; р<0,05) і СС генотипом (ВР = 1,63, 95 % ДІ = [1,03–2,57], χ2=4,4; р<0,05) поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (Табл. 6.26), а алель А та генотип АА були пов'язані зі зниженням ризику розвитку ожиріння (ВР = 0,44, 95% ДІ = [0,20–2,95], χ2=4,4; р<0,05), (ВР = 0,66, 95% ДІ = [0,45–0,97], χ2=4,4; р<0,05) [300].

Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС залежно від ІМТ встановило вірогідне збільшення частоти виявлення алеля С і генотипу СС, а також зменшення – алеля А відповідно до збільшення маси тіла (Табл. 6.27). У свою чергу, генотип АА зустрічався рідше у хворих з ожирінням ІІІ стадії, ніж у хворих з ожирінням І стадії (р<0,05).

Таблиця 6.27

Частота виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) залежно від ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | 1 група  Ожиріння I ст.  (n=80) | 2 група  Ожиріння II ст.  (n=71) | 3 група  Ожиріння III ст. (n=71) |
| Алель А | 71 (44,37 %) | 50 (35,21 %)\* | 41 (28,87 %)\*# |
| Алель С | 89 (55,63 %) | 92 (64,79 %)\* | 101 (71,13 %)\*# |
| Генотип AС | 39 (48,75 %) | 32 (45,07 %) | 31 (43,66 %) |
| Генотип AA | 16 (20,0 %) | 9 (12,68 %) | 5 (7,04 %)\* |
| Генотип СС | 25 (31,25 %) | 30 (42,25 %)\* | 35 (49,3 %)\*# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей із 1 групою (p<0,05); # – вірогідність відмінностей із 2 групою (p<0,05).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля С і генотип СС поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН й ожиріння у хворих на ІХС, а зменшення частоти виявлення алеля А і генотипу АА у хворих з ожирінням ІІІ ст. свідчить про виснаження протективних можливостей.

6.3.1 Стан антропометричних параметрів, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, кардіогемодинаміки в залежності від поліморфізму гена окислених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Асоціації генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння з показниками вуглеводного обміну за результатами нашого дослідження знайдено не було (Табл. 6.28).

Таблиця 6.28

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) | | | р |
| СС  (n=79) | АС  (n=107) | АА  (n=36) |
| НОМА, од. | 1,32±0,35 | 1,30±0,29 | 1,29±0,28 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| HbA1с,% | 4,87±0,32 | 4,79±0,33 | 4,75±0,28 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 4,51±0,10 | 4,48±0,12 | 4,46±0,09 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |
| Інсулін, мкОД/мл | 6,57±0,51 | 6,54±0,59 | 6,51±0,68 | р1-2>0,001  р1-3>0,001  р2-3>0,001 |

Рівень глюкози у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом СС склав 4,51±0,10 ммоль/л, з генотипом АС – 4,48±0,12 ммоль/л, а у пацієнтів з генотипом АА – 4,46±0,09 ммоль/л.

Рівень глікозильованого гемоглобіну дорівнював 4,87±0,32 % у хворих з СС генотипом, 4,79±0,33 % у осіб з АС генотипом і 4,75±0,28 в осіб з АА генотипом. У хворих з генотипом СС рівень інсуліну був 6,57±0,51 мкОД/мл, з генотипом АС – 6,54±0,59 мкОД/мл і з генотипом АА – 6,51±0,68 мкОД/мл.

Індекс ІР НОМА у хворих з генотипом СС мав значення 1,32±0,35 од., з генотипом АС – 1,30±0,29 од., з генотипом АА – 1,29±0,28 од. Отже, генотипи поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння не мали внеску в стан вуглеводного обміну.

Із таблиці 6.29 видно, що у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом СС ОТ був 114,57±1,39 см, ОС – 114,02±1,44 см, ОТ/ОС – 1,01±0,003 од., ІМТ – 39,43±0,56 кг/м2, ОШ – 48,99±0,73 см.

У пацієнтів з генотипом АС конституційні показники мали наступні значення: ОТ дорівнював 113,95±1,27 см, ОС – 113,47±1,31 см, ОТ/ОС – 1,00±0,002 од., ІМТ – 34,78±0,62 кг/м2, ОШ – 48,88±0,86 см, а в носіїв алеля А у гомозиготному положенні такі: ОТ склав 113,73±1,35 см, ОС – 113,37±1,42 см, ОТ/ОС – 1,00±0,003 од., ІМТ – 34,25±0,53 кг/м2, ОШ – 48,41±0,98 см.

Порівняння зазначених показників залежно від генотипу поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння показало вірогідно більш високі значення ІМТ у пацієнтів з генотипом СС на 11,79 % і 13,14 %, ніж у осіб з генотипами АС і АА відповідно (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було.

Таким чином, ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з генотипом СС поліморфізму гена *OLR1* (А/С), що підтверджено даними кореляційного аналізу (r=0,68; р<0,05).

Таблиця 6.29

Стан конституційних показників у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) | | | р |
| СС  (n=79) | АС  (n=107) | АА  (n=36) |
| ОТ, см | 114,57±1,39 | 113,95±1,27 | 113,73±1,35 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОС, см | 114,02±1,44 | 113,47±1,31 | 113,37±1,42 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ОТ/ОС | 1,01±0,003 | 1,00±0,002 | 1,00±0,003 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 39,43±0,56 | 34,78±0,62 | 34,25±0,53 | р1-2<0,05  р1-3<0,05  р2-3>0,05 |
| ОШ, см | 48,99±0,73 | 48,88±0,86 | 48,41±0,98 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Показники ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) представлені в таблиці 6.30. Рівень ЗХС у носіїв алеля С у гомозиготному положенні дорівнював 5,63±0,06 ммоль/л, ТГ – 1,83±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,06±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,52±0,09 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,87±0,05 ммоль/л, КА – 4,83±0,09 од. Генотип АС характеризувався наступними показниками ліпідограми: рівень ЗХС склав 5,61±0,07 ммоль/л, ТГ – 1,76±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,17±0,07 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,47±0,07 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,82±0,06 ммоль/л, КА – 4,76±0,06 од. У пацієнтів з генотипом АА рівень ЗХС мав значення 5,58±0,09 ммоль/л, ТГ – 1,69±0,09 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,19±0,06 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,41±0,08 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,80±0,08 ммоль/л, КА – 4,65±0,07 од. У хворих на ІХС й ожирінні вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) знайдено не було (p>0,05). Тобто, можна зробити висновок, що порушення ліпідного обміну в обстежених хворих не пов’язані з жодним з генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С).

Таблиця 6.30

Показники ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) | | | Р |
| СС  (n=79) | АС  (n=107) | АА  (n=36) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,63±0,06 | 5,61±0,07 | 5,58±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,83±0,08 | 1,76±0,07 | 1,69±0,09 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,06±0,04 | 1,17±0,07 | 1,19±0,06 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,52±0,09 | 3,47±0,07 | 3,41±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,87±0,05 | 1,82±0,06 | 1,80±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| КА | 4,83±0,09 | 4,76±0,06 | 4,65±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму гена *OLR1* (А/С) та контрольною групою продемонструвало вірогідне збільшення розмірів і порожнин серця та зниження ФВ ЛШ (p<0,05), за винятком розміру аорти, ЛП, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП і ВТС (Табл. 6.31).

Таблиця 6.31

Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники  Ехо-КГ | Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) | | | Контрольна група  (n=35) |
| С/С  (n=79) | А/С  (n=107) | А/А  (n=36) |
| Аорта, см | 3,33±0,24 | 3,27±0,26 | 3,22±0,21 | 3,02±0,26 |
| ЛП, см | 3,44±0,25 | 3,36±0,21 | 3,29±0,19 | 3,24±0,23 |
| ПП, см | 4,21±0,32 | 4,16±0,27 | 4,09±0,25 | 3,61±0,31 |
| КДР, см | 5,67±0,58\* | 4,93±0,51\*# | 4,89±0,46\*# | 4,36±0,48 |
| КСР, см | 4,57±0,39\* | 4,17±0,42\*# | 4,11±0,41\*# | 3,02±0,44 |
| КДО, мл | 184,56±29,7\* | 159,22±28,4\*# | 157,16±31,3\*# | 139,21±28,4 |
| КСО, мл | 88,5±11,2\* | 76,8±10,9\*# | 75,4±11,3\*# | 68,57±11,5 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,07 | 1,29±0,08 | 1,29±0,06 | 1,22±0,10 |
| ТМШП, см | 1,29±0,08 | 1,29±0,07 | 1,29±0,07 | 1,13±0,08 |
| ММЛШ, г | 283,6±46,9\* | 251,2±44,6\*# | 247,9±41,5\*# | 189,6±43,5 |
| ВТС, см | 0,53±0,07 | 0,52±0,06 | 0,52±0,07 | 0,53±0,06 |
| ФВ, % | 41,28±9,4\* | 49,36±10,2\*# | 50,12±9,9\*# | 62,38±11,1 |

Примітка: різниця показників достовірна у порівнянні з такими: \* – у контрольній групі, # – у хворих з СС генотипом (p<0,05).

У хворих з генотипом СС розмір аорти дорівнював 3,33±0,24 см, ЛП – 3,44±0,25 см, ПП – 4,21±0,32 см, КДР – 5,67±0,58 см, КСР – 4,57±0,39 см, КДО – 184,56±29,7 мл, КСО – 88,5±11,2 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,07 см, ТМШП – 1,29±0,08 см, ММЛШ – 283,6±46,9 г, ВТС – 0,53±0,07 см, ФВ – 41,28±9,4 %. Генотип АС характеризувався наступними структурно-функціональними параметрами: розмір аорти відповідав значенню 3,27±0,26 см, ЛП – 3,36±0,21 см, ПП – 4,16±0,27 см, КДР – 4,93±0,51 см, КСР – 4,17±0,42 см, КДО – 159,22±28,4 мл, КСО – 76,8±10,9 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,08 см, ТМШП – 1,29±0,07 см, ММЛШ – 251,2±44,6 г, ВТС – 0,52±0,06 см, ФВ – 49,36±10,2 %. У пацієнтів, які мали генотип АА розмір аорти склав 3,22±0,21 см, ЛП – 3,29±0,19 см, ПП – 4,09±0,25 см, КДР – 4,89±0,46 см, КСР – 4,11±0,41 см, КДО – 157,16±31,3 мл, КСО – 75,4±11,3 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,06 см, ТМШП – 1,29±0,07 см, ММЛШ – 247,9±41,5 г, ВТС – 0,52±0,07 см, ФВ – 50,12±9,9 %.

Порівняльний аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС із супутнім ожирінням показав, що за умови СС генотипу відбувались вірогідно більш значущі перебудови.

Значення КДР у хворих з генотипом СС перевищувало таке на 13,05 % і 13,76 %; КСР – на 8,75 % і 10,07 %; КДО – на 13,73 % і 14,85 %; КСО – на 13,22 % і 14,80 % у хворих з генотипами АС і АА відповідно (p<0,05). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 11,43 % і 12,59 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно (p<0,05).

ФВ, навпаки, мала найменше значення в підгрупі хворих з СС генотипом порівняно з ФВ у хворих з АС і АА генотипами на 16,37 % і 17,64 % (p<0,05).

Отже, отримані дані доводять, що генотип СС поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння асоційовано із морфо-функціональними змінами в серці, а саме прогресом гіпертрофії ЛШ, зниженням інотропної функції міокарда, збільшенням розмірів і об'ємів порожнини ЛШ.

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05) (Табл. 6.32).

Таблиця 6.32

Зміни діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупи  Показники | Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) | | | р |
| СС  (n=79) | АС  (n=107) | АА  (n=36) |
| Е, мм/с | 63,75±2,3 | 63,52±2,6 | 63,28±2,4 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| А, мм/с | 72,91±1,7 | 72,72±1,5 | 72,87±1,6 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| IVRT, мс | 107,4±2,2 | 107,1±3,0 | 106,9±2,8 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| DT, мс | 231,8±6,2 | 231,1±6,5 | 230,7±7,4 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| Е/А, од. | 0,87±0,04 | 0,87±0,03 | 0,87±0,03 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Отримані нами результати засвідчують відсутність впливу різних генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) на прогресування ДДЛШ у хворих на ІХС й ожиріння.

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

7.1 Гендерні особливості розподілу досліджуваних поліморфізмів генів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

7.1.1 Гендерні особливості розподілу поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у залежності від статі відповідав очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга. Результати дослідження розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу М235Т гена АТГ за гендерним принципом представлені на рис. 7.1, 7.2, 7.3, 7.4.

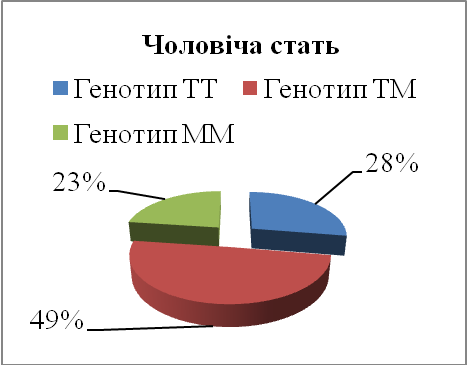


Рис. 7.1 Розподіл частоти алелів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у чоловіків

Рис. 7.2 Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у чоловіків

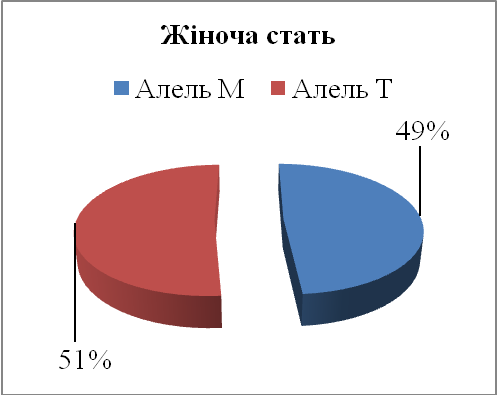
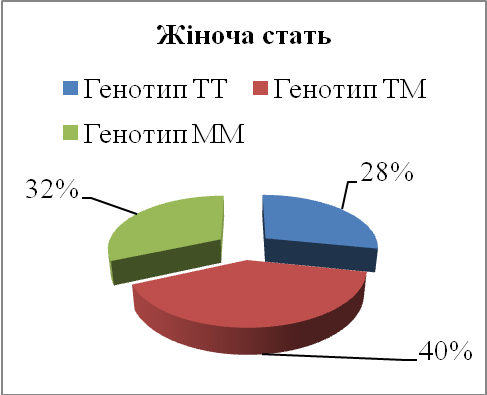
 

Рис. 7.3 Розподіл частоти алелів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у жінок

Рис. 7.4 Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у жінок

За результатами нашого дослідження більшість чоловіків – носії алеля Т, а саме 110 осіб, що склало 52,38 %. Носіями алеля М є 100 чоловіків (47,62 %). Чоловіча стать мала наступний вплив на розподіл генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*: генотип ТТ мали 29 осіб (27,62 %), ТМ – 52 (49,52 %), ММ – 24 (22,86 %).

Серед обстежених жінок алель Т мали 113 пацієнток (48,29 %), а алель М – 121 (51,70 %). У жінок генотип ТТ зустрічався в 28,21 % випадків, ТМ – у 40,17 %, ММ – у 31,62 %.

У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля Т у порівнянні з контрольною групою на 13,81 % і рідше алеля М (p<0,05) (Табл. 7.1). У жінок мала місце лише тенденція до збільшення частоти виявлення алеля Т і зменшення – алеля М, проте вірогідних відмінностей знайдено не було.

Генотип ТТ зустрічався вірогідно частіше у жінок і чоловіків на 13,93 % і 13,34 % ніж у осіб контрольної групи. Генотип ММ вірогідно рідше зустрічався у чоловіків на 14,28 % у порівнянні з контрольною групою. Вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі виявлено не було.

Таблиця 7.1

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель Т | 110 (52,38 %)\* | 113 (48,29 %) | 27 (38,57 %) |
| Алель М | 100 (47,62 %)\* | 121 (51,70 %) | 43 (61,43 %) |
| ТМ | 52 (49,52 %) | 47 (40,17 %) | 17 (48,57 %) |
| ТТ | 29 (27,62 %)\* | 33 (28,21 %)\* | 5 (14,28 %) |
| ММ | 24 (22,86 %)\* | 37 (31,62 %) | 13 (37,14 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою (p<0,05).

Отже, патологічний алель Т поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння був асоційований із чоловічою статтю. У чоловіків мало місце виснаження протекторних можливостей алеля М, тоді як у жінок патологічні перебудови поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* мали компенсований характер.

7.1.2 Гендерні особливості розподілу поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Результати розподілу поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 7.5, 7.6, 7.7, 7.8.

Серед хворих на ІХС й ожиріння носіями алеля С поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* були 103 чоловік4 і 111 жінок, що дорівнювало 49,05 % і 47,44 %, алеля G – 107 і 123 особи (50,95 % і 52,56 %) відповідно.

У чоловіків генотип СG зустрічався в 31,43 % випадків, генотип СС – у 33,33 %, а генотип GG – у 35,24 %. Генотип СG мали 39 жінок (33,33 %), СС – 36 (30,77 %), GG – 42 (35,9 %).

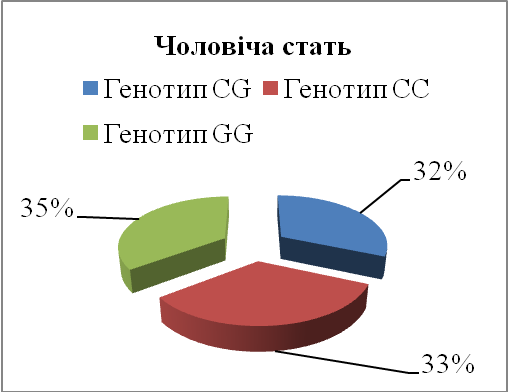


Рис. 7.5 Розподіл частоти алелів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у чоловіків Рис. 7.6 Розподіл частоти генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у чоловіків

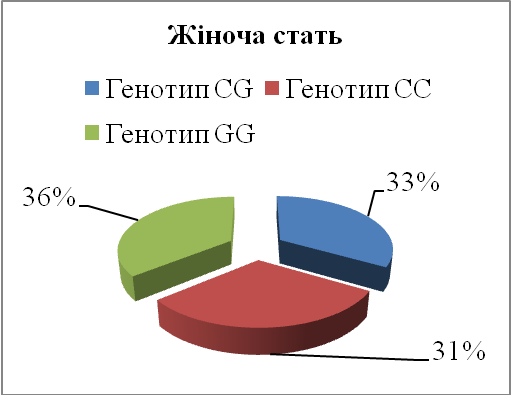


Рис. 7.7 Розподіл частоти алелів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у жінок

Рис. 7.8 Розподіл частоти генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у жінок

Нами встановлено, що чоловіки, хворі на ІХС й ожиріння, на 12,38 %, а жінки на 13,99 % вірогідно рідше були носіями алеля С, ніж особи контрольної групи (Табл. 7.2) (p<0,05). Алель G зустрічався вірогідно частіше у чоловіків і жінок, хворих на ІХС й ожиріння, ніж у контрольній групі (p<0,05).

Генотип GG зустрічався частіше у чоловіків і жінок, ніж в осіб контрольної групи на 18,1 5 і 18,76 % відповідно (p<0,05). Вірогідних відмінностей щодо розподілу генотипів СG і СС поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі в порівнянні з групою контролю встановлено не було.

Порівняльний аналіз розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі не виявив вірогідних відмінностей.

Таблиця 7.2

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель С | 103 (49,05 %)\* | 111 (47,44 %)\* | 43 (61,43 %) |
| Алель G | 107 (50,95 %)\* | 123 (52,56 %)\* | 27 (38,57 %) |
| Генотип СG | 33 (31,43 %) | 39 (33,33 %) | 15 (42,86 %) |
| Генотип СС | 35 (33,33 %) | 36 (30,77 %) | 14 (40 %) |
| Генотип GG | 37 (35,24 %)\* | 42 (35,9 %)\* | 6 (17,14 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою (p<0,05).

Таким чином, на розподіл частот алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння не вплинула стать пацієнтів.

7.1.3 Гендерні особливості розподілу поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Тест на дотримання рівноваги Харді-Вайнберга частот генотипів гена *ФНП-α* показав, що є статистично значущі відмінності спостережуваних частот генотипів та очікуваних, розрахованих відповідно до закону Харді-Вайнберга.

Результати розподілу поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 7.9, 7.10, 7.11, 7.12.

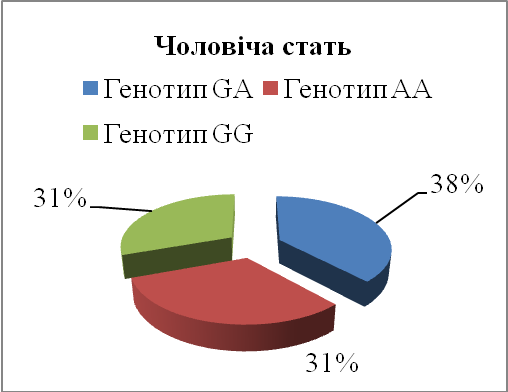


Рис. 7.9 Розподіл частоти алелів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у чоловіків



Рис. 7.11 Розподіл частоти алелів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у жінок

Рис. 7.10 Розподіл частоти генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у чоловіків

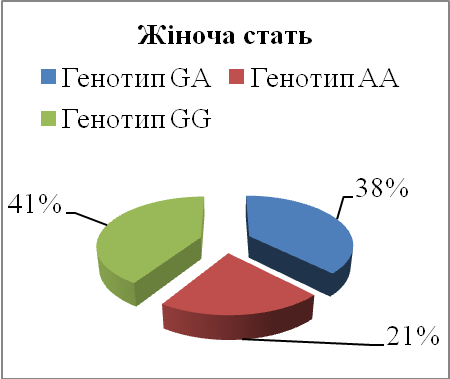


Рис. 7.12 Розподіл частоти генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у жінок

Встановлено, що у чоловіків, хворих на ІХС й ожиріння, алель А зустрічався в 50,48 % випадків, а алель G – в 49,52 %; у жінок розподіл алелів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* мав схожий характер: 94 пацієнтки мали алель А (40,17 %) і 140 – алель G (59,83 %).

Серед чоловіків генотип GA мали 38,1 %, АА – 31,42 % і GG – 30,48 %, серед жінок – 37,61 %, 21,37 % і 41,02 % відповідно.

Із таблиці 7.3 видно, що й у чоловіків, й у жінок вірогідне частіше зустрічалось носійство алеля А, генотипів GA і АА поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у порівнянні з групою контролю і рідше алеля G і генотипу GG (p<0,05).

Визначено, що у чоловіків на 10,05 % вірогідно більшою була частота виявлення генотипу АА і на 10,54 % меншою – генотипу GG, ніж у жінок.

Таблиця 7.3

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель А | 106 (50,48 %)\* | 94 (40,17 %)\* | 12 (17,14 %) |
| Алель G | 104 (49,52 %)\* | 140 (59,83 %)\* | 58 (82,86 %) |
| Генотип GA | 40 (38,1 %)\* | 44 (37,61 %)\* | 8 (22,86 %) |
| Генотип AA | 33 (31,42 %)\* | 25 (21,37 %)\*# | 2 (5,71 %) |
| Генотип GG | 32 (30,48 %)\* | 48 (41,02 %)\*# | 25 (71,43 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою, # – вірогідність відмінностей між групами порівняння (p<0,05).

Тобто, чоловіча стать у хворих на ІХС й ожиріння пов’язана з генотипом АА поліморфізму G-308A гена *ФНП – α*, що свідчить про підвищення кардіоваскулярного ризику у чоловіків порівняно з жінками за даним поліморфізмом.

7.1.4 Гендерні особливості розподілу поліморфізму С174G гена інтерлейкіна-6 у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Результати розподілу поліморфізму С174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 7.13, 7.14, 7.15, 7.16.

Носіями алеля С були 57 чоловіків і 65 жінок, що склало 27,14 % і 27,78 %; алеля G – 153 (72,86 %) і 169 (72,22 %) відповідно.

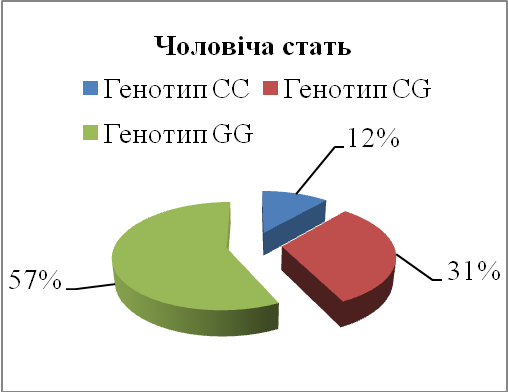
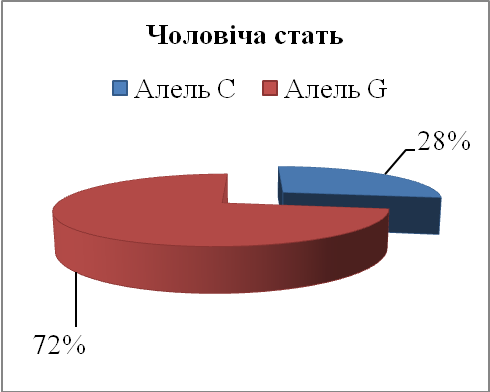


Рис. 7.13 Розподіл частоти алелів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у чоловіків

Рис. 7.14 Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у чоловіків

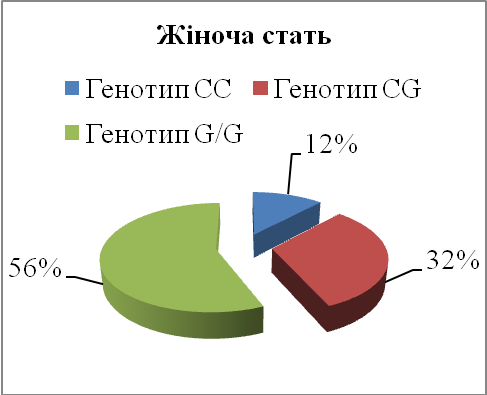
 

Рис. 7.15 Розподіл частоти алелів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у жінок

Рис. 7.16 Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у жінок

Розподіл частоти генотипів у чоловіків мав наступний характер: 12 пацієнтів мали СС генотип (11,43 %), 33 – СG генотип (31,43 %) і 60 – GG генотип (57,14 %). 11,97 % жінок мали генотип СС (14 осіб), 31,62 % – генотип СG (37 осіб) і 56,41 % – генотип GG (66 осіб).

У хворих на ІХС й ожиріння незалежно від статі вірогідно частіше зустрічалось носійство алеля G, генотипу GG і рідше алеля С, генотипів СС, СG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, ніж у осіб контрольної групи.

Таблиця 7.4

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель С | 57 (27,14 %)\* | 65 (27,78 %)\* | 37 (52,86 %) |
| Алель G | 153 (72,86 %)\* | 169 (72,22 %)\* | 33 (47,14 %) |
| Генотип CС | 12 (11,43 %)\* | 14 (11,97 %)\* | 9 (25,71 %) |
| Генотип CG | 33 (31,43 %)\* | 37 (31,62 %)\* | 19 (54,29 %) |
| Генотип GG | 60 (57,14 %)\* | 66 (56,41 %)\* | 7 (20 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою, # – вірогідність відмінностей між групами порівняння (p<0,05).

Встановлено, що стать у хворих на ІХС й ожиріння не впливала на розподіл алелів і генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*.

7.1.5 Гендерні особливості розподілу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Результати розподілу поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 7.17, 7.18, 7.19, 7.20.

Як видно з рисунків 7.17 і 7.18 у чоловіків частіше зустрічається алель G (73,33 %) і генотип GG (53,33 %), тоді як поширеність алеля А склала 26,67 % а генотипів АА і GA – 6,67 % і 40 % відповідно.

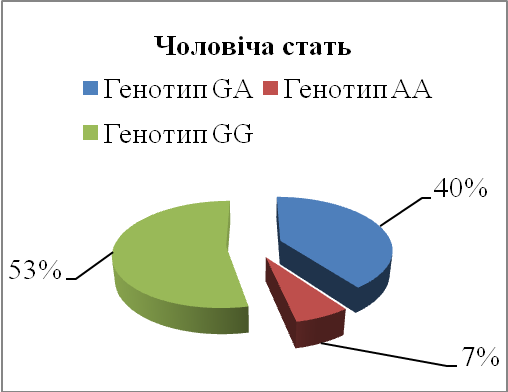


Рис. 7.17 Розподіл частоти алелів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у чоловіків

Рис. 7.18 Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у чоловіків

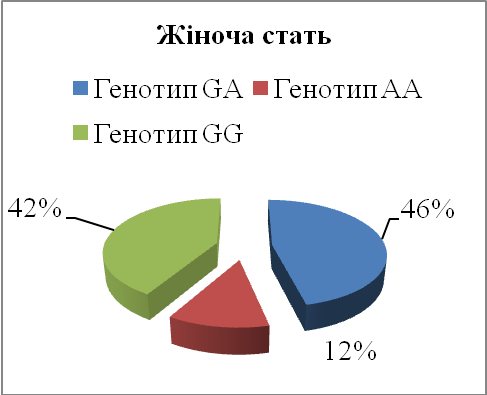
 

Рис. 7.19 Розподіл частоти алелів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у жінок

Рис. 7.20 Розподіл частоти генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у жінок

Аналіз розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* серед жінок показав, що 152 з них мала алель G (64,96 %) і 82 – алель А (35,04 %), генотипи GA, AA і GG – 54 (46,45 %), 14 (11,97 %) і 49 (41,58 %).

У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля G на 14,76 % і рідше – алеля А, ніж у контрольній групі (Табл. 7.5) (p<0,05). Так само, генотип GG зустрічався частіше у чоловіків на 19,04 %, а генотип АА – на 10,47 % рідше порівняно з групою контролю (p<0,05).

У жінок вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у порівнянні з групою контролю встановлено не було.

Порівняльний аналіз продемострував, що у чоловіків алель G і генотип GG зустрічаються на 8,37 % і 11,75 % вірогідно частіше, а алель А рідше, ніж у жінок (p<0,05).

Таблиця 7.5

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель А | 56 (26,67 %)\* | 82 (35,04 %)# | 29 (41,43 %) |
| Алель G | 154 (73,33 %)\* | 152 (64,96 %)# | 41 (58,57 %) |
| Генотип GA | 42 (40 %) | 54 (46,45 %) | 17 (48,57 %) |
| Генотип AA | 7 (6,67 %)\* | 14 (11,97 %) | 6 (17,14 %) |
| Генотип GG | 56 (53,33 %)\* | 49 (41,58 %)# | 12 (34,29 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою, # – вірогідність відмінностей між групами порівняння (p<0,05).

Таким чином, патологічний алель G і генотип GG асоційовані з чоловічою статтю у хворих на ІХС й ожиріння.

7.1.6 Гендерні особливості розподілу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Результати розподілу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 7.21, 7.22, 7.23, 7.24.

Частота виявлення алеля А серед чоловіків склала 32,86 % (69 пацієнтів), серед жінок – 34,19 % (80 осіб). Алель G мали 141 чоловіки (67,14 %) і 154 жінки (65,81 %).

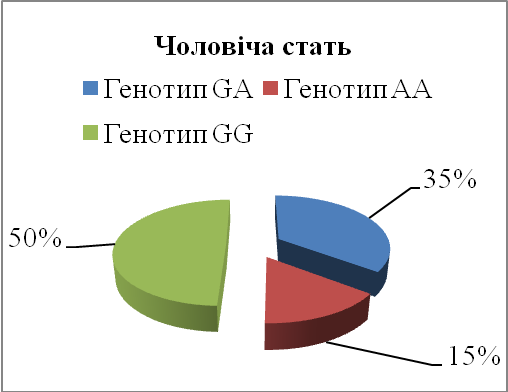
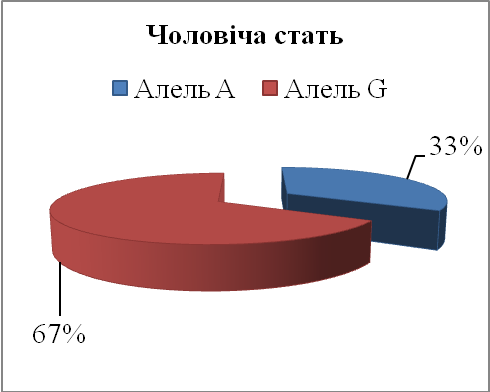


Рис. 7.21 Розподіл частоти алелів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у чоловіків

Рис. 7.22 Розподіл частоти генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у чоловіків

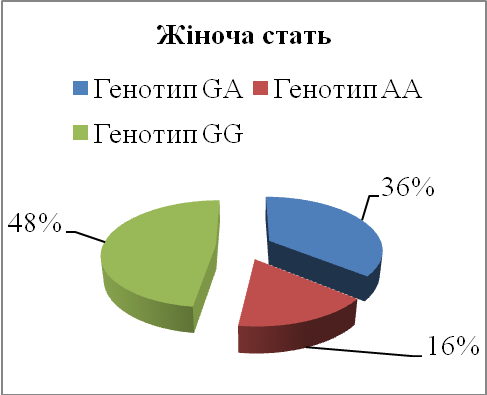
 

Рис. 7.23 Розподіл частоти алелів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у жінок

Рис. 7.24 Розподіл частоти генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у жінок

Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) розподілились наступним чином у чоловіків: 37 хворих мали генотип GA (35,23 %), 52 – генотип GG (49,52) і 16 – генотип АА (15,25 %); у жінок: 42 хворі мали генотип GA (35,9 %), 56 – генотип GG (47,58) і 19 – генотип АА (16,24 %).

Носійство алеля А зустрічалось на 8,57 % і 7,24 % вірогідно рідше у чоловіків і жінок, а алеля G частіше, ніж в контрольній групі (Табл. 7.6). Так само, частіше відзначалось носійство генотипу GG на 12,38 % і 10,72 % у чоловіків і жінок у порівнянні з групою контролю (p<0,05).

Таблиця 7.6

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель А | 69 (32,86 %)\* | 80 (34,19 %)\* | 29 (41,43 %) |
| Алель G | 141 (67,14 %)\* | 154 (65,81 %)\* | 41 (58,57 %) |
| Генотип GA | 37 (35,23 %) | 42 (35,9 %) | 15 (42,86 %) |
| Генотип AA | 16 (15,25 %) | 19 (16,24 %) | 7 (20 %) |
| Генотип GG | 52 (49,52 %)\* | 56 (47,86 %)\* | 13 (37,14 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою, # – вірогідність відмінностей між групами порівняння (p<0,05).

Тобто, за результатами нашого дослідження, на розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння стать не мала впливу.

7.1.7 Гендерні особливості розподілу поліморфізму гена окислених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Результати розподілу поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі представлені на рис. 7.25, 7.26, 7.27, 7.28.

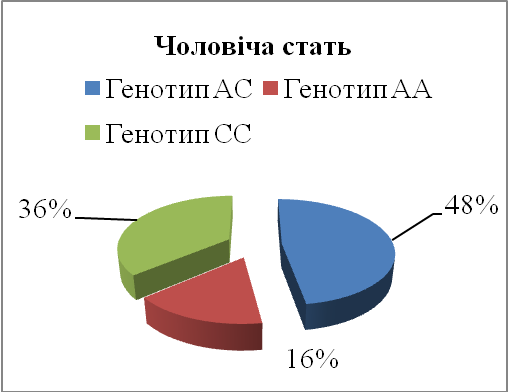


Рис. 7.25 Розподіл частоти алелів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у чоловіків

Рис. 7.26 Розподіл частоти генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у чоловіків

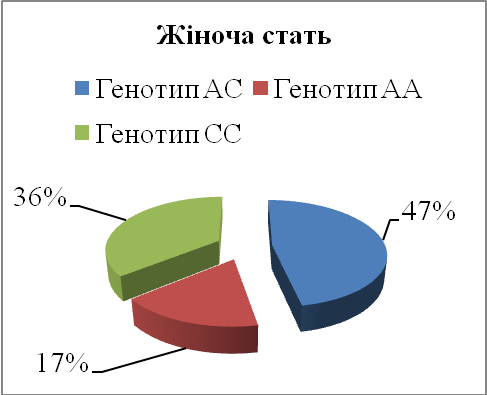
 

Рис. 7.27 Розподіл частоти алелів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у жінок

Рис. 7.28 Розподіл частоти генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у жінок

За результатами нашого дослідження більшість чоловіків – носії алеля С, а саме 126 осіб, що склало 60,0 %. Носіями алеля А були 84 чоловіки (40,0 %). Чоловіча стать мала наступний вплив на розподіл генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С: генотип АС мали 50 осіб (47,62 %), АА – 17 (16,69 %), СС – 83 (36,19 %).

Серед обстежених жінок алель С мали 139 пацієнток (59,40 %), а алель А – 95 (40,60 %). У жінок генотип АС зустрічався в 47,01 % випадків, АА – у 17,09 %, СС – у 35,9 %.

У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля С у порівнянні з контрольною групою на 11,43 % і рідше алеля А (p<0,05) (Табл. 7.7). У жінок також було визначено вірогідне збільшення частоти виявлення алеля С і зменшення – алеля А на 10,83 %, ніж у групі контролю (p<0,05).

Таблиця 7.7

Розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Генетичні маркери | Чоловіки  (n=105) | Жінки  (n=117) | Контрольна група (n=35) |
| Алель А | 84 (40,0 %)\* | 95 (40,60 %)\* | 36 (51,43 %) |
| Алель С | 126 (60,0 %)\* | 8139 (59,40 %)\* | 34 (48,57 %) |
| Генотип AС | 50 (47,62 %) | 55 (47,01 %) | 18 (51,43 %) |
| Генотип AA | 17 (16,19 %)\* | 20 (17,09 %)\* | 9 (25,71 %) |
| Генотип СС | 83 (36,19 %)\* | 42 (35,9 %)\* | 8 (22,86 %) |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою, # – вірогідність відмінностей між групами порівняння (p<0,05).

Генотип СС зустрічався вірогідно частіше у чоловіків і жінок на 13,33 % і 13,04 %, ніж у осіб контрольної групи.

Генотип АА вірогідно рідше зустрічався у чоловіків і жінок на 9,52 % і 8,62 % відповідно у порівнянні з контрольною групою (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі виявлено не було.

Визначено відсутність впливу статі на розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння.

7.2 Гендерні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з урахуванням поліморфізмів досліджуваних генів

Дослідження впливу поліморфізму М235Т гена *АТГ* на ризик розвитку ХСН у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від статі показало, що варіабельність алеля Т (ВР = 2,23, 95% ДІ = [1,18–4,20], χ2=6,2; р<0,05) асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку ХСН у чоловіків, а частота варіабельності алеля M (ВР = 0,57, 95% ДІ = [0,37–0,92], χ2=5,4; р<0,05) проявила себе як протективний фактор лише в осіб жіночої статі.

Алель G (ВР = 1,71, 95% ДІ = [1,09–2,67], χ2=5,6; р<0,05) і генотип GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* (ВР = 2,76, 95% ДІ = [1,07–7,10], χ2=4,6; р<0,05) є факторами несприятливого перебігу ХСН у чоловіків.

Із ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН було пов’язано носійство генотипу АА поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у чоловіків, хворих на ІХС й ожиріння (ВР = 2,04, 95% ДІ = [1,25–3,35], χ2=8,2; р<0,05).

У жінок носійство алеля С поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) асоційовано з прогресуванням ХСН (ВР = 1,72, 95% ДІ = [1,15–2,57], χ2=7,2; р<0,05).

7.3 Оцінка якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з урахуванням поліморфізмів досліджуваних генів

7.3.1 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця в залежності від наявності ожиріння

Оцінку стану хворого з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, проводили за допомогою опитувальника якості життя SF-36, результати якої наведені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.8

Параметри якості життя (SF-36) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Р |
| ФКЗ | ФФ, бали | 24,7±0,36 | 46,3±0,44 | <0,05 |
| РФФ, бали | 23,9±0,52 | 34,7±0,36 | <0,05 |
| ІБ, бали | 45,7±0,65 | 44,8±0,39 | >0,05 |
| ЗСЗ, бали | 38,2±0,49 | 48,9±0,26 | <0,05 |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 41,6±0,43 | 51,2±0,38 | <0,05 |
| СФ, бали | 48,2±0,64 | 57,4±0,44 | <0,05 |
| РЕФ, бали | 32,2±0,43 | 39,8±0,52 | <0,05 |
| ПЗ, бали | 48,1±0,57 | 56,2±0,25 | <0,05 |

Аналіз показав, що сприйняття загального здоров’я хворими було вірогідно не високим і відрізнялось в залежності від наявності ожиріння. У хворих з ІХС й ожирінням якість життя за більшістю доменів була нижча, ніж у групі порівняння. Співставлення груп показало, що найбільший негативний впив ХСН, ІХС й ожиріння надали на ФКЗ, він у середньому знизився на 42,2 бали порівняно з групою хворих лише з ІХС. У той же час ХСН, ІХС й ожиріння мали негативний вплив і на ПКЗ, він знизився в середньому на 34,5 балів. Якщо оцінювати кожен домен окремо, то ми отримаємо такі результати: у хворих з ІХС й ожирінням ФФ знизилося на 21,6 бал; РФФ – на 10,8 балів; ЗСЗ – на 10,7 балів; ЖЗ – на 9,6 балів; СФ – на 9,6 балів; РЕФ – на 7,6 балів; ПЗ – на 8,1 балів (р<0,05); а ІБ, навпаки, мала тенденцію до підвищення (+ 0,9 балів) порівняно з хворими групи співставлення (р>0,05).

Оцінка якості життя також проводилась з використанням MLHFQ (Табл. 7.9). У хворих з ІХС й ожирінням загальна кількість балів за MLHFQ склала 82,35±1,21 балів, що на 48,14 % вище, ніж групи порівняння, де цей показник дорівнював 42,71±0,69 балів (р<0,001).

Таблиця 7.9

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | ІХС + ожиріння, (n=222) | ІХС, (n=115) | Р |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 82,35±1,21 | 42,71±0,69 | <0,001 |
| Фізична сфера, бали | 31,16±0,54 | 19,09±0,48 | <0,001 |
| Емоційна сфера, бали | 15,21±0,42 | 7,97±0,31 | <0,001 |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 211,45±7,16 | 383,59±6,43 | <0,001 |

При зіставленні параметрів якості життя у хворих основної групи та групи порівняння знайдено вірогідне зростання кількості балів, що характеризують фізичну та емоційну сфери за MLHFQ на 38,74 % та 47,60 % відповідно (р<0,001), що відображує зниження якості життя у хворих з ІХС й ожирінням. Підтвердженням тому є менша дистанція, яку спроможні пройти хворі з коморбідною патологією за 6 хвилин (211,45±7,16 м) порівняно з 383,59±6,43 м групи співставлення. У всіх групах сприйняття фізичного компонента здоров'я було істотно нижче, ніж психічного.

Таким чином наше дослідження показало, що опитувальники (MLHFQ, SF-36) можуть цілком успішно використовуватися при оцінці якості життя у хворих з ІХС й ожирінням. Більш того, вони дозволяють дати диференційовану оцінку якості життя в залежності від патології. Проте, потребує подальшого з’ясування вплив різних факторів, у тому числі й генетичних, на параметри якості життя.

7.3.2 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*

Для визначення впливу різних генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння було проведено оцінку параметрів якості життя за допомогою опитувальника якості життя SF-36 (Табл. 7.10).

Таблиця 7.10

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | ТМ, (n=86) | ТТ, (n=64) | ММ, (n=72) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 30,8±0,34 | 18,2±0,21\* | 35,6±0,28# |
| РФФ, бали | 27,4±0,43 | 16,5±0,24\* | 30,2±0,33# |
| ІБ, бали | 44,9±0,67 | 41,3±0,40 | 46,7±0,52 |
| ЗСЗ, бали | 46,1±0,39 | 32,6±0,34\* | 49,3±0,27# |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 51,2±0,33 | 38,4±0,41\* | 54,6±0,19# |
| СФ, бали | 57,8±0,51 | 44,2±0,39\* | 60,9±0,42# |
| РЕФ, бали | 39,6±0,29 | 28,1±0,32\* | 41,3±0,46# |
| ПЗ, бали | 56,4±0,31 | 43,9±0,28\* | 58,2±0,35# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Отримані дані засвідчують, що найгіршою якість життя за більшістю доменів була в підгрупі хворих ІХС й ожирінням з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*. Співставлення підгруп показало, що ФКЗ у середньому знизився на 40,6 і 53,2 бали у хворих з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* порівняно носіями ТМ і ММ генотипів відповідно (p<0,05). Так само ПКЗ був нижче у підгрупі хворих на ІХС й ожиріння з ТТ генотипом на 50,4 і 60,4 бали відповідно, ніж у хворих з ТМ і ММ генотипами поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* (р<0,05). Вірогідних відмінностей за доменами якості життя у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів ТМ і ММ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* встановлено не було (p>0,05). Отже, обстежені пацієнти з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* мали значне порівняно з носіями інших генотипів зниження оцінок за всіма показниками якості життя, особливо відмічалися значні обмеження у виконанні повсякденної діяльності, обумовлені як фізичним, так і психічним станом.

Нами також було проведено визначення впливу різних генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння на параметри якості життя за MLHFQ (Табл. 7.11). У хворих на ІХС й ожирінням з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* загальна кількість балів за MLHFQ склала 91,74±0,57 бал, що на 12,62 % і 15,79 % вище, ніж у підгрупах хворих з ТМ і ММ генотипами, де цей показник дорівнював 80,16±0,63 і 77,25±0,43 балів відповідно (р<0,001).

Таблиця 7.11

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | ТМ, (n=86) | ТТ, (n=64) | ММ, (n=72) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 80,16±0,63 | 91,74±0,57\* | 77,25±0,43# |
| Фізична сфера, бали | 25,22±0,49 | 38,18±0,53\* | 20,34±0,41# |
| Емоційна сфера, бали | 9,32±0,51 | 18,46±0,48\* | 6,15±0,35# |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 346,53±6,28 | 198,36±5,17\* | 359,74±6,45# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Отримані дані так само, як і попередні результати відображують зниження якості життя у хворих з ІХС й ожирінням з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*. Підтвердженням тому є менша дистанція, яку спроможні пройти хворі з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* за 6 хвилин (198,36±5,17 м) порівняно з 346,53±6,28 і 359,74±6,45 м підгруп співставлення (хворі з ТМ і ММ генотипами відповідно).

7.3.3 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена β2- адренорецепторів

У таблиці 7.12 представлено параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*.

Таблиця 7.12

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | СG, (n=72) | GG, (n=77) | СС, (n=73) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 31,6±0,33 | 19,3±0,25\* | 36,4±0,19# |
| РФФ, бали | 17,1±0,27 | 28,4±0,45\* | 15,9±0,28# |
| ІБ, бали | 43,4±0,58 | 42,8±0,37 | 44,6±0,62 |
| ЗСЗ, бали | 41,5±0,24 | 38,9±0,46 | 43,5±0,38 |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 51,2±0,33 | 38,4±0,41\* | 54,6±0,19# |
| СФ, бали | 57,8±0,51 | 44,2±0,39\* | 60,9±0,42# |
| РЕФ, бали | 30,3±0,42 | 40,4±0,28\* | 27,1±0,22# |
| ПЗ, бали | 58,2±0,29 | 44,6±0,31\* | 59,6±0,43# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Аналізуючи кожен домен окремо, ми отримали такі результати: у хворих з ІХС й ожирінням з генотипом GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* ФФ знизилося на 12,3 і 17,1 балів; ЖЗ – на 12,8 і 16,2 балів; СФ – на 13,6 і 16,7 балів; ПЗ – на 13,6 і 15 балів; а РФФ і РЕФ, навпаки, підвищились на 11,3 і 12,5 балів і 10,1 і 13,3 балів відповідно порівняно з хворими з СG і СС генотипами (р<0,05). У залежності від генотипів досліджуваного гена не було встановлено вірогідних відмінностей щодо таких доменів якості життя, як ІБ і ЗСЗ (р>0,05).

Стан параметрів якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* представлено в таблиці 7.13.

Таблиця 7.13

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | СG, (n=72) | GG, (n=77) | СС, (n=73) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 82,41±0,56 | 94,16±0,42\* | 78,23±0,38# |
| Фізична сфера, бали | 24,31±0,38 | 39,22±0,44\* | 21,24±0,50# |
| Емоційна сфера, бали | 10,11±0,43 | 19,24±0,37\* | 6,68±0,42# |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 352,45±7,14 | 201,61±6,48\* | 372,89±6,12# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Загальна кількість балів за MLHFQ була найвищою у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* на 12,48 % і 16,92 % порівняно з пацієнтами з СG і СС генотипами відповідно за рахунок як фізичної сфери, так і емоційної сфери. Найменшу відстань за 6 хвилин проходили хворі з GG генотипом поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* – 201,61±6,48 м, тоді як пацієнти з СG і СС генотипами долали відстань у 352,45±7,14 і 372,89±6,12 м відповідно (р<0,05).

Таким чином, за результатами нашого дослідження якість життя була найгіршою у хворих на ІХС й ожиріння, котрі є носіями генотипу GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*.

7.3.4 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α

Аналіз параметрів якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α показав (Табл. 7.14), що серед параметрів, що характеризують ФКЗ, вірогідно знизилась кількість балів за доменом ФФ у носіїв АА генотипу на 12,2 і 19,4 бали порівняно з носіями генотипів GА і GG (p<0,05).

Таблиця 7.14

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | GА, (n=90) | АА, (n=58) | GG, (n=74) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 30,7±0,24 | 18,5±0,32\* | 37,9±0,28# |
| РФФ, бали | 21,5±0,43 | 22,5±0,37 | 20,1±0,36 |
| ІБ, бали | 44,6±0,71 | 43,9±0,42 | 44,2±0,57 |
| ЗСЗ, бали | 42,1±0,34 | 40,8±0,52 | 41,9±0,46 |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 53,6±0,38 | 39,9±0,54\* | 56,7±0,35# |
| СФ, бали | 56,4±0,39 | 43,6±0,42\* | 59,8±0,35# |
| РЕФ, бали | 31,7±0,26 | 42,8±0,33\* | 28,9±0,41# |
| ПЗ, бали | 55,3±0,36 | 43,8±0,28\* | 58,2±0,39# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Щодо інших доменів ФКЗ (РФФ, ІБ, ЗСЗ), то вірогідних відмінностей в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05).

Серед параметрів якості життя, що відповідають за ПКЗ, відзначалось зниження кількості балів за доменами ЖЗ, СФ і ПЗ, а також збільшення за доменом РЕФ у носіїв АА генотипу порівняно з носіями генотипів GА і GG (p<0,05).

Із таблиці 7.15 видно, що загальна кількість балів за MLHFQ була вищою у хворих на ІХС й ожиріння з АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α на 11,78 і 10,16 балів порівняно з пацієнтами з GА і GG генотипами відповідно (p<0,05).

Таблиця 7.15

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | GА, (n=90) | АА, (n=58) | GG, (n=74) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 78,31±0,62 | 90,09±0,51\* | 79,93±0,41# |
| Фізична сфера, бали | 21,98±0,41 | 37,85±0,37\* | 20,16±0,49# |
| Емоційна сфера, бали | 12,16±0,35 | 22,51±0,42\* | 10,38±0,29# |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 321,46±6,18 | 211,13±6,37\* | 335,19±6,43# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Фізична сфера характеризувалась більшою кількістю балів у хворих на ІХС й ожиріння з АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α, ніж у носіїв GА і GG генотипів (37,85±0,37 балів проти 21,98±0,41 і 20,16±0,49 балів відповідно). Такий самий розподіл балів спостерігався і в емоційній сфері: найвищу кількість балів мали носії АА генотипу – 22,51±0,42 бали, менше на 10,35 і 12,13 балів набрали носії GА і GG генотипів відповідно (p<0,05).

Хворі з АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α за 6 хвилин спроможні пройти меншу дистанцію (211,13±6,37 м) порівняно з 321,46±6,18 і 335,19±6,43 м підгруп співставлення (хворі з GА і GG генотипами відповідно).

Отже, якість життя була нижчою у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфного локусу G-308A гена ФНП–α переважно за рахунок психічного компоненту здоров’я.

7.3.5 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6

У залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння було проведено оцінку параметрів якості життя за допомогою опитувальника якості життя SF-36 (Табл. 7.16).

Таблиця 7.16

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | СG, (n=67) | GG, (n=131) | СС, (n=24) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 31,2±0,41 | 19,6±0,38\* | 33,5±0,41# |
| РФФ, бали | 26,9±0,39 | 17,8±0,33\* | 28,6±0,45# |
| ІБ, бали | 43,5±0,54 | 42,1±0,37 | 44,5±0,44 |
| ЗСЗ, бали | 44,3±0,41 | 33,8±0,39\* | 47,5±0,48# |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 49,6±0,37 | 37,2±0,29\* | 52,8±0,23# |
| СФ, бали | 56,2±0,47 | 45,9±0,34\* | 58,4±0,35# |
| РЕФ, бали | 38,7±0,33 | 26,9±0,42\* | 40,7±0,36# |
| ПЗ, бали | 53,8±0,45 | 42,3±0,36\* | 55,7±0,44# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Найгіршою якість життя за більшістю доменів була в підгрупі хворих ІХС й ожирінням з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6. Співставлення підгруп показало, що ФКЗ у середньому знизився на 32,6 і 40,8 балів у хворих з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* порівняно з носіями СG і СС генотипів відповідно (p<0,05). Так само ПКЗ був нижче у підгрупі хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом на 46 і 55,3 бали відповідно, ніж у хворих з СG і СС генотипами поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (р<0,05).

Вірогідних відмінностей за доменами якості життя у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів СG і СС поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* встановлено не було (p>0,05). Тобто, пацієнти з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* мали значне порівняно з носіями інших генотипів зниження оцінок за всіма показниками якості життя, обумовлені як фізичним, так і психічним станом.

Нами також було проведено визначення впливу різних генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння на параметри якості життя за MLHFQ (Табл. 7.17).

Таблиця 7.17

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | СG, (n=67) | GG, (n=131) | СС, (n=24) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 81,29±0,57 | 93,72±0,48\* | 78,35±0,41# |
| Фізична сфера, бали | 26,18±0,43 | 39,11±0,51\* | 22,49±0,43# |
| Емоційна сфера, бали | 10,29±0,36 | 19,28±0,41\* | 11,02±0,42# |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 339,46±7,11 | 187,28±6,24\* | 368,33±6,97# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

У хворих на ІХС й ожирінням з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* загальна кількість балів за MLHFQ склала 93,72±0,48 бали, що на 13,26 % і 16,40 % вище, ніж у підгрупах хворих з СG і СС генотипами, де цей показник дорівнював 81,29±0,57 і 78,35±0,41 балів відповідно (р<0,001).

Одержані результати відображують зниження якості життя у хворих з ІХС й ожирінням з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6. Підтвердженням тому є менша дистанція, яку спроможні пройти хворі з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* за 6 хвилин (187,28±6,24 м) порівняно з 339,46±7,11 і 368,33±6,97 м підгруп співставлення (хворі з СG і СС генотипами відповідно).

7.3.6 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*

Оцінка параметрів якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* представлена в таблиці 7.18.

Таблиця 7.18

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | GА, (n=91) | GG, (n=109) | АА, (n=22) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 37,6±0,18 | 22,2±0,35\* | 38,9±0,36# |
| РФФ, бали | 28,9±0,43 | 39,1±0,28\* | 21,2±0,33# |
| ІБ, бали | 42,1±0,45 | 42,8±0,36 | 40,2±0,34 |
| ЗСЗ, бали | 45,6±0,38 | 34,1±0,29\* | 46,7±0,43# |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 47,1±0,43 | 36,5±0,38\* | 50,2±0,47# |
| СФ, бали | 53,8±0,36 | 42,1±0,44\* | 54,8±0,49# |
| РЕФ, бали | 38,4±0,42 | 39,6±0,32 | 37,5±0,41 |
| ПЗ, бали | 54,7±0,35 | 41,8±0,46\* | 56,2±0,34# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

У ході дослідження встановлено, що у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* якість життя погіршується за рахунок ФКЗ і ПКЗ, що асоційовано зі зменшенням балів за такими доменами: ФФ (22,2±0,35 бали проти 37,6±0,18 і 38,9±0,36 балів), ЗСЗ (34,1±0,29 бали проти 45,6±0,38 і 46,7±0,43 балів), ЖЗ (36,5±0,38 балів проти 47,1±0,43 і 50,2±0,47 балів), СФ (42,1±0,44 бали проти 53,8±0,36 і 54,8±0,49 балів), ПЗ (41,8±0,46 бал проти 54,7±0,35 і 56,2±0,34 балів) та збільшенням балів за РФФ доменом (39,1±0,28 балів проти 28,9±0,43 і 21,2±0,33 бали) проти хворих з GА і АА генотипами (p<0,05). Щодо доменів ІБ і РЕФ, то відзначено лише тенденцію до збільшення кількості балів у підгрупі хворих з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* порівняно з пацієнтами з GА і АА генотипами, проте вірогідних відмінностей встановлено не було (p>0,05).

Визначення впливу різних генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у хворих на ІХС й ожиріння на параметри якості життя за MLHFQ представлено в таблиці 7.19.

Таблиця 7.19

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | GА, (n=91) | GG, (n=109) | АА, (n=22) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 83,16±0,49 | 95,27±0,36\* | 76,45±0,48# |
| Фізична сфера, бали | 28,31±0,36 | 39,99±0,43\* | 24,32±0,41# |
| Емоційна сфера, бали | 11,18±0,39 | 23,32±0,44\* | 10,62±0,37# |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 321,87±7,28 | 173,14±6,59\* | 345,29±6,13# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Загальна кількість балів за MLHFQ у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* становить 95,27±0,36 балів, що більше, ніж у пацієнтів з GА і АА генотипами на 12,11 і 18,82 балів відповідно, де значення цього параметра склали 83,16±0,49 і 76,45±0,48 балів (p<0,05).

Відзначено вищі бали у фізичній сфері у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* (39,99±0,43 балів проти 28,31±0,36 і 24,32±0,41 балів) й емоційній сфері (23,32±0,44 балів проти 11,18±0,39 і 10,62±0,37 балів); меншу дистанцію, яку спроможні пройти хворі за 6 хвилин (173,14±6,59 м проти 321,87±7,28 і 345,29±6,13 м) проти пацієнтів з GА і АА генотипами (p<0,05).

Тобто, у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* відзначено зниження якості життя за рахунок фізичного і емоційного компонентів, що свідчить про підвищену стомлюваність пацієнтів на тлі ожиріння, відчуття знесиленості та відображає дисонанс у когнітивній сфері, що може відбиватись на комплайєнтності.

7.3.7 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)

Аналіз параметрів якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) показав (Табл. 7.20), що серед параметрів, що характеризують ФКЗ, вірогідно знизилась кількість балів лише за доменом ФФ у носіїв GG генотипу на 12,5 і 14,2 бали порівняно з носіями генотипів GА і АА (p<0,05).

Щодо інших доменів ФКЗ (РФФ, ІБ, ЗСЗ) і ПКЗ (ЖЗ, СФ, РЕФ, ПЗ), то вірогідних відмінностей в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05).

Таблиця 7.20

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | GА, (n=81) | GG, (n=108) | АА, (n=33) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 34,8±0,43 | 22,3±0,35\* | 36,5±0,42# |
| РФФ, бали | 22,3±0,41 | 22,1±0,37 | 20,9±0,18 |
| ІБ, бали | 43,2±0,33 | 42,7±0,41 | 44,1±0,42 |
| ЗСЗ, бали | 41,2±0,35 | 40,2±0,44 | 42,3±0,38 |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 45,2±0,39 | 43,8±0,29 | 46,1±0,49 |
| СФ, бали | 44,3±0,36 | 42,1±0,38 | 44,9±0,51 |
| РЕФ, бали | 38,6±0,41 | 41,3±0,47 | 38,9±0,56 |
| ПЗ, бали | 52,3±0,44 | 49,8±0,52 | 50,6±0,49 |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

З таблиці 7.21 видно, що загальна кількість балів за MLHFQ була вищою у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) на 13,51 і 12,52 балів порівняно з пацієнтами з GА і АА генотипами відповідно (p<0,05). Фізична сфера характеризувалась більшою кількістю балів у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), ніж у носіїв G/А і АА генотипів (39,72±0,38 балів проти 26,47±0,43 і 27,25±0,50 балів відповідно). Такий самий розподіл балів спостерігався і в емоційній сфері: найвищу кількість балів мали носії GG генотипу – 29,16±0,45 балів, менше на 10,83 і 10,15 балів набрали носії GА і АА генотипів відповідно (p<0,05).

Хворі з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) за 6 хвилин спроможні пройти меншу дистанцію (209,84±6,47 м) порівняно з 316,35±6,31 і 321,08±6,58 м підгруп співставлення (хворі з GА і АА генотипами відповідно).

Таблиця 7.21

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | GА, (n=81) | GG, (n=108) | АА, (n=33) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 77,64±0,53 | 91,15±0,48\* | 78,63±0,52# |
| Фізична сфера, бали | 26,47±0,43 | 39,72±0,38\* | 27,25±0,50# |
| Емоційна сфера, бали | 18,33±0,38 | 29,16±0,45\* | 19,01±0,41# |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 316,35±6,31 | 209,84±6,47\* | 321,08±6,58# |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Отже, якість життя була нижчою у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), що, певно, обумовлено наявністю ожиріння у обстежених, оскільки раніше у ході дослідження вже було доведено, що даний генотип асоційовано з розвитком та прогресуванням ожиріння у хворих на ІХС.

7.3.8 Параметри якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С)

У таблиці 7.22 представлено параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С).

Аналізуючи параметри якості життя за SF-36 у залежності від генотипів досліджуваного гена не було встановлено вірогідних відмінностей щодо жодних доменів у хворих на ІХС й ожиріння (р>0,05).

Таблиця 7.22

Параметри якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | АС, (n=107) | СС, (n=79) | АА, (n=36) |
| ФКЗ | ФФ, бали | 25,7±0,41 | 27,6±0,37 | 26,2±0,43 |
| РФФ, бали | 22,1±0,34 | 24,6±0,41 | 23,7±0,38 |
| ІБ, бали | 42,3±0,48 | 42,1±0,27 | 43,2±0,54 |
| ЗСЗ, бали | 40,8±0,33 | 39,6±0,42 | 41,8±0,29 |
| ПКЗ | ЖЗ, бали | 46,4±0,31 | 44,8±0,45 | 47,2±0,44 |
| СФ, бали | 52,6±0,48 | 51,8±0,49 | 53,9±0,43 |
| РЕФ, бали | 35,6±0,38 | 36,1±0,43 | 37,4±0,38 |
| ПЗ, бали | 53,7±0,35 | 54,2±0,48 | 55,1±0,29 |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Стан параметрів якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) представлено в таблиці 7.23.

Таблиця 7.23

Параметри якості життя (MLHFQ) у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена *OLR1* (А/С) (М±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри якості життя | | АС, (n=107) | СС, (n=79) | АА, (n=36) |
| MLHFQ | Загальна кількість балів | 87,17±0,43 | 88,24±0,35 | 88,13±0,42 |
| Фізична сфера, бали | 32,28±0,34 | 34,41±0,46 | 33,94±0,47 |
| Емоційна сфера, бали | 16,71±0,49 | 18,28±0,39 | 15,44±0,36 |
| Тест 6-хвилинної ходьби, м | | 227,35±6,23 | 232,18±6,32 | 232,99±6,48 |

Примітка: \* – вірогідність відмінностей між 1 та 2 підгрупами (p<0,05); # – вірогідність відмінностей між 2 та 3 підгрупами (p<0,05).

Так само не було знайдено відмінностей у залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* у хворих на ІХС й ожиріння за параметрами якості життя (MLHFQ) (р>0,05).

Таким чином, встановлено, що якість життя у хворих на ІХС й ожиріння не залежала від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С), що можна пояснити невілюванням внеску різних генотипів в патогенез ХСН й ожиріння за попередніми результатами.

РОЗДІЛ 8

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ІНДИВІДУАЛІЗОВАНІ ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ПРОГНОЗУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

8.1 Модель індивідуалізованого прогнозування виживаності хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння

Орієнтовна оцінка прогнозу виживаності хворого з ХСН актуальна з двох причин. По-перше, це необхідно для визначення індивідуальної тактики диспансеризації (інтенсивності спостереження) пацієнтів, що сприяє поліпшенню якості їх життя та зменшення потреби в повторній госпіталізації. По-друге, це допомагає визначити показання для застосування сучасних немедикаментозних / хірургічних методів лікування (ресинхронізуюча електрокардіостимуляція шлуночків, трансплантація серця) [305].

Раніше подібний підхід використовували для прогнозування 5-тирічної виживаності хворих з клінічно маніфестованою ХСН [306]. За результатами цього дослідження показано, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є значення КСО, ФВ ЛШ, рівень систолічного та діастолічного АТ, наявність мітральної регургітації, гемодинамічний варіант СН, наявність патологічного зубця Q на ЕКГ, наявність AV-блокади, рівень натрію та білірубіну сироватки крові, кількість лімфоцитів та фібриногену в крові.

Аналіз генетичних факторів, що мають вплив на виживаність хворого ХСН, є актуальним напрямком дослідження, оскільки це дозволить вирішити вищенаведені задачі. Поєднання найбільш значущих предикторів виживаності хворих з ХСН у математичній моделі, що дозволять здійснювати індивідуалізоване прогнозування перебігу даного клінічного синдрому, є найбільш оптимальним підходом сучасної медицини.

Враховуючи той факт, що хворі в загальній групі мали неоднакову кількість вивчених генетичних поліморфізмів, як основний алгоритм прогнозування використовувався інформаційний метод прогностичної оцінки подій. Це визначається тим, що за допомогою метода Байєса можна прогнозувати наслідок хвороби у будь – якого хворого, так як він не потребує повного переліку показників [307].

Перший етап створення моделі індивідуального прогнозування полягав в обчисленні інформативної цінності всіх аналізованих поліморфізмів за формулою для кількості інформації. У рамках сформованої бази даних в системі ACCESS була створена програма для оптимального вибору поліморфних варіантів генів, виявлення їх інформативної цінності, а також отримання частотної оцінки вірогідності, зустрічальності у відповідних групах досліджуваних.

Усі поліморфізми генів, що вивчались у рамках нашого дослідження, мали два геотипи поліфорфного локусу гена. У результаті аналізу проведених розрахунків серед досліджуваних поліморфізмів були відібрані 7, інформативність яких перевищувала 25 × 10-3 біт, що підтверджується вірогідністю розбіжностей за критерієм Ст’юдента. Дані показники й їхня інформативність подані в таблиці 8.1. Показники розташовані по мірі зменшення інформативності.

Аналіз генетичних показників показав, що максимальну інформативність мали наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Як видно з таблиці 8.1, високоінформативні генетичні показники в основному співпадали з показниками, які при аналізі кумулятивних кривих виживання за методом Kaplan-Meier демонстрували статистичну вірогідність між досліджуваними групами.

Таблиця 8.1

Інформативність генетичних показників при прогнозуванні виживання хворих з ХСН

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Інформативність  (10-3 біт) |
| Генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ* | 243,67 |
| Генотип АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* | 181,29 |
| Генотип GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* | 137,92 |
| Генотип GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* | 116,03 |
| Генотип СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* | 79,25 |
| Генотип GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* | 34,16 |
| Генотип GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину | 28,57 |

На підставі вивчення інформативності показників був розроблений комп’ютерний варіант індивідуального прогнозування виживання та летального кінця хворих. Комп’ютерний варіант прогнозування проведено на персональному комп’ютері з використанням програм, в основі яких лежить формула Байєса :

М

*PS(Bj) = (P(Bj)ˣPBj(S))/(Σ P(Bj)ˣPBj(S)),* (8.1)

j=1

де P(Bj) – апріорна вірогідність реалізації прогноза Bj;

PBj(S) – вірогідність наявності симптомокомплекса S при розвитку хвороби у відповідності з гіпотезою Bj.

При цьому априорні вірогідності виживання та смерті прийняті рівними.Для індивідуального прогнозування на персональному комп’ютері включалися наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

У результаті здійснення прогнозування на ЕОМ для 337 хворих з ХСН було отримано 78,4 % вірних відповідей, 21,6 % невірних. У цілому, у процесі проведення даного дослідження чутливість прогнозу летального кінця склала 84,6 %, специфічність – 77,1 %, відсоток вірних прогнозів – 78,4 %, передбачувальна цінність прогнозу летального кінця – 79,3 %.

Була проведена перевірка моделі прогнозування на контингенті перевіряючої групи (35 осіб), яка не війшла в дане дослідження. У процесі перевірки було отримано 77,7 % вірних відповідей, 22,3 % невірних. У цілому, у процесі проведення даного дослідження чутливість прогнозу летального кінця склала 77 %, специфічність – 73 %, відсоток вірних прогнозів – 77,2 %, передбачувальна цінність прогнозу летального кінця – 73,6 %. Отримані дані свідчать про незначне зниження якості прогнозування системи, що дозволяє зробити заключення про можливість використання цієї системи прогнозування.

8.2 Визначення вірогідності несприятливого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння

Імовірність події (летальності та досягнення комбінованої кінцевої точки) пацієнтами протягом одного року після включення в дослідження розраховувалася в залежності від значень змінних, отриманих в процесі бінарного логістичного регресійного аналізу.

Для того щоб обрати показники, які в комплексі значимо впливали на результат, при побудові рівняння логістичної регресії був використаний метод послідовного включення параметрів. Достовірність отриманої моделі – р=0,00001, кількість збігів розрахункових наслідків із групою спостереження – 93,1%.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події. Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):



де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; у – стандартне рівняння лінійної регресії: у= x1\*k1\*+ x2\*k2+ … + xn\*kn+с, де у – величина залежної змінної, xi – значення незалежних змінних, ki – коефіцієнти при незалежних змінних, с – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 6 змінних: концентрації інсуліну, ІМТ, КСО, ФВ, генів *АТГ* і *ФНП–α*.

Наявність серцево-судинних ускладнень кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень з чутливістю 91,38% і специфічністю 84,21%. Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того більше або менше його значення ніж точка поділу (cut-off value) – величина при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на плоскості чутливість – специфічність. Площа під такою кривою – є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

Характеристичні ROC криві для досліджуваних показників і їх статистичні оцінки наведені на наступних графіках (рис. 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6).

Концентрація інсуліну

0

20

40

60

80

100

0

20

40

60

80

100

100-Specificity

Sensitivity

Sensitivity: 63,6

Specificity: 97,2

Criterion : >20,9929

Рис. 8.1 Чутливість та специфічність концентрації інсуліну в прогнозі ускладненого перебігу ХСН

Як видно з рис. 8.1 у якості предикторного значення за даними аналізу ROC кривої було отримано значення концентрації інсуліну > 19,76 мкОД /мл, що з чутливістю – 63,6% і максимальною специфічністю 97,2% дозволяє прогнозувати ускладнений перебіг ХСН.

ІМТ

0

20

40

60

80

100

0

20

40

60

80

100

100-Specificity

Sensitivity

Sensitivity: 69,7

Specificity: 93,1

Criterion : >11,37

Рис. 8.2 Чутливість та специфічність ІМТ у прогнозі ускладненого перебігу ХСН

За даними ROC-кривої (Рис. 8.2) ІМТ виявив предикторні властивості щодо ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння при збільшення його значення > 27,6 кг/м2, що обумовлює можливість його використання як маркера несприятливого перебігу з урахуванням високої чутливості (69,7%) і специфічності (93,1%).

КСО

0

40

80

100

80

60

40

20

0

100-Specificity

Sensitivity

Sensitivity: 69,7

Specificity: 75,0

Criterion : >16

Рис. 8.3 Чутливість та специфічність КСО у прогнозі ускладненого перебігу ХСН

За умов значення КСО>186 мл чутливість цього показника у прогнозуванні ускладненого перебігу ХСН склала 69,7 %, а специфічність – 75 % (Рис. 8.3).

ФВ

0

20

40

60

80

100

0

20

40

60

80

100

100-Specificity

Sensitivity

Sensitivity: 57,6

Specificity: 84,7

Criterion : <=54

Рис. 8.4 Чутливість та специфічність ФВ у прогнозі ускладненого перебігу ХСН

Тоді як, ФВ при значенні меншому за 33 % виявила предикторні властивості з чутливістю 57,6 % і специфічністю 84.7 % (Рис. 8.4).

Поліморфізм гена *АТГ*

0

40

80

100

80

60

40

20

0

Specificity

Sensitivity: 84,8

Specificity: 47,2

Criterion : <=4,34

Sensitivity

Рис. 8.5 Чутливість та специфічність гена *АТГ* у прогнозі ускладненого перебігу ХСН

Поліморфізм гена *ФНП–α*

0

20

40

60

80

100

0

20

40

60

80

100

100-Specificity

Sensitivity

Sensitivity: 93,9

Specificity: 76,4

Criterion : >4,01

Рис. 8.6 Чутливість та специфічність гена *ФНП–α* у прогнозі ускладненого перебігу ХСН

Щодо генів *АТГ* і *ФНП–α* у прогнозі ускладненого перебігу ХСН, їх предикторні властивості визначались за умов генотипів ТТ поліморфного локусу М235Т гена АTГ і АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* з чутливістю 84,8% і специфічністю 47,2 % у першому випадку та чутливістю 93,9% і специфічністю 76,4 % – у другому (Рис. 8.5, 8.6).

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу ХСН визначався за наступною формулою:

ризик серцево-судинних ускладнень = 1/(1+Exp(–Y)),

де Y = інсулін × 2,18 + ІМТ × 3,04 + КСО × 2,97 + ФВ × 1,64 + генотип ТТполіморфного локусу М235Т гена *АTГ* × 1,23 – генотип АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* × 2,18 – 2,88.

Змінні, що входять у рівняння кодували як 1 за наступних умов: інсулін>19,76 мкОД/мл; ІМТ>27,6 кг/м2; КСО>186 мл; ФВ<33%; генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ* і генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*.

Якщо умови не виконувалися, змінні кодували нульовим значенням. При використанні кодованих змінних результат прогнозу покращився. Чутливість склала 93%, специфічність також 91%. Сумарно помилковий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень склав лише 8%. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння мали концентрації інсуліну, ІМТ, КСО, ФВ, гени *АТГ* і *ФНП–α*, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами серцево-судинного ризику [308, 309].

В якості приклада можна привести хворого Л., 1954 року народження. Хворий Л. знаходився на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківська міська клінічна лікарня №27 з 22.12.2015р. по 31.12.2015р. з діагнозом: Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступеня, ризик дуже високий. ІХС: Стабільна стенокардія II ф.к. Постінфарктний (2012) кардіосклероз. Стенозуючий коронаросклероз (КВГ від 24.12.13р.). Аортокоронарне 1, мамакоронарне 1 шунтування 30.12.13г. СН II А ст. з систолічною дисфункцією II ф.кл. Гіперліпідемія. Цукровий діабет 2 типу, легка форма. Ожиріння 2 стадії. Діагноз базувався на сукупності анамнестичних, суб'єктивних, об'єктивних та лабораторно-інструментальних даних. Хворий надійшов у стаціонар зі скаргами на головний біль в потиличній ділянці, головокружіння, серцебиття, болі в серці пекучого характеру з ірадіацією в ліве плече, що виникають при ходьбі до 600 м, зникають у спокою, загальну слабкість. Із анамнезу відомо, що підвищення цифр АТ триває протягом 10 років з максимальними значеннями АТ=200/120 мм рт. ст.; регулярно приймає антигіпертензивні засоби (раміприл у добовій дозі 5 мг, карведілол у добовій дозі 25 мг, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг); щорічно проходить курси стаціонарного лікування. Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Температура 36,7°С. ІМТ = 36,8 кг/м2. При свідомості. Положення активне. Шкіра обличчя гіперемована, висипки немає. Слизові оболонки звичайного забарвлення. Лімфатичні вузли не збільшені, безболісні, шкіра над ними не змінена. Щитоподібна залоза не збільшена. Дихання через ніс вільне. Грудна клітина без патологічних змін, під час дихання симетрична. Частота дихальних рухів 15 за 1 хв. Перкуторно над легенями легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання, хрипів немає. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тона на аорті. АТdex=АТsin=170/100 мм рт. ст. Пульс достатнього наповнення та напруження 98 за 1 хв. Язик чистий. Живіт м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Дефекація та сечовипускання не порушені. Дані додаткових методів дослідження: клінічний аналіз крові: еритроцити 4,0×1012/л; гемоглобін – 134 г/л; кольоровий показник – 0,87; лейкоцити – 7,2×109/л; еозинофіли – 4%; паличкоядерні – 2%; сегментоядерні – 68%; лімфоцити – 21%; моноцити – 5%; ШОЕ – 7 мм/год. Клінічний аналіз сечі: кількість – 220 мл, колір – жовтий, реакція – слабо-кисла, питомна вага – 1016 г/л; білок – немає; цукор – немає , лейкоцити – 2 – 3 в полі зору, слиз – небагато. Цукор крові: 4,7 ммоль/л. Глікозильований гемоглобін: 9,5. Ліпідний профіль: ЗХС – 6,28 ммоль/л; ХС ЛПВЩ – 1,23 ммоль/л; ТГ – 2,25 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 4,04 ммоль/л; ХС ЛПДНЩ – 1,01 ммоль/л; КА – 4,1. ЕКГ Висновок: синусова тахікардія. Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Порушення процесів реполяризації в передньо-боковій стінці. Вогнищеві порушення внутрішньошлуночкової провідності. ЕХО–КГ: КДР – 6,3 см, КДО – 112 см3, КСР – 4,8 см, КСО – 211 см3, аорта – 3,9 см, ЛП – 5,2 см, ТМШП – 1,3 см, ФВ – 43%. Інсулін: 23,4 мкОД/мл. У хворого було визначено наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, GА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, СG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, АА поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. ШОКС 8 балів. Проводилося лікування: раміприл 5 мг вранці, коріол 25 мг вранці та ввечері, індапамід 2,5 мг вранці, аторвастатин 20 мг ввечері, ацетилсаліцилова кислота 75 мг ввечері, клопідогрель 75 мг в обід, кверцитін 50 мг + 50 мл фізіологічного розчину 0,9% в/в крапельно №10.

Відповідно до даних, отриманими в результаті обстеження, було отримано наступний набір числових значень, що відображають ставлення ймовірностей розвитку кардіальних ускладнень у пацієнта: інсулін = 23,4 мкОД/мл; ІМТ = 36,8 кг/м2; КСО = 211 мл; ФВ = 43%; генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ* і генотипу GА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*.

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу ХСН визначався за наступною формулою:

ризик серцево-судинних ускладнень = 1/(1+Exp(–Y)),

де Y = 23,4 × 2,18 + 36,8 × 3,04 + 211 × 2,97 + 43 × 1,64 + 1 × 1,23 – 0 × 2,18 – 2,88 = 858,424.

р = 1/(1+Exp(–Y)) = 1/(1 + 0,2718) = 0,786.

Для цього пацієнта ймовірність досягти летального серцево-судинного ускладнення ХСН дорівнює 78,6%.

РОЗДІЛ 9

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗІНОГЕНУ, β2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ, ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ – α, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ, ЛЕПТИНУ Й РЕЦЕПТОРУ-1 ОКИСНЕНОГО ЛІПОПРОТЕЇНУ НИЗЬКОЇ ЩІЛЬНОСТІ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

9.1 Порівняльний аналіз впливу несприятливих генотипів досліджуваних генів на ефективність використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння

Наступним етапом нашого дослідження стало проведення оцінки ефективності лікування ХСН у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від несприятливих генотипів досліджуваних генів.

Так, раніше у ході дослідження вже встановлено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Тому було вирішено оцінити ефективність використання стандартної терапії з урахуванням генетичних поліморфізмів.

У процесі дослідження встановлено, що серед 222 пацієнтів з ІХС й ожирінням 72 хворих мали генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, 77 – GG генотип поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, 58 – АА генотип поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, 131 – GG генотип поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, 109 – GG генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, 79 – СС генотип поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* і 108 – GG генотип поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Поєднання всіх несприятливих генотипів спостерігалось у 42 хворих з ІХС й ожирінням.

Згідно рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [4], медикаментозне лікування повинно включати іАПФ, β-адреноблокатори, АМР, БРА ІІ, інгібітор If-каналів у синусовому вузлі, діуретики, антитромбоцитарні засоби, статини, дигоксин і пероральні антикоагулянти за показаннями.

Нами проведено порівняльний аналіз ефективності різних модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: іАПФ (еналаприл, лізіноприл), β-адреноблокаторів (карведілол, небівалол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон).

Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60 – 100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом в дозі 25 – 100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25 – 100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопідогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20 – 40 мг на добу. За наявності показань 8 (19,05 %) пацієнтів отримували ізосорбіду динітрат у дозі 20 – 80 мг на добу, 3 (7,14 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125 – 0,25 мг на добу та 2 (4,76 %) пацієнти – аміодарон у дозі 200 – 300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів з несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ІХС й ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7 – 8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β-адреноблокаторів. Дозу β-адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Карведілол: початкова доза становила 3,125 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 3,125 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг. Небівалол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β-адреноблокаторів вважали відсутність таких проявів: зниження САТ нижче 90 мм рт. ст., ЧСС менше 55 на хв, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопное. За необхідності у хворих з тяжкою ХСН титрування β-адреноблокаторів проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Вплив на досліджені показники стандартної терапії у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів представлено в таблиці 9.1.

Таблиця 9.1

Вплив на досліджені показники стандартної терапії у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів (М±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування,  (n=42) | Після лікування, (n=42) | |
| 1 підгрупа, (n=22) | 2 підгрупа, (n=20) |
| САТ, мм рт. ст. | 161,4±3,2 | 129,3±2,1\* | 126,6±2,7# |
| ДАТ, мм рт. ст. | 97,9±2,4 | 81,3±1,9\* | 78,4±2,2# |
| ЧСС, уд. за 1 хв. | 89,6±2,8 | 69,4±1,8\* | 69,9±1,7# |
| Інсулін, мкОД/мл | 10,5±0,8 | 9,1±0,9 | 9,0±0,8 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,43±0,07 | 4,39±0,05 | 4,33±0,06 |

Продовження таблиці 9.1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НОМА, од. | 2,4±0,48 | 2,39±0,42 | 2,41±0,38 |
| HbA1с,% | 5,12±0,51 | 5,08±0,45 | 5,11±0,49 |
| ОТ, см | 113,71±1,68 | 111,66±1,67 | 112,34±1,72 |
| ОС, см | 114,52±1,86 | 113,99±1,76 | 113,29±1,82 |
| ОТ/ОС | 0,99±0,002 | 0,98±0,005 | 0,99±0,002 |
| ІМТ, кг/м2 | 38,56±0,46 | 37,92±0,55 | 38,01±0,42 |
| ОШ, см | 58,41±0,78 | 57,93±0,67 | 57,69±0,71 |
| ЗХС, ммоль/л | 5,59±0,22 | 5,37±0,20 | 5,33±0,28 |
| ТГ, ммоль/л | 2,12±0,18 | 1,49±0,20\* | 1,51±0,19# |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,01±0,03 | 1,64±0,03\* | 1,69±0,02# |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,78±0,24 | 3,15±0,21\* | 3,13±0,22# |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,86±0,04 | 1,09±0,06\* | 1,08±0,05# |
| КА | 4,67±0,18 | 3,41±0,12\* | 3,39±0,19# |
| КДО, мл | 180,37±30,6 | 157,43±29,4\* | 158,21±30,5# |
| КСО, мл | 88,8±9,4 | 73,7±10,1\* | 73,5±10,2# |
| КДР, см | 5,38±0,43 | 4,69±0,42\* | 4,65±0,39# |
| КСР, см | 3,98±0,41 | 3,72±0,39\* | 3,69±0,43# |
| Аорта, см | 3,44±0,24 | 3,39±0,26 | 3,41±0,27 |
| ЛП, см | 3,92±0,18 | 3,88±0,22 | 3,87±0,20 |
| ПП, см | 3,87±0,19 | 3,83±0,17 | 3,88±0,18 |
| ТЗСЛШ, см | 1,30±0,09 | 1,29±0,08 | 1,28±0,10 |
| ТМШП, см | 1,30±0,08 | 1,29±0,09 | 1,28±0,08 |
| ВТС, см | 0,53±0,07 | 0,52±0,08 | 0,52±0,09 |
| ФВ, % | 41,27±7,4 | 48,13±8,1\* | 49,36±8,3# |

Продовження таблиці 9.1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ММЛШ, г | 268,3±43,5 | 239,1±46,4\* | 238,8±44,2# |
| Е, мм/с | 63,89±2,2 | 71,67±2,3\* | 72,48±2,4# |
| А, мм/с | 72,41±1,9 | 65,321±1,8\* | 64,97±1,9# |
| IVRT, мс | 104,9±2,2 | 101,4±2,4 | 101,3±2,3 |
| DT, мс | 231,4±6,2 | 226,7±7,1 | 225,3±6,9 |
| Е/А, од. | 0,88±0,02 | 1,09±0,02\* | 1,12±0,05# |

*Примітка:* \* – між до лікування та після лікування в 1 підгрупі р<0,05, # – між до лікування та після лікування в 2 підгрупі р<0,05; ° – між 1 та 2 підгрупами після лікування р<0,05.

Під впливом стандартної терапії спостерігалося достовірне зниження рівнів САТ, ДАТ та ЧСС в обох підгрупах. Як видно з таблиці 9.1, у середньому в підгрупах офісний САТ знизився з 161,4±3,2 мм рт. ст. до 129,3±2,1 мм рт. ст. (р<0,05) у 1 підгрупі та до 126,6±2,7 мм рт. ст. (р<0,05) у 2 підгрупі. Рівень ДАТ відповідно знизився з 97,9±2,4 мм рт. ст. до 81,3±1,9 мм рт.ст. (р<0,05) та до 78,4±2,2 мм рт. ст. (р<0,05). ЧСС також достовірно зменшилася в обох підгрупах з 89,6±2,8 уд. за 1 хв. до 69,4±1,8 уд. за 1 хв. і 69,9±1,7 уд. за 1 хв., що свідчить про антиадренергічну дію блокаторів РАС. У той же час, порівняльна оцінка динаміки САТ, ДАТ та ЧСС у підгрупах хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, які приймали різні схеми лікування, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

При аналізі впливу обраної терапії на показники вуглеводного обміну не виявлено суттєвих відхилень. Відмічено лише тенденцію, яка містилася у зниженні рівнів глюкози на 0,9 % і 2,26 % (р>0,05), інсуліну – на 13,33 % і на 14,29 % у 1 і 2 підгрупах відповідно (р>0,05) до та після проведеної терапії. Різниці за показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від схем лікування встановлено не було.

Аналіз конституційних показників показав, що вірогідних відмінностей щодо ОС, ОТ, ОШ, ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у хворих ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, як до та після лікування, так і між досліджуваними підгрупами виявлено не було (р>0,05).

При вивченні ліпідного спектра крові в обох підгрупах після лікування відзначено збільшення рівня антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і зменшення рівнів проатерогенних ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА. У пацієнтів 1 підгрупи рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 38,41 % з 1,01±0,03 ммоль/л до застосування терапії до 1,64±0,03 ммоль/л після лікування (р<0,05), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА знизились на 29,72 % (з 2,12±0,18 ммоль/л до 1,49±0,20 ммоль/л), 16,67 % (з 3,78±0,24 ммоль/л до 3,15±0,21 ммоль/л), 41,40 % (з 1,86±0,04 ммоль/л до 1,09±0,06 ммоль/л) і 26,98 % (з 4,67±0,18 до 3,41±0,12) відповідно (р<0,05). Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів 2 підгрупи збільшився на 40,24 % з 1,01±0,03 ммоль/л до застосування терапії до 1,69±0,02 ммоль/л після лікування (р<0,05), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА зменшились на 28,77 % (з 2,12±0,18 ммоль/л до 1,51±0,19 ммоль/л), 17,19 % (з 3,78±0,24 ммоль/л до 3,13±0,22 ммоль/л), 41,94 % (з 1,86±0,04 ммоль/л до 1,08±0,05 ммоль/л) і 21,41 % (з 4,67±0,18 до 3,39±0,19) відповідно (р<0,05). Вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від застосування різних схем лікування встановлено не було. Слід зауважити, що антропометричні дані пацієнтів не зазнали істотних змін ні в одній з груп, отже динаміка лабораторних показників може бути пов'язана лише з впливом модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем.

Дослідження змін показників кардіогемодинаміки продемонструвало, що на тлі лікування відбулась нормалізація морфо-функціональних параметрів ЛШ, що проявилось зменшенням КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенням ФВ в обох підгрупах. При цьому в обох підгрупах вірогідно знизились КДО на 12,72 % і 12,29 % (з 180,37±30,6 мл до 157,43±29,4 мл і 158,21±30,5 мл у 1 і 2 підгрупах відповідно), КСО на 17,01 % і 17,23 % (з 88,8±9,4 мл до 73,7±10,1 мл і 73,5±10,2 мл), КДР на 12,83 % і 13,57 % (з 5,38±0,43 см до 4,69±0,42 см і 4,65±0,39 см), КСР на 6,53 % і 7,29 % (з 3,98±0,41 см до 3,72±0,39 см і 3,69±0,43 см), ММЛШ на 10,88 % і 10,99 % (з 268,3±43,5 г до 239,1±46,4 г і 238,8±44,2 г), підвищилась ФВ на 14,25 % і 16,38 % (з 41,27±7,4 % до 48,13±8,1 5 і 49,36±8,3 %) (р<0,05). Порівняння даних Ехо-КГ між підгрупами після лікування встановило лише тенденцію, яка міститься у зниженні КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенні ФВ у пацієнтів, які отримували комбінацію лізіноприлу, небівалолу й еплеренону (р>0,05). Підвищення скоротливості міокарда, можливо, зумовлено антиішемічним ефектом інгібування внутрішньосерцевої системи АТ II внаслідок збільшення коронарного кровотоку та зниження потреби міокарда в кисні, а також попередженням апоптозу міоцитів.

Дія комбінації препаратів в обох підгрупах на показники діастолічної функції ЛШ виявилась суттєвою. Вона проявилась у достовірному (p<0,05) збільшенні швидкостей раннього наповнення ЛШ як при спектральному, так і при тканинному допплері, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень. При цьому в обох підгрупах відзначено тенденцію до зниження DT та IVRT (р>0,05). Крім того, встановлено достовірне (p<0,05) зниження інтегрального показника діастолічної функції Е/А, що є свідченням зменшення виразності діастолічної дисфункції. У той же час, порівняльна оцінка динаміки показників діастолічної функції ЛШ у підгрупах хворих, яким були призначені різні комбінації лікарських засобів, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії [310].

Таким чином, аналіз динаміки показників у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалося поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.

9.2 Оцінка ефективності використання різних гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням у залежності від поліморфізмів досліджуваних генів

9.2.1 Застосування гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену

Із метою оцінки ефективності використання аторвастатину та розувастатину шляхом додавання до стандартної терапії у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* було визначено дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 116 пацієнтів, котрі отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, серед яких носіями ТТ генотипу були 34 особи, ТМ генотипу – 45 і ММ генотипу – 37; 2 підгрупа – 108 хворих, котрі отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг, серед яких носіями ТТ генотипу були 30 осіб, ТМ генотипу – 43 і ММ генотипу – 35.

Аналіз ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння виявив позитивний вплив на показники ліпідного обміну після лікування, що не залежало від обраного гіполіпідемічного засобу (Табл. 9.2).

Таблиця 9.2

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногену

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| ТТ  (n=64) | ТМ  (n=86) | ММ  (n=72) | ТТ  (n=34) | ТМ  (n=45) | ММ  (n=37) | ТТ  (n=30) | ТМ  (n=43) | ММ  (n=35) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,60±0,08 | 5,59±0,07 | 5,58±0,09 | – 21,6 | – 20,2 | – 23,7 | – 26,4\* | – 20,6 | – 17,4# |
| ТГ, ммоль/л | 1,83±0,07 | 1,79±0,06 | 1,81±0,07 | – 15,7 | – 14,3 | – 16,4 | – 19,1\* | – 15,1 | – 11,3# |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,98±0,02 | 1,02±0,01 | 1,04±0,03 | + 7,5 | + 8,1 | + 7,3 | + 7,9 | + 8,4 | + 8,1 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,41±0,07 | 3,38±0,06 | 3,31±0,08 | – 9,4 | – 8,9 | – 10,1 | – 10,0 | – 9,2 | – 11,5 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,85±0,04 | 1,79±0,04 | 1,82±0,03 | – 16,3 | – 18,4 | – 23,6 | – 22,1\* | – 19,8 | – 18,2# |
| КА | 4,72±0,10 | 4,58±0,07 | 4,49±0,09 | – 14,1 | – 13,9 | – 13,6 | – 15,6 | – 14,4 | – 14,1 |

*Примітка:* \* – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з ТТ генотипом р<0,05, # – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з ММ генотипом р<0,05.

У підгрупі хворих з ТТ генотипом поліморфізму Met235Thr гена *АТГ*, котрі отримували розувастатин, відзначено вірогідно більш значущі зміни ліпідограми, порівняно з хворими, котрим було призначено аторвастатин: рівень ЗХС був нижче на 4,8 %, ТГ – на 3,4 %, а ХС ЛПДНЩ – на 5,8 %, що засвідчує доцільність використання розувастатину у підгрупі хворих на ІХС й ожиріння, котрі є носіями ТТ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* (p<0,05).

Однак, терапія аторвастатином вірогідно більш позитивно відзначалась на показниках ліпідного обміну у носіїв ММ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *АТГ*: рівень ЗХС був нижче на 6,3 %, ТГ – на 3,0 %, а ХС ЛПДНЩ – на 5,4 %, ніж у носіїв ММ генотипу, котрі отримували розувастатин у якості гіполіпідемічного засобу (p<0,05).

Носії ТМ генотипи поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* не продемонстрували вірогідних переваг щодо показників ліпідограми після застосування жодного з статинів (р>0,05).

Таким чином, проведене дослідження показало, що лікування хворих на ІХС й ожиріння гіполіпідемічними засобами (аторвастатин або розувастатин) покращувало показники ліпідного обміну за рахунок зниження вмісту проатерогенних фракцій. Разом із тим, аналіз ефективності застосування аторвастатину та розувастатину в залежності від генотипів поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* виявив вірогідні відмінності в більш виразному ліпідознижуючому ефекті, що полягав у призначенні розувастатину носіям ТТ генотипу, а носіям ММ генотипу доцільніше використовувати аторвастатин. Отже, застосування аторвастатину у хворих з ММ генотипом і розувастатину у носіїв ТТ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* буде особливо ефективним і є найбільш переважним [311].

9.2.2 Оцінка ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів

У ході дослідження було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 100 хворих на ІХС й ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 122 пацієнти, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Розподіл генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у підгрупах мав наступний характер: у 1 підгрупі носіями СС генотипу були 33 пацієнти, СG – 32, а GG – 35 осіб; у 2 підгрупі наявність як СС, так і СG генотипів встановлено в 40 хворих, а GG – 42 осіб.

Співставлення показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на ІХС й ожиріння продемонструвало виразний лікувальний ефект у пацієнтів обох підгруп (Табл. 9.3). Так, у хворих з СС генотипом застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 22,4 %, ТГ – 16,5 %, ХС ЛПНЩ – 12,1 %, ХС ЛПДНЩ – 22,6 %, КА – 11,3 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,2 %. У пацієнтів 1 підгрупи з СG генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих з СС генотипом: рівень ЗХС знизився на 21,9 %, ТГ – 16,3 %, ХС ЛПНЩ – 11,9 %, ХС ЛПДНЩ – 21,8 %, КА – 11,0 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 8,9 %. Носії GG генотипу, які отримували аторвастатин в якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 21,7 %, ТГ на 15,1 %, ХС ЛПНЩ на 10,8 %, ХС ЛПДНЩ на 21,3 %, КА на 10,8 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 9,1 % у порівнянні з такими показниками до лікування. У пацієнтів 2 підгрупи зміни ліпідограми після лікування мали наступний характер: у носіїв СС, СG і GG генотипів рівень ЗХС знизився на 23,1 %, 22,2 % і 22,0 %; ТГ – на 26,9 %, 26,7 % і 19,4 %; ХС ЛПНЩ – на 13,2 %, 12,6 % і 11,8 %; ХС ЛПДНЩ – на 23,1 %, 22,5 % і 22,2 %; КА – на 12,4 %, 11,7 % і 11,1 % та підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 10,3 %, 9,9 % і 9,2 % відповідно. Таким чином, під впливом гіполіпідемічної терапії відбувається суттєва нормалізація ліпідного обміну у вигляді зниження його потенціалу.

Таблиця 9.3

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| СС  (n=73) | СG  (n=72) | GG  (n=77) | СС  (n=33) | СG  (n=32) | GG  (n=35) | СС  (n=40) | СG  (n=40) | GG  (n=42) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,57±0,09 | 5,61±0,08 | 5,62±0,07 | – 22,4 | – 21,9 | – 21,7 | – 23,1 | – 22,2 | – 22,0 |
| ТГ, ммоль/л | 1,59±0,06 | 1,63±0,06 | 2,74±0,05 | – 16,5 | – 16,3 | – 15,1 | – 26,9 | – 26,7 | – 19,4\* |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,03±0,04 | 1,02±0,02 | 1,04±0,04 | + 9,2 | + 8,9 | + 9,1 | + 10,3 | + 9,9 | + 9,2 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,38±0,06 | 3,40±0,07 | 3,43±0,08 | – 12,1 | – 11,9 | – 10,8 | – 13,2 | – 12,6 | – 11,8 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,81±0,05 | 1,78±0,06 | 1,83±0,07 | – 22,6 | – 21,8 | – 21,3 | – 23,1 | – 22,5 | – 22,2 |
| КА | 4,65±0,09 | 4,62±0,07 | 4,67±0,08 | – 11,3 | – 11,0 | – 10,8 | – 12,4 | – 11,7 | – 11,1 |

*Примітка:* \* – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з GG генотипом р<0,05.

Щодо динаміки показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, то вірогідні відмінності встановлено лише щодо рівня ТГ. У носіїв GG генотипу рівень ТГ вірогідно знижувався на 4,3 % на тлі терапії розувастатином порівняно з рівнем цього показника у носіїв того ж самого генотипу, котрі отримували аторвастатин (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від інших генотипів встановлено не було (р>0,05).

Отже, оцінка ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* показала перевагу застосування розувастатину у носіїв GG генотипу, особливо, за умов гіпертригліцерідемії.

9.2.3 Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α

Для детального вивчення динаміки показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* ми здійснили розподіл на підгрупи: 1 підгрупа – 111 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (26 носіїв АА генотипу, 47 – GА, 38 – GG); 2 підгрупа – 111 хворих, яким було призначено розувастатин у добовій дозі 10 мг (32 носії АА генотипу, 43 – GА, 36 – GG).

Застосування гіполіпідемічної терапії незалежно від обраного лікарського засобу у хворих на ІХС й ожиріння позитивно вплинуло на показники ліпідограми, вірогідно знизились рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і підвищився вміст ХС ЛПВЩ (p<0,05) (Табл. 9.4), що свідчить про виражену

Таблиця 9.4

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| АА  (n=58) | GА  (n=90) | GG  (n=74) | АА  (n=26) | GА  (n=47) | GG  (n=38) | АА  (n=32) | GА  (n=43) | GG  (n=36) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,63±0,06 | 5,60±0,07 | 5,47±0,08 | – 34,1 | – 36,4 | – 39,8 | – 38,6\* | – 36,3 | – 34,9# |
| ТГ, ммоль/л | 2,37±0,08 | 1,64±0,07 | 1,58±0,09 | – 21,6 | – 24,8 | – 26,9 | – 27,3\* | – 25,7 | – 21,8# |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,85±0,03 | 1,13±0,04 | 1,26±0,03 | + 11,3 | + 13,6 | + 16,5 | + 17,1\* | + 14,9 | + 12,0# |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,54±0,06 | 3,49±0,07 | 3,45±0,09 | – 18,5 | – 21,4 | – 22,2 | – 25,3\* | – 22,6 | – 21,7 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,89±0,05 | 1,82±0,03 | 1,80±0,04 | – 23,7 | – 25,1 | – 28,3 | – 30,2\* | – 27,8 | – 22,9# |
| КА | 4,84±0,08 | 4,76±0,06 | 4,68±0,07 | – 16,2 | – 18,5 | – 20,6 | – 22,4\* | – 19,2 | – 18,1 |

*Примітка:* \* – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з АА генотипом р<0,05, # – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з GG генотипом р<0,05.

гіпохолестеринемічну дію, а їх позитивний вплив на виживаність пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику доведено в багаточисельних рандомізованих клінічних дослідженнях.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* показав, що лікування аторвастатином більш позитивно вплинуло на гомозигот за G алелем (нижче були рівні ЗХС на 4,9 %, ТГ на 5,1 %, ХС ЛПДНЩ на 5,4 % і вищим рівень ХС ЛПВЩ на 4,5 %), а лікування розувастатином призвело до гіпохолестеринемічної дії у носіїв АА генотипу (нижче були рівні ЗХС на 4,5 %, ТГ на 5,7 %, ХС ЛПДНЩ на 6,5 %, ХС ЛПНЩ на 6,8 %, КА на 6,2 % і вищим рівень ХС ЛПВЩ на 5,8 %) (p<0,05).

Таким чином, у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* доцільно використовувати розувастатин, а у носіїв GG генотипу – аторвастатин.

9.2.4 Вивчення динаміки ліпідограми на тлі застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6

Дизайн дослідження передбачав порівняння показників ліпідного обміну в двох підгрупах спостереження: 1 підгрупа – 113 хворих на ІХС й ожиріння, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, серед яких було 68 носіїв GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, 33 носії СG генотипу і 12 носіїв СС генотипу; 2 підгрупа – 109 пацієнтів, які отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг, 63, 34 і 12 носіїв GG, СG і СС генотипів відповідно (Табл. 9.5).

Лікування аторвастатином покращило показники ліпідограми: у носіїв алеля G поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* у гомозиготному положенні рівень ЗХС знизився на 16,9 %, ТГ – 17,3 %, ХС ЛПНЩ – 15,3 %, ХС ЛПДНЩ – 18,4 %, КА – 10,1 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 9,8 %; у носіїв алеля G у гетерозиготному положенні рівень ЗХС став нижче на 17,6 %, ТГ – 18,8 %, ХС ЛПНЩ – 16,4 %, ХС ЛПДНЩ – 19,1 %, КА – 11,2 %, а рівень ХС ЛПВЩ став вище на 10,6 %; у носіїв алеля С у гомозиготному положенні рівень ЗХС знизився на 18,3 %, ТГ – 19,6 %, ХС ЛПНЩ – 17,6 %, ХС ЛПДНЩ – 20,7 %, КА – 11,9 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 10,9 % (p<0,05).

У свою чергу, застосування розувастатину призводило до зниження рівня ЗХС на 19,4 %, ТГ на 20,1 %, ХС ЛПНЩ на 17,8 %, ХС ЛПДНЩ на 20,1 %, КА на 12,2 % і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 11,1 % у носіїв GG генотипу поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6*. У носіїв СG генотипу 2 підгрупи відзначено зменшення вмісту ЗХС на 18,3 %, ТГ на 19,2 %, ХС ЛПНЩ на 17,6 %, ХС ЛПДНЩ на 19,4 %, КА на 11,0 % і збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 10,8 %. Найменших перебудов зазнав ліпідний обмін у носіїв СС генотипу після лікування розувастатином: знизився рівень ЗХС на 17,1 %, ТГ на 18,8 %, ХС ЛПНЩ на 16,2 %, ХС ЛПДНЩ на 18,9 %, КА на 9,8 % і збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 10,1 % (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* на тлі лікування аторвастатином та розувастатином встановлено не було, мала місце лише тенденція до більш виразного гіполіпідемічного ефекту на тлі застосування розувастатину в носіїв GG, а лікування аторвастатином позитивно позначилось на носіях СС генотипу (р>0,05).

Отже, проведене дослідження не показало переваги застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6*.

Таблиця 9.5

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| GG  (n=131) | СG  (n=67) | СС  (n=24) | GG  (n=68) | СG  (n=33) | СС  (n=12) | GG  (n=63) | СG  (n=34) | СС  (n=12) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,61±0,05 | 5,60±0,08 | 5,53±0,06 | – 16,9 | – 17,6 | – 18,3 | – 19,4 | – 18,3 | – 17,1 |
| ТГ, ммоль/л | 1,72±0,09 | 1,67±0,08 | 1,61±0,07 | – 17,3 | – 18,8 | – 19,6 | – 20,1 | – 19,2 | – 18,8 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,11±0,04 | 1,28±0,05 | 1,29±0,03 | + 9,8 | + 10,6 | + 10,9 | + 11,1 | + 10,8 | + 10,1 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,49±0,08 | 3,36±0,06 | 3,33±0,09 | – 15,3 | – 16,4 | – 17,6 | – 17,8 | – 17,6 | – 16,2 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,83±0,06 | 1,81±0,05 | 1,79±0,07 | – 18,4 | – 19,1 | – 20,7 | – 20,1 | – 19,4 | – 18,9 |
| КА | 4,78±0,07 | 4,67±0,05 | 4,59±0,08 | – 10,1 | – 11,2 | – 11,9 | – 12,2 | – 11,0 | – 9,8 |

.

9.2.5 Оцінка ефективності застосування статинів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp)

Дослідження проводилось на двох підгрупах спостереження: 1 підгрупа – 112 хворих на ІХС й ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 110 пацієнтів, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Розподіл генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у підгрупах мав наступний характер: у 1 підгрупі носіями GG генотипу були 56 пацієнти, GА – 44, АА – 12 осіб; у 2 підгрупі наявність як GG встановлено в 53 хворих, GА – 47, а АА – 10 осіб.

Як представлено в таблиці 9.6, співставлення показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на ІХС й ожиріння продемонструвало виразний лікувальний ефект у пацієнтів обох підгруп. Так, у хворих з GG генотипом застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 17,4 %, ТГ – 18,6 %, ХС ЛПНЩ – 16,4 %, ХС ЛПДНЩ – 17,1 %, КА – 11,4 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,6 %. У пацієнтів 1 підгрупи з GА генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих з GG генотипом: рівень ЗХС знизився на 18,5 %, ТГ – 19,2 %, ХС ЛПНЩ – 17,9 %, ХС ЛПДНЩ – 18,3 %, КА – 11,8 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 10,3 %. Носії АА генотипу, які отримували аторвастатин в якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 19,1 %, ТГ на 20,5 %, ХС ЛПНЩ на 18,2 %, ХС ЛПДНЩ на 19,7 %, КА на 12,3 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 10,8 % у порівнянні з такими показниками до лікування. У пацієнтів 2 підгрупи зміни ліпідограми після лікування мали наступний характер: у носіїв GG, GА і АА генотипів рівень ЗХС знизився на 17,8 %, 18,9 % і 20,3 %; ТГ – на 18,9 %, 19,9 % і 20,6 %; ХС ЛПНЩ – на 16,7 %, 18,1 % і 19,3 %; ХС ЛПДНЩ – на 17,4 %, 18,9 % і 20,2 %; КА – на 11,6 %, 11,9 % і 12,5 % та підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 9,9 %, 10,8 % і 11,1 % відповідно.

Таблиця 9.6

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| GG  (n=109) | GА  (n=91) | АА  (n=22) | GG  (n=56) | GА  (n=44) | АА  (n=12) | GG  (n=53) | GА  (n=47) | АА  (n=10) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,68±0,07 | 5,63±0,09 | 5,59±0,08 | – 17,4 | – 18,5 | – 19,1 | – 17,8 | – 18,9 | – 20,3 |
| ТГ, ммоль/л | 1,76±0,08 | 1,72±0,06 | 1,68±0,09 | – 18,6 | – 19,2 | – 20,5 | – 18,9 | – 19,9 | – 20,6 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,07±0,04 | 1,21±0,03 | 1,23±0,02 | + 9,6 | + 10,3 | + 10,8 | + 9,9 | + 10,8 | + 11,1 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,53±0,07 | 3,49±0,05 | 3,47±0,06 | – 16,4 | – 17,9 | – 18,2 | – 16,7 | – 18,1 | – 19,3 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,89±0,05 | 1,86±0,07 | 1,81±0,08 | – 17,1 | – 18,3 | – 19,7 | – 17,4 | – 18,9 | – 20,2 |
| КА | 4,85±0,06 | 4,82±0,07 | 4,78±0,05 | – 11,4 | – 11,8 | – 12,3 | – 11,6 | – 11,9 | – 12,5 |

Оцінка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* не показала вірогідних відмінностей. Мала місце лише тенденція до досягнення більш значущих цільових значень ліпідограми у носіїв АА генотипу, проте дана тенденція не залежала від використаного лікарського засобу (р>0,05).

Таким чином, терапія аторвастатином і розувастатином у рівній мірі призводила до нормалізації порушень ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння, що не залежало від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*.

9.2.6 Стан ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)

Із метою вивчення стану ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) ми здійснили розподіл на підгрупи: 1 підгрупа – 114 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (17 носіїв АА генотипу, 41 – GА, 56 – GG); 2 підгрупа – 108 хворих, яким було призначено розувастатин у добовій дозі 10 мг (16 носіїв АА генотипу, 40 – GА, 52 – GG).

Оцінка ефективності застосування гіполіпідемічної терапії незалежно від обраного лікарського засобу у хворих на ІХС й ожиріння показала позитивній вплив на стан ліпідного обміну, вірогідно знизились рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і підвищився вміст ХС ЛПВЩ (p<0,05) (Табл. 9.7).

Використання аторвастатину в якості гіполіпідемічного засобу у хворих на ІХС й ожиріння призводило до нормалізації рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ у носіїв АА генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln). Так, рівень ЗХС знизився на 4,1 %, ХС ЛПДНЩ на 4,6 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 3,4 %

Таблиця 9.7

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| GG  (n=108) | GА  (n=81) | АА  (n=33) | GG  (n=56) | GА  (n=41) | АА  (n=17) | GG  (n=52) | GА  (n=40) | АА  (n=16) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,59±0,07 | 5,48±0,08 | 5,46±0,07 | – 26,4 | – 28,2 | – 31,3 | – 32,6\* | – 30,1 | – 27,2# |
| ТГ, ммоль/л | 2,41±0,09 | 1,59±0,08 | 1,52±0,07 | – 19,2 | – 21,6 | – 25,8 | – 27,3\* | – 26,9 | – 25,9 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,97±0,04 | 1,08±0,06 | 1,12±0,05 | + 14,6 | + 16,8 | + 18,5 | + 18,7\* | + 16,9 | + 15,1# |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,61±0,07 | 3,58±0,06 | 3,51±0,08 | – 17,4 | – 20,6 | – 21,2 | – 22,5\* | – 21,1 | – 20,3 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,91±0,06 | 1,88±0,05 | 1,83±0,07 | – 24,8 | – 26,1 | – 28,9 | – 29,7\* | – 26,4 | – 24,3# |
| КА | 4,91±0,09 | 4,82±0,08 | 4,79±0,06 | – 17,1 | – 18,4 | – 19,6 | – 20,9\* | – 18,3 | – 18,1 |

*Примітка:* \* – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з GG генотипом р<0,05, # – між показниками Δ % після лікування аторвастатином і розувастатином у підгрупах з АА генотипом р<0,05

більше, ніж у хворих, носіїв того ж самого генотипу, які отримували розувастатин (p<0,05).

У свою чергу застосування розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння вплинуло на всі показники ліпідограми у носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): рівень ЗХС був нижче на 6,2 %, ТГ – 8,1 %, ХС ЛПНЩ – 5,1 %, ХС ЛПДНЩ – 4,9 %, КА – 3,8 %, а рівень ХС ЛПВЩ вище на 4,1 % порівняно з носіями цього ж генотипу, які отримували аторвастатин (p<0,05). Враховуючи отримані результати, у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), раціональніше (з урахуванням динаміки показників ліпідного обміну) використовувати аторвастатин, а у носіїв GG генотипу – розувастатин.

9.2.7 Застосування статинів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (А/С)

Хворі, включені в дослідження, були розподілені на дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 118 хворих на ІХС й ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 104 пацієнтів, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Генотипи поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у підгрупах розподілились наступним чином: у 1 підгрупі носіями СС генотипу були 40 пацієнтів, АС – 58, АА – 20 осіб; у 2 підгрупі наявність як СС встановлено в 39 хворих, АС – 49, а АА – 16 осіб (Табл. 9.8). Використання статинів у хворих на ІХС й ожиріння в обох підгрупах продемонструвало виразний лікувальний ефект. Так, у хворих з СС генотипом поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 16,7 %, ТГ – 17,8 %, ХС ЛПНЩ – 16,8 %, ХС ЛПДНЩ – 17,4 %, КА – 11,3 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,2 %. У пацієнтів 1 підгрупи з АС генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих з СС генотипом: рівень

Таблиця 9.8

Динаміка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | До лікування | | | Після лікування аторвастатином,  Δ % | | | Після лікування розувастатином,  Δ % | | |
| СС  (n=79) | АС  (n=107) | АА  (n=36) | СС  (n=40) | АС  (n=58) | АА  (n=20) | СС  (n=39) | АС  (n=49) | АА  (n=16) |
| ЗХС, ммоль/л | 5,63±0,06 | 5,61±0,07 | 5,58±0,09 | – 16,7 | – 18,2 | – 19,4 | – 17,1 | – 18,6 | – 20,2 |
| ТГ, ммоль/л | 1,83±0,08 | 1,76±0,07 | 1,69±0,09 | – 17,8 | – 18,4 | – 20,1 | – 18,3 | – 19,2 | – 20,9 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,06±0,04 | 1,17±0,07 | 1,19±0,06 | + 9,2 | + 10,5 | + 10,9 | + 9,6 | + 10,7 | + 11,3 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,52±0,09 | 3,47±0,07 | 3,41±0,08 | – 16,8 | – 17,1 | – 18,5 | – 16,9 | – 18,4 | – 19,2 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 1,87±0,05 | 1,82±0,06 | 1,80±0,08 | – 17,4 | – 18,1 | – 19,3 | – 17,7 | – 18,5 | – 20,8 |
| КА | 4,83±0,09 | 4,76±0,06 | 4,65±0,07 | – 11,3 | – 11,9 | – 12,4 | – 11,5 | – 12,1 | – 12,7 |

ЗХС знизився на 18,2 %, ТГ – 18,4 %, ХС ЛПНЩ – 17,1 %, ХС ЛПДНЩ – 18,1 %, КА – 11,9 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 10,5 %. Носії АА генотипу, які отримували аторвастатин в якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 19,4 %, ТГ на 20,1 %, ХС ЛПНЩ на 18,5 %, ХС ЛПДНЩ на 19,3 %, КА на 12,4 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 10,9 % у порівнянні з такими показниками до лікування.

У свою чергу, застосування розувастатину призводило до зниження рівня ЗХС на 17,1 %, ТГ на 18,3 %, ХС ЛПНЩ на 16,9 %, ХС ЛПДНЩ на 17,7 %, КА на 11,5 % і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 9,6 % у носіїв СС генотипу поліморфізму гену рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С). У носіїв АС генотипу 2 підгрупи відзначено зменшення вмісту ЗХС на 18,6 %, ТГ на 19,2 %, ХС ЛПНЩ на 18,4 %, ХС ЛПДНЩ на 18,5 %, КА на 12,1 % і збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 10,7 %. Найбільших перебудов зазнав ліпідний обмін у носіїв АА генотипу після лікування розувастатином: знизився рівень ЗХС на 20,2 %, ТГ на 20,9 %, ХС ЛПНЩ на 19,2 %, ХС ЛПДНЩ на 20,8 %, КА на 12,7 % і збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 11,3 % (p<0,05).

Оцінка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гену рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) не показала вірогідних відмінностей (р>0,05).

Отже, застосування таких статинів, як аторвастатин і розувастатин, у рівній мірі призводить до стабілізації ліпідограми у хворих на ІХС й ожиріння, що не залежало від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С).

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Головним напрямком дослідження стала розробка концепції оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, на підставі дослідження генетичних детермінант розвитку коморбідної патології та оцінки ступіня їхнього впливу на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Планування роботи розпочали з формулювання критеріїв включення та виключення. Згідно з ними, всі обстежені були мешканцями Харківщини, оскільки планувалося проводити генетичні дослідження, а, як відомо, існують міжрегіональні та міжпопуляційні відмінності генотипів, що могло позначитись на отриманих результатах.

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 337 хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС, котрі знаходилися на лікуванні у кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківська міська клінічна лікарня №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології ім. академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі з ХСН, що виникла на тлі ІХС були розподілені на групи: основну групу склали хворі з ІХС з супутнім ожирінням (n=222), до групи порівняння увійшло 115 хворих з ІХС і нормальною масою тіла. Середній вік хворих основної групи становив (62,24±1,09) роки, із них чоловіків було 107 (48,20 %), жінок – 115 (51,80 %). Середній вік пацієнтів групи порівняння склав (61,52±1,37) роки, із них чоловіків було 60 (52,17 %), жінок – 55 (47,83 %). До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Середній вік практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи склав 59,16±1,25 років. Групи були порівнянні за віком і статтю.

Дизайн дослідження складався з двох етапів. Перший етап – первинне обстеження та розподіл хворих на групи, другий – розподіл пацієнтів на групи в залежності від терапії та повторного лабораторного та інструментального обстеження через 6 місяців після лікування.

Пацієнтам основної групи, груп порівняння та контролю проведене комплексне клінічне обстеження (Наказ № 436 Міністерства охорони здоров’я України від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»).

Із метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення вмісту HbA1с у цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією, концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Біохімічне дослідження включало визначення рівня ЗХС й ХС ЛПВЩ, що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок КА за формулою Клімова А.М.: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ = ТГ/2,2 × 0,45, (ммоль/л), ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ), (ммоль/л).

До спеціальних методів, які застосовувалися у дисертаційній роботі, слід віднести молекулярно-генетичні, на підставі даних яких встановлювалися асоціації певних генетичних поліморфізмів із розвитком ІХС й ожиріння. У роботі оцінювалися наступні генетичні поліморфізми: Met235Thr гена *АТГ*, Gln27Glu гена *ADRB2*, G-308A гена *ФНП-α*, Arg223Gln гену лептину, Glu298Asp гена *eNOS*, C-174G гена *ІЛ-6*, А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*. Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Дослідження алельних поліморфізмів Met235Thr гена *АТГ*, Gln27Glu гена *ADRB2*, G-308A гена *ФНП-α*, Arg223Gln гену лептину проводили методом ПЛР з електрофоретичної детекцией результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Дослідження алельних поліморфізмів Glu298Asp гена *eNOS*, C-174G гена *ІЛ-6*, гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* А/С проводили методом ПЛР з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ЗАО «Синтол» (РФ). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Г. Харді-В. Вайнберга (pi2 + 2 pipj + pj2 = 1).

Дослідження проводились у молекулярно-гентичному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

У дослідженні визначали антропометричні показники ОТ і ОС, ОТ/ОС, зріст, ІМТ. ІМТ розраховували за формулою (індекс Кетле): ІМТ = вага(кг)/ріст (м2). Використовували індекс ІР HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою: інсулін (мОД/мл) × глюкоза натщесерце (ммоль/л)/22,5*.*

ЕхоКГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М–режимі визначали наступні параметри ЛШ: КДР (мм), КСР (мм), ТЗСЛШ (мм), ТМШП (мм). КДО і КСО (см3) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали ФВ ЛШ (%). ММЛШ обчислювали за формулою (R. Devereux і співавт., 1986): 1,04х[(ТМШП+ТЗСЛШ+КДР)3] – [КДР]3 – 13,6. Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см). ДДЛШ досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Із метою оцінки функціонального статусу пацієнта проводився навантажувальний тест (тест 6-хвилинної ходьби). Визначення ЯЖ відбувалося за допомогою анкети SF-36, Мінесотського опитувальника ЯЖ хворих з хронічною недостатністю кровообігу («Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ).

Отримані результати подано у вигляді середнього значення ± похибка середнього значення (М±m). Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. [235]. Аналізували показники абсолютного ризику (АР;%), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах, а також при аналізі впливу декількох відомих факторів-умов на мінливість якої-небудь змінної – використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Оцінка достовірності різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася за одно факторним дисперсійним аналізом (ANOVA). Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона [236]. Розрахунки математичної моделі виконано за допомогою модуля Logistic Regression з пакета прикладних програм Statistica for Windows 5.5. Статистично достовірними вважали відмінності при р<0,05.

Поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та ожиріння порівняно з хворими з нормальною масою тіла властиве збільшення частоти ангінозних нападів (χ2=6,587; р=0,011) і задишки (χ2=21,962; р<0,001). Наявність коморбідності впливала на збільшення рівнів інсуліну (F=38,2; р<0,05), тригліцеридів (F=31,9; р<0,05), холестерину ліпопротеїнів низької (F=22,7; р<0,05) і дуже низької щільності (F=26,8; р<0,05) на тлі прогресування інсулінорезистентності (F=21,4; р<0,05).

У хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння вірогідно частіше зустрічався рестриктивний тип (χ2=5,357; р=0,021) трансмітрального кровотоку і тип псевдонормалізіції (χ2=8,160; р=0,005), несприятливий тип ремоделювання серця у вигляді ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (χ2=40,389; р<0,001) та збільшення розмірів лівого передсердя (F=65,4; p<0,05), кінцевого діастолічного обʹєму (F=65,8; p<0,05), кінцевого систолічного обʹєму (F=52,4; p<0,05), маси міокарда лівого шлуночка (F=72,9; p<0,05) і систолічної дисфункції (F=44,1; p<0,05), ніж у хворих групи порівняння.

При проведенні порівняльного аналізу розподілу алелей і генотипів поліморфізму М235Т гена *АTГ* між обстеженими групами, встановлено, що в групі хворих на ІХС, частота, з якою зустрічався генотип ТТ була більшою – 23 (20 %) проти 5 (14,28 %), p<0,05; ніж у контрольній групі. У хворих на ІХС з супутнім ожирінням, спостерігалася достовірно більша частота поширення алеля Т [123 (55,41 %) проти 14 (40 %), р<0,05] і генотипу ТТ [64 (28,83 %) проти 5 (14,28 %), р<0,05] поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* порівняно з контролем. Нами також було встановлено вірогідні відмінності між групами співставлення, так, генотип ТТ поліморфізму М235Т гена *АTГ* зустрічався частіше за умов коморбідності ІХС й ожиріння, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, – 64 (28,83 %) проти 23 (20 %), p<0,05.

Наявність Т алеля та ТТ генотипу поліморфізму М235Т гена *АTГ* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням асоціювалась з розвитком ХСН, відповідно (ВР = l, 62, 95% ДІ = [1,13–2,0], χ2=5,2; р<0,05) і (ВР = 2,213, 95% ДІ = [1,187–4,562], χ2=7,38; р<0,05), тоді як алель М був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,572, 95% ДІ = [0,398–0,763], χ2=7,54; р<0,05).

Виявлено, що у хворих на ІХС й ожиріння з I ФК ХСН вірогідно частіше зустрічався генотип ММ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, порівняно з пацієнтами з II ФК ХСН і III-IV ФК XСH (50 % проти 37,29 % та 22,22 % відповідно, р<0,05). Таким чином, алель М у гомозиготному стані проявив себе як протективний фактор.

Нами було розглянуто частоту розподілу алелів і генотипів гена *АТГ* (M235T) залежно від ФВ ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС із супутнім ожирінням. У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ вірогідно частіше на 24,8 % зустрічалось носійство алеля Т [151 (62,40 %) проти 91 (37,60 %)] та рідше алеля М [91 (37,60 %) проти 102 (50,49 %)] і генотипу ММ [15 (12,40 %) проти 29 (28,71 %)]гена *АТГ* (M235T) на 15,95 % і 16,31 % відповідно порівняно з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % (р<0,05). Таким чином, у формуванні систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєднаного перебігу з ожирінням, бере участь алель Т гена *АТГ* (M235T).

Результати попередніх досліджень носять суперечливий характер. Так, Булашова О.В. і співавтори [312], досліджуючи розподіл поліморфізму гена *АТГ* у 235 положенні, виявили превалювання гетерозиготного М/Т генотипу (66 %), гомозиготні варіанти поліморфного локусу зустрічалися з рівною частотою 17 % у хворих з декомпенсованим перебігом ХСН. Проте, Шилов С.М. [14, 113] довів, що алель Т поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у гомозиготному стані асоційований із підвищеним ризиком розвитку та несприятливим характером перебігу ХСН у хворих на ІХС, що збігається з нашими даними.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем Т (ВР = 0,32, 95 % ДІ = [0,12–0,78], χ2=5,2; р<0,05) та ТТ генотипом (ВР = 3,36, 95 % ДІ = [1,29–6,48], χ2=7,8; р<0,05) поліморфізму М235Т гена *АTГ*, окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель Т та генотип ТТ мали вірогідні сильні кореляційні зв’язки з ІМТ (r=0,59; р<0,05) і (r=0,72; р<0,05). При цьому розподіл частоти алелів та генотипів у хворих на ІХС залежно від ІМТ не виявив достовірних відмінностей (р>0,05), визначено лише тенденцію до збільшення частоти генотипу ТТ відповідно до збільшення маси тіла.

Таким чином, аналіз отриманих нами даних свідчить про те, що наявність алеля Т і генотип ТТ є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН й ожиріння у хворих на ІХС, а алель M проявив себе як протективний фактор у хворих із нормальною масою тіла.

Проведені раніше досліджень свідчать, що наявність Т алеля поліморфізму М235Т гена *АТГ* призводить до суттєвого збільшення рівня АТГ у плазмі крові, внаслідок чого збільшується рівень АТІІ [313]. Роль означеного поліморфізму гена *АТГ* щодо розвитку коронарного атеросклерозу й ІХС доведена в клінічних дослідженнях [314, 315]; зокрема в роботі С.М. Шилова встановлено, що носії генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* становлять особливу популяцію високого ризику розвитку ХСН; тому саме ці хворі на ІХС становлять, насамперед, пріоритетну групу диспансерного, спостереження з організацією ефективних цільових профілактичних заходів, спрямованих на поліпшення якості життя пацієнтів і попередження у них високої передчасної смертності [316].

У ході дослідження встановлено, що у хворих з ІХС й ожирінням за умов ТТ генотипу рівень глюкози крові склав 4,41±0,07 ммоль/л і майже не відрізнявся від такого у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *АТГ* (4,49±0,08 ммоль/л та 4,34±0,14 ммоль/л відповідно) (р>0,001). Така сама закономірність отримана щодо рівня глікозильованого гемоглобіну: 5,06±0,48 %, 5,21±0,36 %, 4,98±0,39 % у пацієнтів першої, другої та третьої підгруп (р>0,001). Проте, у хворих з ТТ генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння визначалися достовірно вищі рівні інсуліну та індексу НОМА. Рівень інсуліну у хворих з ТТ генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння склав 12,76±0,86 мкОД/мл і був на 42,63 % та 43,89 % вище, ніж у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *АТГ* (р<0,001); індекс НОМА дорівнював 2,5±0,59 од. у хворих першої підгрупи та був більший на 41,6 % і 55,2 % порівняно з хворими другої та третьої підгруп відповідно (р<0,001). Таким чином, поєднаний перебіг ІХС й ожиріння характеризується гіперінсулінемією та ІР на тлі нормоглікемії, що асоційовано з ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ*, а також підтверджено вірогідними прямими кореляційними зв’язками між рівнем інсуліну (r=0,48; р<0,05), індексом НОМА (r=0,44; р<0,05) і ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ*.

Такі самі результати було отримано й іншими дослідниками. Так, за результатами Бухарової І.О. [317], встановлено, що поліморфізм гена *АТГ* (М235Т) у вигляді несприятливого генотипу ТТ асоційовано із розвитком ХСН у хворих з порушенням вуглеводного обміну.

Аналізуючи конституціональні показники у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ*, звертає на себе увагу те, що ОТ, ОС, ОТ/ОС не мали вірогідних різниць (р>0,05). ІМТ у хворих з генотипом ТТ був вищий 14,20 % і 13,47 %, а також ОШ – на 17,98 % і 17,21 %, ніж у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *АТГ* (р<0,05). При цьому також встановлено прямі позитивні вірогідні кореляції між ОШ (r=0,52; р<0,05), ІМТ (r=0,38; р<0,05) і ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *АТГ*.

Отже, ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС слід вважати генетичною детермінантою ризику розвитку ожиріння, а більш високі показники ОШ й ІМТ з несприятливим генотипом ТТ поліморфізму М235Т гена *АТГ* свідчать про високий ризик розвитку ускладнень у даної когорти хворих.

Вивчення ліпідного обміну у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* показало відсутність вірогідних відмінностей між підгрупами. Ці результати вказують на те, що на перебудову ліпідного спектру у хворих на ІХС й ожиріння не впливають різні генотипи поліморфізму М235Т гена *АТГ*.

Аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС із супутнім ожирінням показав, що за умови ТТ генотипу відбувались вірогідно більш значущі перебудови. Значення КДР у хворих з генотипом ТТ перевищувало таке на 9,95 % і 8,84 %; КСР – на 10,28 % і 12,53 %; КДО – на 11,3 % і 13,81 %; КСО – на 16,35 % і 17,02 % у хворих з генотипами ТМ і ММ відповідно (p<0,05). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 13 % і 14,87 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно (p<0,05). ФВ, навпаки, мала найменше значення в підгрупі хворих з ТТ генотипом порівняно з ФВ у хворих з ТМ і ММ генотипами, що відповідало 41,16±7,9 %, 49,24±8,4 % і 50,18±9,1 % (p<0,05).

Таким чином, отримані дані доводять, що ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння асоційовано із морфо-функціональними змінами в серці, а саме прогресом гіпертрофії ЛШ, зниженням інотропної функції міокарда, збільшенням розмірів і об'ємів порожнини ЛШ. На наш погляд, це пояснюється двома гіпотезами. По-перше, у хворих на ІХС й ожиріння, можливо, відбувається більш виразна активація пресорних нейрогуморальних систем, зокрема, САС та РААС, що обумовлює хронічне перевантаження ЛШ не лише тиском але й об'ємом. По-друге, наявність ТТ генотип поліморфізму М235Т гена *АТГ* призводить до істотного підвищення рівня АТГ в плазмі, це веде до збільшення вмісту AII, що може пояснювати асоціацію цього поліморфізму з прогресуванням гемодинамічних змін за рахунок гіперактивації РААС з іншого боку. Результати нашого дослідження не суперечать результатам, отриманим іншими дослідниками [318–322].

Отримані нами результати засвідчують відсутність впливу різних генотипів поліморфізму М235Т гена *АТГ* на прогресування ДДЛШ у хворих на ІХС й ожиріння, так само як і результати інших дослідників [323–325].

При проведенні порівняльного аналізу розподілу алелей і генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* між обстеженими групами, встановлено тенденцію до збільшення частоти виявлення G алеля в групі хворих на ІХС порівняно з групою контролю, проте отримані дані статистично не вірогідні (р>0,05). У хворих на ІХС генотип GG зустрічався частіше, ніж у контрольній групі, але дана закономірність мала також невірогідний характер (р>0,05). У хворих на ІХС із супутнім ожирінням, частота, з якою зустрічався G алель, була більшою на 12,33 %, ніж у контрольній групі, – 226 (50,90 %) проти 27 (38,57 %), p<0,05, частота, з якою зустрічався генотип GG також була більшою – 77 (34,69 %) проти 6 (17,14 %), p<0,05; тоді як алель С зустрічався рідше у хворих на ІХС й ожиріння, ніж у контрольній групі, – 218 (49,10 %) проти 43 (61,43 %), p<0,05. Алель G і генотип GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у групі хворих на ІХС й ожиріння зустрічався частіше на 12,33 % та 9,60 %, ніж у групі хворих на ІХС з нормальною масою тіла – 226 (50,90 %) проти 27 (38,57 %) і 226 (50,90 %) проти 95 (41,30 %), p<0,05 відповідно; а алель С, навпаки, – рідше – 218 (49,10 %) проти 135 (58,70 %), p<0,05.

Наявність С алеля поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов'язана зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 2,32, 95% ДІ = [1,18–4,56], χ2=7,65; р<0,05).

Отримані нами дані демонструють відсутність впливу поліморфних варіантів гена *ADRB2* на прогресування ХСН (по NYHA) у хворих на ІХС й ожиріння (р>0,05). Так, майже з однаковою частотою було виявлено носійство алеля С поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння – 47 %, 50,42 % і 48,15 %; щодо носійства алеля G мала місце така сама тенденція – 53 %, 49,58 % і 51,85 % у хворих з ХСН I, II і III-IV ФК відповідно. Різні генотипи (СG, СС, GG) поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ФК ХСН мали практично однаковий розподіл (30 %, 33,05 % і 33,33 % для генотипу СG у хворих з ХСН I, II і III-IV ФК відповідно; 33 %, 33,90 % і 31,48 % для генотипу СС; 37 %, 33,05 % і 35,19 % для генотипу GG, р>0,05).

За результатами нашого дослідження у хворих на ІХС й ожиріння зі збереженою інотропною функцією міокарда та з систолічною дисфункцією ЛШ розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* мав рівний характер, без статистично вірогідних відмінностей.

Таким чином, отримані дані засвідчують відсутність впливу різних алелів і генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* на розвиток ІХС, прогресування ХСН і систолічну дисфункцію ЛШ, як і результати інших дослідників [326, 327], які довели, що поліморфні варіанти гена *ADRB2* (Gln27Glu) не були пов'язані з ризиком розвитку ХСН і її прогнозом. Іншими дослідниками були отримані дані [328], які відзначили, що генотип Gln27Glu гена *ADRB2* частіше в порівнянні з групою контролю зустрічався у хворих з ХСН.

Результати досліджень з виявлення зв'язку поліморфізму *ADRB2* з перебігом ІХС досить суперечливі. У дослідженні S.M. Wallerstedt зв'язку носійства алелей Arg16Arg, Glu27Glu, Gly16Gly з ІМ знайдено не було [329]. За результатами досліджень D.E. Lanfear, у пацієнтів після ІМ, які отримують терапію блокаторами β2-адренорецепторів і мають гаплотип Gly16Gly і Glu27Glu, показники смертності були нижчі, ніж у пацієнтів з іншими алельними варіантами [330]. За даними S.R. Heckbert алель Glu27Glu також пов'язан з меншим ризиком розвитку ГКС у пацієнтів старшого віку [331].

Встановлено, що пацієнти гомозіготи Glu27Glu перебувають у групі ризику раптової смерті [332], але залишається неясним внаслідок чого: або це вплив блокаторів β2-АР на раптову коронарну смерть, або вроджена протекція β2-АР по відношенню до шлуночкових аритмій [333].

Проте нами було встановлено взаємозв’язок між ожирінням та носійством G алеля та GG генотипу поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС: (ВР = 0,36, 95 % ДІ = [0,19–0,67], χ2=10,9; р<0,05) та (ВР = 2,8, 95 % ДІ = [1,5–5,2], χ2=10,8; р<0,05), окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель G та генотип GG мали вірогідні сильні кореляційні зв’язки з ІМТ (r=0,71; р<0,05) і (r=0,72; р<0,05). При цьому розподіл частоти алелів і генотипів у хворих на ІХС залежно від ІМТ продемонстрував вірогідне збільшення частоти виявлення алеля G (61,25 %, 71,83 % і 81,69 %) і генотипу GG (25 %, 32,39 % і 40,85 %) відповідно до збільшення маси тіла (p<0,05).

Отже, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля G і генотипу GG Gln27Glu гена *ADRB2* є факторами підвищеного ризику розвитку ожиріння у хворих на ІХС, що не суперечить результатам інших дослідників [334].

У хворих з ІХС й ожирінням за умов СС генотипу рівень глюкози крові склав 4,87±0,11 ммоль/л і майже не відрізнявся від такого у хворих з генотипами СG і GG Gln27Glu гена *ADRB2* (4,90±0,13 ммоль/л та 4,98±0,15 ммоль/л відповідно) (р>0,001). Така сама закономірність отримана щодо рівня глікозильованого гемоглобіну: 5,36±0,39 %, 5,48±0,43 % і 5,59±0,41 % у пацієнтів першої, другої та третьої підгруп (р>0,001). Проте, у хворих з GG генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння визначалися достовірно вищі рівні інсуліну та індексу НОМА. Рівень інсуліну у хворих з GG генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння склав 14,18±0,72 мкОД/мл і був на 51,76 % та 50,78 % вище, ніж у хворих з генотипами СС і СG Gln27Glu гена *ADRB2* (р<0,001); індекс НОМА дорівнював 3,14±0,61 од. у хворих першої підгрупи та був більший на 52,87 % і 51,59 % порівняно з хворими другої та третьої підгруп відповідно (р<0,001). Слід зазначити, що поєднаний перебіг ІХС й ожиріння характеризується гіперінсулінемією та ІР на тлі нормоглікемії, що асоційовано з GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, а також підтверджено вірогідними прямими кореляційними зв’язками між рівнем інсуліну (r=0,59; р<0,05), індексом НОМА (r=0,52; р<0,05) і GG генотипом Gln27Glu гена β2-адренорецепторів. Такі самі результати було отримано й іншими дослідниками. Так, за результатами Ishiyama-Shigemoto S. [335], встановлено, що поліморфізм Gln27Glu гена *ADRB2* асоційовано з розвитком ЦД 2 типу.

За нашими даними ІМТ у хворих з генотипом GG був вищий 12,78 % і 14,75 %, ніж у хворих з генотипами СС і СG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* (р<0,05). При цьому також встановлено прямі позитивні вірогідні кореляції між ІМТ (r=0,62; р<0,05) і GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*. У хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* рівень ТГ був на 41,97 % і 40,51 % вищим, ніж у хворих з генотипами СС і СG відповідно (р<0,05).

Таким чином, у нашому досліджені ми представили докази впливу генотипу GG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння на стан вуглеводного та ліпідного обмінів. Гомозиготи (GG) мали підвищений рівень інсуліну, НОМА, ІМТ і ТГ.

Наші результати узгоджуються з результатами багатьох дослідників, які повідомили, що Glu27Gln генотип гена *ADRB2* асоціойван з ожирінням [336]. Раніше встановлено, що гомозиготи (GG) гена *ADRB2* мають надлишкову масу тіла в порівнянні з гомозиготами (СС), а також мають ІР [337]. Аналогічно в іншому дослідженні Kunnas T., спостерігали значно більшу кількість вісцерального жиру у жінок з алелем Glu в порівнянні з Gln/Gln гомозиготами [338]. Masuo К. et al., повідомили, що мутації гена *ADRB2* пов'язані з підвищеною стійкістю до інсуліну й ожирінням [339]. Ishiyama-Shigemoto S. et al., запропонували асоціацію поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* з ожирінням, гіпертригліцеридемією та ЦД у японців [335]. Інше японське дослідження показало, що варіант рецептора Gln27Glu *ADRB2* був пов'язаний з ожирінням у чоловіків [340]. Хоча, ці та інші дослідження показують зв'язок між Gln27Glu, однак, існує значна дискусія з цієї асоціації, тому що було декілька досліджень, які були не в змозі показати істотний зв'язок між поліморфізмом гена *ADRB2* та ожирінням [341–343]. Хоча причини цієї невідповідності досліджень залишаються неясними, вони можуть бути пов’язані зі ступенем ожиріння досліджуваних або з генетичними відмінностями між етнічними групами. Тим не менш, подальші дослідження у великих популяціях зобов'язані перевірити ці результати.

Аналіз структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ІХС із супутнім ожирінням із різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* не виявив вірогідних відмінностей.

За результатами нашого дослідження носіями алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* були 12 осіб контрольної групи, що складає 17,14 %, 206 (46,40 %) хворий на ІХС і 80 (34,78 %) хворих на ІХС із супутнім ожирінням; алеля G – 58 (82,86 %), 238 (53,60 %) і 150 (65,23 %) відповідно. Генотипи поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* в обстежених розподілились наступним чином: у контрольній групі частіше зустрічався генотип GG – 25 осіб (71,43 %), рідше – генотип GA – 8 осіб (22,86 %) і лише 2 особи (5,71 %) мали генотип АА; у групі хворих на ІХС мала місце така сама тенденція – 56 пацієнтів (48,70 %) з генотипом GG, 38 пацієнтів (33,04 %) з генотипом GA і 21 пацієнт з генотипом АА; у разу поєднаного перебігу ІХС й ожиріння розподіл генотипів змінився: більшість хворих мали генотип GA – 90 (40,54 %), генотип GG – 74 (33,33 %) і генотип АА – 58 (26,13 %).

Іншими авторами для різних європейських популяцій були отримані схожі дані. У фінській популяції частота генотипу GG складає 74 %, 25 % для генотипу GA і 1 % для генотипу АА [344]. У польській популяції генотип GA зустрічався значно частіше – у 46 % випадків, генотип GG – у 53 % випадків, а генотип АА, так само, у 1 % випадків [345]. В іспанській популяції за даними Fernandez-Real J.M. (1997) частота генотипу GG складає 60,5 %, генотипу GA – 31,5 %, гомозиготної форми за алелем А – 8 %, однак це дослідження було проведено на недостатньо великій вибірці (38 осіб) [346]. Найбільш схожі дані за розподілом частоти виявлення алелів і генотипів були отримані під час обстеження італійської популяції – генотип GG зустрічався в 73,4 % випадків, генотип GA – 24 %, а генотип АА – у 2 % (Romeo S., 2001) [347]. Отримані дані доводять, що алель А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* зустрічається в більшості європейських популяцій у гетерозиготній формі (генотип GA), а частота гомозиготної форми не перевищує 2 % [348].

Проведення порівняльного аналізу розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* засвідчило, що в групі хворих на ІХС вірогідно частіше зустрічались на 29,26 % і 12,55 % алель А і генотип АА відповідно, ніж у контрольній групі – 46,40 % проти 17,14 % і 18,26 % проти 5,71 %; а частота генотипу GG у хворих на ІХС складає 48,70 %, що на 22,73 % менше, ніж у контрольній групі, де частота цього генотипу склала 71,43 % (p<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння носійство алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* було відзначено в 34,78 % випадків, що на 17,64 % вище, ніж у контрольній групі (17,14 %) (p<0,05). Алель А зустрічався частіше в гетерозиготній формі (GA) на 17,68 %, ніж у контрольній групі – 40,54 % проти 22,86 % і в гомозиготній формі (АА) – на 20,42 % (26,13 % проти 5,71 %); а також вірогідно рідше на 14,38 % і 38,1 % зустрічався алель G і його гомозиготний генотип (GG), ніж у осіб групи контролю – 59,91 % проти 74,29 % і 33,33 % проти 71,43 % відповідно (p<0,05).

Порівняння основних груп спостереження показало різницю за генотипом GG поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС залежно від маси тіла. Так, гомозиготна форма генотипу GG у хворих з нормальною масою тіла зустрічалась частіше на 15,37 %, ніж у хворих із ожирінням – 48,7 % проти 33,33 % випадків (p<0,05).

Оцінюючи роль різних варіантів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у патогенезі ІХС й ожиріння, слід зазначити, що, за попередніми даними, алель А, який зустрічався частіше у хворих з ІХС й у хворих з поєднанням ІХС й ожиріння, є фактором ризику розвитку ІХС, а зменшення частоти виявлення генотипу GG асоційовано з розвитком ожиріння.

У деяких роботах було встановлено, що алель G і генотип GG поліморфного локусу G-308A прозапального цитокіну ФНП-α асоціювалися з високим ризиком розвитку та тяжкістю клінічного перебігу ХСН й ІХС, а алель А і генотип АА поліморфного локусу G-308А гена *ФНП-α*, навпаки, асоціювалися з низьким ризиком розвитку даної патології [14, 113, 349]. У російській популяції було встановлено зниження ризику розвитку ІМ у носіїв гетерозиготного варіанту гена в позиції А308, а в групі пацієнтів з Q-позитивним ІМ частота АА генотипу зростала [350]. У турецькій популяції у гомозигот АА зареєстрований підвищений ризик розвитку ІМ [351]. У даних роботах аллель А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, як і в нашому дослідженні, асоціювався з підвищеним ризиком серцево-судинних подій. Причина таких суперечливих результатів не цілком ясна. Можливо, це пов'язано з різним дизайном виконаних досліджень і впливом на кінцеві результати деяких модифікуючих факторів ризику.

Оцінку значущості отриманих даних було проведено шляхом аналізу ВР з розрахунком ДІ для ВР, а також вірогідності частотного розподілу за критерієм χ2 з поправкою Мантеля-Хенцеля.

Наявність А алеля та АА генотипу поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов’язана з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 2, 67, 95% ДІ = [1,52–4,68], χ2=12,4; р<0,05) і (ВР = 1,84, 95% ДІ = [1,29–2,64], χ2=11,2; р<0,05), тоді як алель G був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,11, 95% ДІ = [0,02–0,57], χ2=9,7; р<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння прогресування ХСН від I до II ФК характеризувалось вірогідним збільшенням частоти виявлення алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* на 10,69 % і генотипу АА на 11,05 % (41 % проти 51,69 % і 22 % проти 33,05 %) і зменшенням частоти виявлення алеля G на 10,69 % і генотипу GG на 10,33 % (59 % проти 48,31 % і 40 % проти 29,67 %), від II до ІІІ-IV ФК – вірогідним зниженням на 10,37 % частоти виявлення генотипу GG (40 % проти 29,63 %) (р<0,05); від І до ІІІ-IV ФК – невірогідним підвищенням частоти виявлення алеля А і генотипу АА (41 % проти 49,07 % і 22 % проти 27,78 %) і від II до ІІІ-IV ФК – невірогідним зниженням частоти виявлення алеля А і генотипу АА (51,69 % проти 49,07 % і 33,05 % проти 27,78 %), (р>0,05). Збільшення ФК ХСН не показало зв’язку з генотипом GA.

Зазначена динаміка може бути пояснена тим, що носійство алеля А, як вже доведено, пов'язано з більш високим рівнем ФНП-α, у порівнянні з гомозиготами за алелем G [352, 353]. Причини підвищення рівня циркулюючих цитокінів при ХСН остаточно не вивчені, але при цьому встановлено, що на пізніх етапах розвитку захворювання підвищена експресія цитокінів у міокарді [354–356]; внесок продукції міокардом імунопептидів у підвищення рівня цитокінів в сироватці обмежений внаслідок поганої дифузії цитокінів до коронарного кровотоку. Припускають, що підвищення цитокінової агресії при ХСН може бути обумовлено системною тканинною гіпоксією, яка обумовлює розвиток системного запалення [357]. Ця динаміка цитокінів говорить про вичерпання механізмів втримання розвитку кахексії.

У хворих на ІХС й ожиріння із ФВ < 45 % вірогідно частіше на 18,17 % зустрічалось носійство алеля А [135 (55,79 %) проти 76 (37,62 %)] та рідше – алеля G [107 (44,21 %) проти 126 (62,38 %)] у порівнянні з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % (р<0,05). Алель А у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ майже з однаковою частотою зустрічався в гомозиготній і гетерозиготній формах – 44 (36,37 %) і 47 (38,84 %) відповідно, проте у хворих зі збереженою здатністю міокарда до скорочення домінував гетерозиготний генотип [32 (32,68 %)] у порівнянні з гомозиготним [22 (21,78 %)]. Порівнюючи розподіл генотипів у підгрупах, слід зазначити, що у хворих на ІХС й ожиріння з систолічною дисфункцією ЛШ вірогідно частіше на 14,59 % виявлявся генотип АА, ніж у хворих із ФВ > 45 % [44 (36,37 %) проти 22 (21,78 %)], а генотип GG, навпаки, – на 20,75 % рідше [30 (24,79 %) проти 46 (45,54 %)] (р<0,05).

Таким чином, формування систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєднаного перебігу з ожирінням, пов’язано з алелем А та генотипом АА гена *ФНП–α* (G-308A).

За даними літератури, алель -308А пов'язаний з 6-7-кратним збільшенням рівня транскрипції гена *ФНП–α* у порівнянні з алелем -308G, який має протективне значення для клінічного перебігу захворювання [358–360]. Внаслідок чого, у хворих, що мають високопродуктивний алель -308А гена *ФНП–α* можна очікувати більш виразні прояви їх медико-біологічних ефектів (надають прозапальну, цитотоксичну дію, викликають дисфункцію ендотелію, активують систему гемостазу, індукують апоптоз та ін.) [361, 362].

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем А (ВР = 1,58, 95 % ДІ = [1,12–2,24], χ2=6,9; р<0,05) і АА генотипом (ВР = 2,34, 95 % ДІ = [1,42–3,86], χ2=11,3; р<0,05) поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель А та генотип АА мали вірогідні сильні кореляційні зв’язки з ІМТ (r=0,61; р<0,05) і (r=0,67; р<0,05). Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС залежно від ІМТ встановило вірогідне збільшення частоти виявлення алеля А і генотипу АА, а також зменшення – алеля G відповідно до збільшення маси тіла. У свою чергу генотип GG зустрічався рідше у хворих з ожирінням ІІ і ІІІ стадії, ніж у хворих з ожирінням І стадії (р<0,05).

Отже, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля А і генотип АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН й ожиріння у хворих на ІХС. Раніше вже існувала думка про те, що ФНП–α міг би грати роль у розвитку ожиріння, який був пов'язаний із різними гено– та фенотипами [363]. Цікаво, що ожиріння, як відомо, пов'язано з підвищеним рівнем ФНП–α у жировій тканині й у людей, й у генетично огрядних або діабетичних гризунів [364]. Крім того, дослідження показало, що ФНП-α у жировій тканині значно корелює з відсотком жиру в осіб з підвищеною масою тіла [365]. Нещодавнє дослідження, підтверджуючи зв'язок між локусом гена *ФНП-α* й ожирінням у сім'ях франко-канадського походження, також знайшли зв'язок між цим локусом і підвищенням АТ [366]. Про позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією сироваткового ФНП-α і САТ також повідомлялося серед осіб населення Канади з ожирінням [367]. Хоча дослідження індійської популяції припускає, що G-308A мутація гена *ФНП-α* навряд чи буде відігравати важливу роль у розвитку ожиріння та пов'язаними з ним метаболічних порушень, таких як ІР і дисліпідемії [368]. Так само у дослідженні Hedayati M. встановлено, що не існує жодного зв'язку між поліморфним локусом G-308A гена *ФНП-α* і ожирінням [369]. Необхідні подальші дослідження, щоб вирішити цю неузгодженість.

Аналіз показників вуглеводного обміну виявив, що у хворих з ІХС й ожирінням, носіїв АА генотипу гена *ФНП-α* (G-308A) рівень глюкози склав 4,57±0,11 ммоль/л, інсуліну – 13,23±0,79 мкОД/мл, глікозильованого гемоглобіну – 5,17±0,39 %, індекс ІР НОМА дорівнював 2,69±0,46 од.; у носіїв GА генотипу – 4,50±0,09 ммоль/л, 7,63±0,68 мкОД /мл, 5,09±0,28 %, 1,53±0,35 од. відповідно; за умови GG генотипу вищенаведені показники відповідали значенням 4,46±0,08 ммоль/л, 7,11±0,80 мкОД /мл, 4,97±0,34 % і 1,41±0,43 од. Співставлення показників вуглеводного обміну в залежності від різних генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння показало, що у хворих з генотипом АА були вірогідно вищі значення інсуліну та індексу ІР НОМА. Рівень інсуліну був вищий у хворих з генотипом АА на 42,33 % і 46,26 %, ніж у хворих з генотипами GА і GG, а індекс ІР НОМА на 43,12 % і 47,58 % відповідно (р<0,001). Щодо рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну вірогідних відмінностей в залежності від генотипів гена *ФНП-α* виявлено не було (р>0,001). Таким чином, аналіз показників вуглеводного обміну в залежності від генотипів гена *ФНП-α* у хворих на ІХС й ожиріння показав, що носії генотипу АА мають більш виразні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, тоді як пацієнти з генотипами GА і GG володіють більшою стійкістю до глюко-метаболічних порушень. Отримані дані дозволяють припустити, що алель А є патологічним варіантом поліморфізму гена *ФНП-α* (G-308A), а алель G володіє протекторною дією. ОТ, ОС і співвідношення ОТ/ОС не відрізнялись у хворих з ІХС і ожирінням у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) (р>0,05). У свою чергу ІМТ у носіїв АА генотипу мав найбільше значення (39,43±0,62 кг/м2), що на 17,93 % і 18,49 % більше, ніж у носіїв генотипів GА і GG (р<0,05). Отже, генотип АА у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з ІМТ.

Оцінюючи ліпідний обмін у хворих на ІХС й ожиріння, перш за все, слід відзначити, що всі показники перевищували нормативні значення. Це пояснюється вкладом ІХС й ожиріння в перебудову ліпідного обміну за рахунок патогенетичних чинників. Вірогідних відмінностей щодо рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА у залежності від генотипів гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05). Рівень ЗХС знаходився в діапазоні від 5,47±0,08 ммоль/л до 5,63±0,06 ммоль/л, ХС ЛПВЩ дорівнював 0,85±0,03 ммоль/л у носіїв АА генотипу, 1,13±0,04 ммоль/л у носіїв GА генотипу та 1,26±0,03 ммоль/л у осіб з GG генотипом, ХС ЛПНЩ – 0,85±0,03 ммоль/л, 1,13±0,04 ммоль/л і 1,26±0,03 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,89±0,05 ммоль/л, 1,82±0,03 ммоль/л і 1,80±0,04 ммоль/л, а КА – 4,84±0,08, 4,76±0,06 і 4,68±0,07 відповідно. Рівень ТГ у групі пацієнтів з АА генотипом був вірогідно вищий на 30,80 % і 33,33 %, ніж у хворих з генотипами GА і GG, склавши 2,37±0,08 ммоль/л проти 1,64±0,07 ммоль/л і 1,58±0,09 ммоль/л (р<0,05). Отже, провідною особливістю перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ожирінням є статистично вірогідна гіпертригліцеридемія, яка асоційована з АА генотипом поліморфізму G-308A гена *ФНП-α*. Нами також визначено прямі кореляційні зв’язки між генотипом АА та рівнем інсуліну (r=0,56, р<0,05), індексом ІР НОМА (r=0,43, р<0,05), ІМТ (r=0,71, р<0,05), ТГ (r=0,69, р<0,05). Зворотній кореляційний зв'язок було встановлено між генотипом GG й ІМТ (r=–0,34, р<0,05).

Отримані в нашій роботі результати свідчать про залученість поліморфного локусу G-308А гена *ФНП-α* у формування порушень вуглеводного ті ліпідного обмінів, що відповідає даним літератури. Так, Sookoian S.C. et al. [370] стверджує, що ген *ФНП-α* бере участь у патогенезі метаболічного синдрому та може збільшувати ризик його розвитку. При цьому, у індивідуумів, що мають алель А гена *ФНП-α*, на 23% вище ризик розвитку ожиріння, в 1,25 рази підвищений рівень інсуліну в плазмі крові натще в порівнянні з гомозиготами GG. Згідно логістичному регресійному аналізу, у носіїв алеля А гена *ФНП-α* в 2,8 рази вище ризик розвитку ГХ залежно від ІМТ, співвідношення ОТ/ОС. За даними Fontaine-Bisson B. et al. [371], серед пацієнтів з ожирінням, носії алеля А *ФНП-α* мали більш виразну резистентність до інсуліну. Поряд з цим, за даними роботи Popko R. et al. [372], у дітей, з надмірною вагою частіше реєструвався генетичний -308А *ФНП-α* у порівнянні з контролем (р=0,04). Крім того, багато вчених відзначають, що концентрація ФНП-α збільшується при ожирінні [373]. Згідно мета-аналізу, проведеному Yu S. et al. [374], поліморфізм -308G>A гена *ФНП-α* є фактором ризику розвитку ЦД 2 типу у китайського населення. Аналогічні асоціації були встановлені в азіатській популяцій [375]. Однак, в інших етнічних групах, наприклад, у кавказців [376], японців [377] і індіанців [378] достовірних зв'язків -308G/A *ФНП-α* з формуванням ЦД встановлено не було.

Аналіз взаємозв’язку показників структурно-функціонального стану ЛШ із генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння виявив вірогідні відмінності щодо таких показників, як КДР, КСР, КДО, КСО, ММЛШ і ФВ у всіх обстежених хворих у порівнянні з контрольною групою. КДР у контрольній групі дорівнював 4,36±0,48 см, що на 20,29 %, 7,04 % і 12,17 % менше, ніж у хворих з генотипами АА, GА і GG, де значення цього показника склали 5,47±0,48 см, 4,69±0,40 см і 4,68±0,37 см відповідно (р<0,05). КСР був на 25,62 %, 11,44 % і 10,12 % більше у хворих з генотипами АА, GА і GG відповідно, ніж к осіб контрольної групи (4,06±0,38 см, 3,41±0,41 см і 3,36±0,38 см проти 3,02±0,44 см) (р<0,05). КСО у осіб контрольної групи склав 68,57±11,5 мл, КДО – 139,21±28,4 мл, що на 14,07 % і 19,22 % відповідно перевищувало значення цих показників (79,8±9,5 мл і 172,33±28,9 мл) у хворих з генотипом А/А; на 11,41 % і 17,70 % – у хворих з генотипом GА (77,4±10,3 мл і 169,15±27,4 мл); на 10,13 % і 17,39 % – у хворих з генотипом GG (р<0,05). ММЛШ була на 32,62 %, 24,94 % і 24,07 % менша у групі контролю, ніж у хворих з генотипами АА, GА і GG відповідно (281,4±49,2 г, 252,6±50,3 г і 249,7±48,9 г проти 189,6±43,5 г), а ФВ, навпаки, – на 32,14 %, 19,32 % і 17,18 % більша у групі контролю, ніж у хворих з різними генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) (62,38±11,1 % проти 42,33±7,6 %, 50,33±8,2 % і 51,66±8,4 %) (р<0,05).

Порівняння показників кардіогемодинаміки за генотипами гена *ФНП-α* (G-308A) показало, що вірогідних відмінностей не було знайдено щодо розмірів аорти, ЛП, ПП, КДО, КСО, ТЗСЛШ, ТМШП і ВТС (р>0,05). КДР був на 14,26 % і 14,44 % більшим у хворих з генотипом АА у порівнянні з хворими з генотипами GА і GG, що відповідало значенням 5,47±0,48 см, 4,69±0,40 см і 4,68±0,37 см відповідно (р<0,05). У хворих з генотипом АА КСР на 16,00 % і 17,24 % перевищував значення такого у хворих з генотипами GА і GG (4,06±0,38 см проти 3,41±0,41см і 3,36±0,38 см) (р<0,05). ММЛШ була на 10,24 % і 11,27 % більша, а ФВ – на 15,90 % і 18,06 % менша у хворих з генотипом АА, ніж зазначені показники у хворих з генотипами GА і GG (р<0,05).

Таким чином, у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом АА гена *ФНП-α* (G-308A) відбуваються більш значущі порушення в структурі та функції міокарда, а саме, збільшення розмірів ЛШ, його маси на тлі зменшення скоротливої здатності, що відповідає несприятливому ремоделюванню ЛШ у обстежених хворих і може бути пояснено негативною інотропною дією й індукцією апоптичної загибелі кардіоміоцитів, що обумовлено дією прозапального цитокіну ФНП-α, експресія якого підвищена в осіб з генотипом АА.

Звертали увагу відмінності в показниках діастолічної функції у хворих на ІХС й ожиріння при різних генотипах гена *ФНП-α* (G-308A): у хворих з генотипом АА визначалось збільшення співвідношення піків Е/А, що дорівнювало 1,81±0,04 од. поряд зі зниженням часу ізоволюметричного розслаблення (iVRT) до 84,5±2,5 мс та показнику часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) до 198,3±6,8мс, що вказує на діастолічну дисфункцію за рестриктивним типом.

Отже, генотип АА гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС й ожиріння потенціює прогресування порушення структури та функції ЛШ, що може бути пов’язано з запаленням ендотеліальних клітин, яке індуковане ФНП-α, експресія якого підвищена за умов носійства А алеля, із наступною нейтрофільною дегрануляцією гранулоцитів, прискоренням ПОЛ. Це може зруйнувати структурну цілісність і функцію ендотеліальних клітин, що призводить до дисбалансу в ендотеліальних клітинах, які секретують активні речовини. Зниження синтезу та вивільнення судинорозширювальних речовин і підвищена секреція вазоконстрикторів призводить до прискорення вазоконстрикції, а також підвищую периферичний опір й АТ. Низький стан перфузії обумовлено капілярною контракцією [379, 380]. Наведені дані пояснюють механізми гемодинамічних порушень на рівні патогенетично значущих.

У контрольній групі алель С поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* зустрічався в 47 осіб, що склало 67,14 %, алель G – у 23 (32,86 %), а генотипи СС, СG і GG розподілились наступним чином: 9 (25,71 %), 19 (54,29 %) і 7 (20 %) відповідно. У хворих на ІХС алель С мали 123 хворих (53,48 %), а алель G – 107 (46,52 %), генотип СС – 15 (13,04 %), генотип СG – 54 (46,96 %) і генотип GG – 46 (40 %) пацієнтів. Поєднаний перебіг ІХС й ожиріння характеризувався виявленням алеля С у 158 хворих (35,59 %), алеля G – у 286 хворих (64,41 %), а генотипів СС, СG і GG – у 24 (10,81 %), 67 (30,18 %) і 131 (59,01 %) пацієнтів відповідно.

Проведення порівняльного аналізу показало, що у хворих на ІХС алель С і генотип СС зустрічались вірогідно рідше на 18,64 % і 12,67 %, ніж у контрольній групі, а алель G і генотип GG – частіше на 18,64 % і 20 % (p<0,05). У хворих на ІХС й ожиріння частота виявлення усіх алелів і генотипів вірогідно відрізнялась від розподілу в групі контролю (p<0,05). Так, алель С і генотипи СС, СG рідше були виявлені у хворих з коморбідним перебігом ІХС й ожиріння в порівнянні з контрольною групою на 31,55 % і 14,9 %, 24,11 % відповідно, а алель G і генотип GG, навпаки, – частіше на 31,55 % і 39,01 %. Вірогідно частіше у хворих на ІХС й ожиріння на 19,01 % зустрічався генотип GG і рідше на 16,78 % генотип СG у порівнянні з хворими на ІХС без ожиріння (p<0,05).

Таким чином, алель G і генотип GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* асоційовані з розвитком ІХС й ожиріння.

Наявність G алеля та GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС з супутнім ожирінням асоціювалась з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 2, 55, 95% ДІ = [1,72–3,79], χ2=22,8; р<0,05) і (ВР = 11,95, 95% ДІ = [3,41–41,91], χ2=22,5; р<0,05), тоді як алель С був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,39, 95% ДІ = [0,26–0,58], χ2=22,75; р<0,05).

Частково, наші результати підтверджуються результатами інших робіт, присвячених аналізу взаємозв'язків поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* із ризиком виникнення серцево-судинних захворювань і їх прогресуванням. Так, у роботі Березікової К.М. [381] встановлено роль генотипу GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, обумовлюючого генетичну схильність, у якості провідного патогенетичного механізму ішемічної дисфункції міокарда та ХСН. Це вказує на предикторне значення цього генотипу в ранній діагностиці ХСН ішемічного ґенезу. Є дані про зв'язок поліморфізму *ІЛ-6* -174 GС із підвищеним ризиком розвитку ІХС. У чоловіків з СС генотипом ризик коронарної хвороби серця вище в порівнянні з GG генотипом, складаючи 1,54 (95% ДІ 1,0-2,23; р = 0,048), і найбільш виразний у курців – 2,66 (95% ДІ 1,64-4,32) [382]. Крім того, є дані про збільшення рівня *ІЛ-6* через 6 годин після проведення АКШ при наявності генотипу 572С і 174С [383], асоціації поліморфізму *ІЛ-6* гена G-174C за генотипом СС і підвищенні частоти ССУ (реваскуляризації, ІМ, смерті; HR – 3,58) у пацієнтів з хронічним гемодіалізом [384]. В іншому дослідженні простежено зв'язок між генотипом GG і розвитком ФП після операцій на коронарних артеріях [385].

Отже, необхідно відзначити, що наявність суперечливих даних у різних популяціях при вивченні генетичної детермінації ХСН при ІХС може пояснюватися не тільки існуючими відмінностями в критеріях відбору та протоколів формування груп порівняння, різною мірою враховують вплив негенетичних факторів, національних особливостей, а й багатофакторними складними механізмами розвитку ХСН, залежними від безлічі молекулярно-генетичних факторів, які створюють умови для складних патофізіологічних ген-генних взаємодій, що є предметом активного цілеспрямованого вивчення в останні роки.

У хворих на ІХС й ожиріння з I ФК ХСН алель А зустрічався в 27 % хворих, алель G – у 73 %, генотип СС – у 12 %, генотип CG – у 30 %, генотип GG – у 58 %. Для хворих 2 підгрупи (ІХС й ожиріння з IІ ФК ХСН) був характерним наступний розподіл: 24,15 % хворих мали алель С, 75,85 % – алель G, 9,32 % – генотип СС, 29,66 % – генотип C/G і 61,02 % – генотип GG. Хворі з III-IV ФК ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, у 25,93 % мали алель С, 74,07 % – алель G, 11,11 % – генотип СС, 29,63 % – генотип CG і 59,26 % – генотип GG. Розподіл частоти алелів і генотипів залежно від ФВ у хворих на ІХС й ожиріння показав, що у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель С поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* зустрічався в 30,17 % хворих, алель G – 69,83 %, генотипи СС, СG і GG – у 12,40 %, 33,38 % і 54,22 % відповідно. У хворих із ФВ > 45 % носіями алеля С були 28,71 % хворих, алеля G – 71,29 %, генотипу СС – 8,91 %, генотипу СG – 39,6 %, генотипу GG – 51,49 %.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем G (ВР = 1,58, 95 % ДІ = [1,12–2,24], χ2=6,9; р<0,05) та GG генотипом (ВР = 1,98, 95 % ДІ = [1,25–3,16], χ2=8,4; р<0,05) поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*. Генотип GG зустрічався вірогідно частіше у хворих з ІХС й ожирінням ІІІ стадії на 15,26 % і 8,45 %, ніж у хворих із супутнім ожирінням І і ІІ стадій (р<0,05). У свою чергу, генотип CG у хворих з ІХС й ожирінням ІІІ стадії зустрічався рідше на 11,21 %, ніж у хворих з ожирінням І стадії (р<0,05). Алелі С, G і генотип СС мали невірогідний розподіл у хворих на ІХС у залежності від ступеня ожиріння (р>0,05).

Вивченню ролі поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у розвитку ожиріння присвячена невелика кількість робіт, результати яких мають суперечливі дані. Наші результати, на відміну від того, що було повідомлено у метааналізі P.C. Underwood [386], узгоджуються з результатами, що були отримані після проведення досліджень серед американців та іспанців [387], які показують, що гомозиготи з GG-гаплотипом пов'язані з ІР, ЦД 2 типу й ожирінням.

Дослідження показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* показало, що у пацієнтів з генотипом СС рівень глюкози склав 4,47±0,09 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 4,86±0,22 %, інсуліну – 6,54±0,76 мкОД/мл, а індекс ІР НОМА дорівнював 1,30±0,47 од., що не відрізнялось від нормативних значень. У хворих з СG генотипом порушення вуглеводного обміну також не виявлені: рівень глюкози відповідав значенню 4,48±0,10 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 4,86±0,22 %, інсуліну – 6,89±0,57 мкОД/мл, індекс ІР НОМА – 1,37±0,41 од. У свою чергу генотип GG призводив до певних глюко-метаболічних порушень. Так, рівень глюкози дорівнював 4,46±0,08 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 5,09±0,25 %, що входило до меж норми, а рівень інсуліну й індекс ІР НОМА склали відповідно 12,51±0,63 мкОД/мл і 2,48±0,39 од., що перевищувало показники здорових осіб. Порівняльний аналіз продемонстрував, що у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG рівень інсуліну був на 44,92 % більше, ніж у хворих з генотипом СG і на 47,72 % вищий за значення такого у хворих з генотипом СС (p<0,05). Таку саму динаміку мав й індекс ІР НОМА: у хворих з генотипом GG він був вірогідно вищий на 44,76 % і 47,58 %, ніж у пацієнтів з генотипами СG і СС відповідно (p<0,05). Отже, генотип GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння мав негативний вплив на показники вуглеводного обміну за рахунок гіперінсулінемії та прогресування ІР.

Наші результати відповідають даним літератури, про значення поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, локалізованого у функціональних промоторних ділянках і транскріпціонально стимулюючого утворення цитокіну, у патогенезі ІР, що асоціюється з порушенням дії інсуліну та розвитком ЦД [388]. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, що показали асоціацію алеля G в позиції -174 гена *ІЛ-6* з розвитком ІР і ЦД 2 типу [389, 390] та суперечать дослідженням, в яких чутливість тканин до інсуліну залежала від СС поліморфізму гена *ІЛ-6* (C-174G) [391].

У ході дослідження встановлено, що у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом СС ОТ був 112,75±1,43 см, ОС – 112,64±1,39 см, ОТ/ОС – 1,00±0,002 од., ІМТ – 34,13±0,61 кг/м2, ОШ – 48,57±1,04 см. У пацієнтів з генотипом СG конституційні показники мали наступні значення: ОТ дорівнював 113,82±1,33 см, ОС – 113,11±1,26 см, ОТ/ОС – 1,01±0,001 од., ІМТ – 34,18±0,59 кг/м2, ОШ – 48,92±0,93 см, а в носіїв алеля G у гомозиготному положенні такі: ОТ склав 114,63±1,47 см, ОС – 114,08±1,51 см, ОТ/ОС – 1,01±0,002 од., ІМТ – 39,67±0,64 кг/м2, ОШ – 49,19±0,79 см. Порівняння зазначених показників залежно від генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС й ожиріння показало вірогідно більш високі значення ІМТ у пацієнтів з генотипом GG на 13,84 % і 13,97 %, ніж у осіб з генотипами СG і СС відповідно (p<0,05). Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було. Таким чином, ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з генотипом GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, що підтверджено даними кореляційного аналізу (r=0,71; р<0,05). Інші автори також знаходили асоціацію ІМТ з генотипами поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* [392, 393].

Рівень ЗХС у носіїв алеля С у гомозиготному положенні дорівнював 5,53±0,06 ммоль/л, ТГ – 1,61±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,29±0,03 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,33±0,09 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,79±0,07 ммоль/л, КА – 4,59±0,08 од. Генотип СG характеризувався наступними показниками ліпідограми: рівень ЗХС склав 5,60±0,08 ммоль/л, ТГ – 1,67±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,28±0,05 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,36±0,06 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,81±0,05 ммоль/л, КА – 4,67±0,05 од. У пацієнтів з генотипом GG рівень ЗХС мав значення 5,61±0,05 ммоль/л, ТГ – 1,72±0,09 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,11±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,49±0,08 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,83±0,06 ммоль/л, КА – 4,78±0,07 од. У хворих на ІХС й ожирінні вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* знайдено не було (p>0,05). Тобто, можна зробити висновок, що порушення ліпідного обміну в обстежених хворих не пов’язані з жодним із генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*. Також не було знайдено зв’язків між показниками ліпідного обміну та генотипами поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* у пілотному дослідженні Tretjakovs P. і співавторів [394], у роботах Henningsson S. і співавторів [395], Phulukdaree A. і співавторів [396], Sun G.Q. і співавторів [397], Xie F. і співавторів [398], за результатами мета-аналізу [399].

У хворих з генотипом СС розмір аорти дорівнював 3,21±0,26 см, ЛП – 3,75±0,25 см, ПП – 4,08±0,29 см, КДР – 4,89±0,41 см, КСР – 3,67±0,31 см, КДО – 169,43±27,0 мл, КСО – 78,9±9,8 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,07 см, ТМШП – 1,30±0,09 см, ММЛШ – 269,1±47,3 г, ВТС – 0,53±0,07 см, ФВ – 49,14±8,7 %. Генотип СG характеризувався наступними структурно-функціональними параметрами ЛШ: розмір аорти відповідав значенню 3,23±0,25 см, ЛП – 3,78±0,19 см, ПП – 4,07±0,30 см, КДР – 4,97±0,43 см, КСР – 3,78±0,42 см, КДО – 170,31±26,9 мл, КСО – 79,5±9,4 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,09 см, ТМШП – 1,30±0,08 см, ММЛШ – 272,5±48,7 г, ВТС – 0,52±0,08 см, ФВ – 48,27±8,1 %. У пацієнтів, які мали генотип GG розмір аорти склав 3,26±0,22 см, ЛП – 3,82±0,23 см, ПП – 4,09±0,23 см, КДР – 5,06±0,42 см, КСР – 3,89±0,36 см, КДО – 173,24±26,4 мл, КСО – 81,2±9,7 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,08 см, ТМШП – 1,31±0,07 см, ММЛШ – 276,6±48,4 г, ВТС – 0,53±0,09 см, ФВ – 46,54±7,9 %.

У хворих на ІХС й ожиріння з генотипами GG, СG і СС КДР перевищував значення такого у осіб контрольної групи, де значення цього показника склало 4,36±0,48 см, на 13,83 %, 12,27 % і 10,84 % відповідно (р<0,05). КСР у контрольній групі дорівнював 3,02±0,44 см, що на 22,37 %, 20,11 % і 17,71 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, СG і СС відповідно (р<0,05). У осіб групи контролю КДО і КСО відповідали значенням 139,21±28,4 мл і 68,57±11,5 мл і були менші за такі на 19,64 %, 18,26 %, 17,84 % (для КДО) і на 15,55 %, 13,75 %, 13,09 % (для КСО) , ніж у хворих з генотипами GG, СG і СС відповідно (р<0,05). Так само, ММЛШ у контрольній групі мала значення 189,6±43,5 г і була менша, ніж така у хворих з генотипами GG, СG і СС на 58,55 %, 30,42 % і 29,54 % відповідно (р<0,05). ФВ, навпаки, була вище у осіб контрольної групи на 25,39 %, 22,62 % і 21,22 % у порівнянні з ФВ у хворих з генотипами GG, СG і СС відповідно та дорівнювала 62,38±11,1 % (р<0,05). Діастолічна функція міокарда ЛШ у хворих з ІХС й ожирінням носіїв GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* була представлена наступними значеннями: Е – 64,31±2,9 мм/с, А – 71,09±1,5 мм/с, IVRT – 103,8±2,3 мс, DT – 229,1±6,7 мс, Е/А – 0,90±0,03 од.; носіїв СG генотипу: Е – 63,92±2,5 мм/с, А – 71,84±1,3 мм/с, IVRT – 105,9±2,6 мс, DT – 231,5±7,3 мс, Е/А – 0,89±0,04 од.; носіїв СС генотипу: Е – 63,71±2,8 мм/с, А – 71,27±1,6 мм/с, IVRT – 105,1±2,2 мс, DT – 230,2±6,3 мс, Е/А – 0,89±0,03 од.

Порівняння показників кардіогемодинаміки та дослідження діастолічної функції у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* не виявило вірогідних відмінностей.

Нами встановлено, що у контрольній групі мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp): носіями алеля А були 29 осіб, що склало 41,43 %, алеля G – 42 особи (58,57 %); генотипи GА, АА і GG мали 17 (48,57 %), 6 (17,14 %) і 12 (34,29 %) осіб відповідно. Носіями алеля А були 70 хворий на ІХС, що дорівнювало 30,43 %, алеля G – 160 пацієнти (69,57 %). Генотипи G/А, АА і GG мали 46 (40,00 %), 12 (10,43 %) і 57 (49,57 %) хворих на ІХС відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння носіями алеля А були 135 пацієнтів (30,41 %), алеля G – 309 осіб (69,59 %); генотипів GА, АА і GG – 91 (40,99 %), 22 (9,91 %) і 109 (49,10 %) відповідно. Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу GG. У хворих на ІХС частіше зустрічався алель G на 11,00 % і генотип GG на 15,28 %, ніж у контрольній групі. Алель А на 11,00 % частіше зустрічався в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС. Так само й в групі хворих з ІХС й ожирінням – алель G і генотип GG зустрічались на 11,02 % і 14,81 % частіше, а алель А на 11,02 % рідше, ніж у контрольній групі. У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) між групами обстежених хворих статистично вірогідних відмінностей не встановлено, що, можливо, пов’язано з особливостями вибірки або підпорядкованістю дії цього поліморфного маркера іншим генетичним чинникам.

Частота розподілу генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) заданими літератури істотно відрізняється в досліджуваних популяціях, більше того, одна група дослідників пов’язує ризик виникнення ІХС [400] та негативні впливи на її перебіг із наявністю алеля G [401], інша — з алелем А [402, 403].

Наявність G алеля та GG генотипу поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов’язана з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 2,74, 95% ДІ = [1,22–10,46], χ2=8,2; р<0,05) і (ВР = 2,58, 95% ДІ = [1,46–9,95], χ2=5,8; р<0,05), тоді як алель А був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,33, 95% ДІ = [0,19–0,57], χ2=15,7; р<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння з І ФК ХСН алель А поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) зустрічався в 33 хворих, що склало 33 %, алель G – у 67 хворих (67 %), а генотипи GA, АА і GG – у 21 (42 %), 6 (12 %) і 23 (46 %) пацієнтів відповідно. У другій підгрупі носіями алеля А були 62 особи, що дорівнювало 26,27 %, алеля G – у 174 хворих (73,73 %), а генотипів GA, АА і GG – у 44 (37,28 %), 9 (7,63 %) і 65 (55,09 %) пацієнтів відповідно. У третій підгрупі частота виявлення алелів і генотипів була наступна: для алеля А – 31 (28,70 %), алеля G – 77 (71,30 %), генотипів GA, АА і GG – 21 (38,89 %), 5 (9,26 %) і 28 (51,85 %) відповідно. Проведення порівняльного аналізу виявило вірогідне збільшення частоти виявлення алеля G і зменшення алеля А поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) від І до ІІ ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння. Таким чином, прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння асоціювалось з алелем G поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp), а алель А мав захисні властивості.

У дослідженні Velloso M.W. і співавторів уперше було проведено оцінку зв’язку поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) з ХСН у населення Бразилії та отримано наступні результати, які не суперечать нашим: частота виявлення алеля G у групі хворих була 72%, а генотипу GG – 49%, що дозволило зробити науковцям висновок про взаємозв’язок алеля G і генотипу GG із розвитком та прогресуванням ХСН [404]. З іншого боку, канадське дослідження, у якому оцінювались кілька поліморфізмів, у тому числі Т-786C і Glu298Asp, не продемонструвало ніяких зв’язків між цими поліморфізмами та ХСН [405]. Отже, клінічні докази свідчать про те, що поліморфізми гена *eNOS* (Glu298Asp) можуть мати різні ефекти залежно від раси [406].

У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А зустрічався в 68 пацієнтів, що склало 28,10 %, алель G – 174 (71,90 %), генотипи GA, АА і GG – 48 (39,67 %), 10 (8,26 %) і 63 (52,07 %) відповідно. Розподіл частоти виявлення алелів і генотипів у хворих із ФВ > 45 % відбувався наступним чином: носіями алеля А були 69 (34,16 %) хворих, алеля G – 133 (65,84 %), а генотипів GA, АА і GG – 45 (44,55 %), 12 (11,88 %) і 44 (43,57 %) осіб відповідно. Вірогідно частіше у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ зустрічався генотип GG на 8,5 % відповідно, ніж у пацієнтів першої підгрупи, що підтверджує попередні результати.

Деякі дослідники пов'язують поліморфізм Glu298Asp (rs1799983) гена *еNOS* із дозозалежним зниженням ферментативної активності еNOS і зниженням продукції NO [407]. Зниження синтезу NO ендотеліальними клітинами судин є одним з патофізіологічних базисів розвитку та прогресування ХСН [408]. Тобто, за наведеними вище результатами, зв'язок алеля G і генотипу GG поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) із систолічною дисфункцією ЛШ і прогресуванням ХСН у хворих на ІХС й ожиріння призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції за рахунок зменшення продукції NO клітинами ендотелію.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС не був пов’язан, за результатами нашого дослідження, із жодним із алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp). Не було знайдено нами й динаміки щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від ІМТ. Так само не знайшли зв’язку між поліморфізмом гена *eNOS* (Glu298Asp) й ожирінням інші дослідники [409, 410].

Рівень глюкози у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG склав 4,42±0,09 ммоль/л, з генотипом GА – 4,37±0,11ммоль/л, а у пацієнтів з генотипом АА – 4,40±0,08 ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну дорівнював 4,99±0,29 % у хворих з GG генотипом, 4,81±0,34 % у осіб з GА генотипом і 4,72±0,26 в осіб з АА генотипом. У хворих з генотипом GG рівень інсуліну був 6,46±0,58 мкОД/мл, з генотипом GА – 6,44±0,61 мкОД/мл і з генотипом АА – 6,39±0,62 мкОД/мл. Індекс ІР НОМА у хворих з генотипом GG мав значення 1,27±0,31 од., з генотипом GА – 1,25±0,37 од., з генотипом АА – 1,25±0,26 од.

Отже, генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння не мали внеску в стан вуглеводного обміну. Так само Franks P.W. і співавтори [411] досліджували вплив поліморфізму гена *eNOS* на толерантність до глюкози на тлі фізичного навантаження в осіб з діабетом (n=461) і в контрольній групі (n=474) у американців та іспанців європейського походження з порушенням толерантності до глюкози. Дослідження не підтвердило, що варіанти гена еNOS впливають на ризик виникнення діабету, толерантність до глюкози та модифікують зв'язок між витратами енергії та толерантністю до глюкози.

Тоді, як N. Maruyama і співавтори довели, що поліморфізм гена *eNOS* Glu289Asp впливає на рівень інсуліну в японців, які не мали діабету [412].

Нами не було встановлено зв’язку між антропометричними показниками, ліпідним профілем і генотипами поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння. У літературі наводяться дані, про те, що генотипи поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp) були пов'язані з ІР [413], ЦД 2 типу [414], підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ протягом гострої фази ІМ [415] і МС [416], проте, проведене нами дослідження спростувало ці результати.

КДР у контрольній групі дорівнював 4,36±0,48 см, що на 25,98 %, 6,24 % і 3,33 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, GА і АА, де значення цього показника склали 5,89±0,44 см, 4,65±0,39 см і 4,51±0,46 см відповідно (р<0,05). КСР був на 30,58 %, 10,39 % і 7,36 % більше у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно, ніж к осіб контрольної групи (4,35±0,39 см, 3,37±0,41 см і 3,26±0,35 см проти 3,02±0,44 см) (р<0,05). КСО у осіб контрольної групи склав 68,57±11,5 мл, КДО – 139,21±28,4 мл, що на 23,47 % і 23,16 % відповідно перевищувало значення цих показників (89,6±9,2 мл і 181,16±24,9 мл) у хворих з генотипом G/G; на 12,43 % і 19,33 % – у хворих з генотипом GА (78,3±9,5 мл і 172,57±25,3 мл); на 12,20 % і 18,3 % – у хворих з генотипом АА (78,1±9,4 мл і 170,39±26,7 мл) (р<0,05). ФВ, навпаки, – на 34,02 %, 20,92 % і 21,19 % більша у групі контролю, ніж у хворих з різними генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) (62,38±11,1 % проти 41,16±7,5 %, 49,33±7,9 % і 49,16±8,1 %) (р<0,05).

Порівняння показників кардіогемодинаміки за генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) показало, що вірогідних відмінностей не було знайдено щодо розмірів аорти, ЛП, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ і ВТС (р>0,05). КДР був на 21,05 % і 23,43 % більшим у хворих з генотипом GG у порівнянні з хворими з генотипами GА і АА, що відповідало значенням 5,89±0,44 см, 4,65±0,39 см і 4,51±0,46 см відповідно (р<0,05). У хворих з генотипом GG КСР на 22,53 % і 25,06 % перевищував значення такого у хворих з генотипами GА і АА (4,35±0,39 см проти 3,37±0,41см і 3,26±0,35 см) (р<0,05). КДО та КСО були на 4,74 % і 5,94 % та на 12,61 % і 12,83 % більші, а ФВ – на 16,56 % і 16,27 % менша у хворих з генотипом G/G, ніж зазначені показники у хворих з генотипами GА і АА (р<0,05).

Таким чином, генотип GG гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння був пов’язан із порушенням структури та функції міокарда у вигляді дилатації порожнин серця та зниження здатності до скорочення.

Максимальна швидкість раннього наповнення (Е) у хворих з генотипом GG склала 63,27±2,7 мм/с, з генотипом GА − 63,16±2,8 мм/с, з генотипом АА – 63,09±2,6 мм/с. Максимальна швидкість пізнього наповнення передсердь (A) дорівнювала у пацієнтів з генотипом GG 70,41±1,6 мм/с, з генотипом GА – 70,38±1,5 мм/с і з генотипом АА – 70,29±1,8 мм/с. Співвідношення піків Е/А, що має важливе значення у визначенні діастолічної дисфункції, у пацієнтів з генотипом GG виявилося менш 1, що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ, так само як і у хворих з генотипами GА і АА, склавши 0,90±0,03 од. і 0,90±0,04 од. відповідно. Час ізоволюметричного розслаблення (iVRT) у хворих із генотипами GG, GА і АА склав 104,6±2,2 мс, 104,8±2,7 мс і 105,2±2,3 мс відповідно. Не визначалися відмінності в показнику часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), що склав 231,9±5,8 мс, 232,4±7,1 мс і 231,9±6,6 мс в осіб з генотипами GG, GА і АА відповідно. Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфного локусу гена *eNOS* (Glu298Asp) показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05).

При аналізі розподілу частот алелей і генотипів досліджуваного гена проводилося порівняння з даними, отриманими в європейських популяціях, за допомогою бази даних dbSNP Національного центру біотехнологічної інформації США [289].

У контрольній групі мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 41 особа, що склало 58,57 %, алеля G – 29 осіб (41,43 %); генотипи GА, АА і GG мали 15 (42,86 %), 7 (20 %) і 13 (37,14 %) осіб відповідно.

Носіями алеля А були 87 хворих на ІХС, що дорівнювало 37,83 %, алеля G – 143 пацієнти (62,17 %). Генотипи GА, АА і GG мали 47 (40,87 %), 20 (17,39 %) і 48 (41,74 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння носіями алеля А були 147 пацієнтів (33,19 %), алеля G – 297 осіб (66,89 %); генотипів GА, АА і GG – 81 (36,49 %), 33 (14,87 %) і 108 (48,64 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелів А, G і генотипу GG. У хворих на ІХС й ожиріння частіше зустрічався алель G на 25,46 % і генотип GG на 11,5 %, ніж у контрольній групі. Алель А на 25,46 % частіше зустрічався в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС й ожиріння (p<0,05). Вірогідних відмінностей між групою хворих на ІХС і контрольною групою щодо розподілу частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) знайдено не було (p>0,05).

Таким чином, за результатами нашого дослідження, алель G і генотип GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) було асоційовано із розвитком ожиріння.

Розподіл алелей і генотипів поліморфних маркерів гена лептину (Arg223Gln) відповідав даним, отриманим в європейських популяційних дослідженнях [417–422].

У хворих на ІХС й ожиріння з І ФК ХСН розподіл алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) відбувався наступним чином: алель А мали 37 пацієнтів, що відповідало 37 %, алель G – 63 особи (63 %), генотипи GА, АА і GG – 21 (42 %), 8 (16 %) і 21 (42 %) відповідно. ІІ ФК ХСН характеризувався носійством А алеля в 88 хворих, що дорівнювало 37,29 %, алеля G в 148 пацієнтів (62,71 %), генотипів GА, АА і GG у 48 (40,68 %), 20 (16,95 %) і 50 (42,37 %) відповідно. Носіями алеля А у хворих з ІІІ-IV ФК ХСН були 38 осіб (35,19 %), алеля G – 70 (64,81 %), генотипів GА, АА і GG – 22 (40,74 %), 8 (14,81 %) і 24 (44,45 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння не довело наявності вірогідних відмінностей між підгрупами. У хворих на ІХС й ожиріння з ФВ > 45 % носіями алеля А були 75 пацієнтів (37,13 %), алеля G – 127 (62,87 %), генотипів GА, АА і GG – 41 (40,59 %), 17 (16,84 %) і 43 (42,57 %) відповідно. У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А зустрічався в 92 пацієнтів, що склало 38,02 %, алель G – 150 (61,98 %), генотипи GA, АА і GG – 50 (41,32 %), 21 (17,36 %) і 50 (41,32 %) відповідно. Розбіжностей у розподілу алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння встановлено не було. Отже, отримані дані засвідчують, що розвиток і прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння не залежать від поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) і не пов’язані з жодним з алелів і генотипів.

Наявність G алеля та GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС була пов’язана з розвитком ожиріння, відповідно (ВР = 1,70, 95% ДІ = [1,26–2,31], χ2=11,8; р<0,05) і (ВР = 2,77, 95% ДІ = [1,50–5,12], χ2=10,9; р<0,05). Носіями алеля А були 66 хворих на ІХС й ожиріння І ст., що дорівнювало 41,25 %, алеля G – 94 пацієнти (58,75 %). Генотипи АА, GА і GG мали 18 (22,5 %), 30 (37,5 %) і 32 (40 %) хворих на ІХС й ожиріння І ст. відповідно. У групі хворих з ожирінням ІІ ст. мав місце наступний розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): носіями алеля А були 50 осіб, що склало 35,21 %, алеля G – 92 пацієнти (64,79 %); генотипи АА, GА і GG мали 13 (18,31 %), 24 (33,80 %) і 34 (47,89 %) осіб відповідно. У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС й ожиріння ІІІ ст. носіями алеля А були 41 пацієнтів (28,87 %), алеля G – 101 особа (71,13 %); генотипів АА, GА і GG – 8 (11,28 %), 25 (35,2 %) і 38 (53,52 %) відповідно.

Носіями алеля G були на 12,38 % і 6,34 % більше хворих на ІХС й ожиріння ІІІ ст. у порівнянні з пацієнтами 1 і 2 груп, тоді як алель А, навпаки, зустрічався частіше в осіб з ожирінням І і ІІ ст. Генотип GG вірогідно частіше зустрічався у хворих на ІХС й ожиріння ІІІ ст. на 13,52 % і 5,63 %, а генотип АА – рідше на 11,22 % і 7,03 %, ніж у хворих з ожирінням І і ІІ ст. відповідно. Таким чином, серед хворих на ІХС й ожиріння частіше зустрічаються алель G і GG генотип поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), причому частота їх виявлення збільшується відповідно зростанню ІМТ.

Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими V.S. Mattevi зі співавторами в 2002 році [423], О. Portoles зі співавторами в 2006 році [424], Y. Y. Yako 2012 році [425], і свідчать про те, що носійство цього генотипу пов'язано з розвитком ожиріння. Однак, в роботі Т. Gotoda зі співавторами [426], A. Constantin зі співавторами [427] та за результатами мета-аналізу, виконаного М. Нео зі співавторами [428], цих взаємозв'язків отримано не було. Більше того, N. Yiannakouris зі співавторами в 2001 році встановили, що серед людей з нормальною масою тіла достовірно більше гомозигот за 223R алелем, ніж у групі пацієнтів з надмірною масою тіла й ожирінням [429]. Результати досліджень суперечливі та вимагають проведення подальших досліджень.

Аналіз показників вуглеводного обміну виявив, що у хворих з ІХС й ожирінням, носіїв АА генотипу гена лептину (Arg223Gln) рівень глюкози склав 4,49±0,09 ммоль/л, 7,08±0,82 – 13,23±0,79 мкОД/мл, глікозильованого гемоглобіну – 5,06±0,29 %, індекс ІР НОМА дорівнював 1,41±0,45 од.; у носіїв GА генотипу – 4,53±0,08 ммоль/л, 7,54±0,71 мкОД /мл, 5,11±0,24 %, 1,52±0,33 од. відповідно; за умови GG генотипу вищенаведені показники відповідали значенням 4,58±0,13 ммоль/л, 11,18±0,69 мкОД /мл, 5,23±0,27 % і 2,76±0,42 од. Співставлення показників вуглеводного обміну в залежності від різних генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння показало, що у хворих з генотипом GG були вірогідно вищі значення інсуліну та індексу ІР НОМА. Рівень інсуліну був вищий у хворих з генотипом GG на 32,56 % і 36,67 %, ніж у хворих з генотипами GА і АА, а індекс ІР НОМА на 44,93 % і 48,91 % відповідно (р<0,05). Щодо рівнів глюкози та глікозильованого гемоглобіну вірогідних відмінностей в залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) виявлено не було (р>0,001).

Таким чином, аналіз показників вуглеводного обміну в залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння показав, що носії генотипу GG мають більш виразні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, тоді як пацієнти з генотипами GА і АА володіють більшою стійкістю до глюко-метаболічних порушень. Отримані дані дозволяють припустити, що алель G у гомозиготному положенні є патологічним варіантом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а алель А володіє протекторною дією.

Проведене дослідження демонструє, що ОТ, ОС, ОШ і співвідношення ОТ/ОС не відрізнялись у хворих з ІХС і ожирінням у залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) (р>0,05). У свою чергу ІМТ у носіїв GG генотипу мав найбільше значення (38,56±0,58 кг/м2), що на 19,19 % і 19,53 % більше, ніж у носіїв генотипів GА і АА, де значення цього показника склали 31,16±0,62 кг/м2, 31,03±0,56 кг/м2 відповідно (р<0,001). Отже, генотип GG у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з ІМТ. Оцінюючи ліпідний обмін у хворих на ІХС й ожиріння, перш за все, слід відзначити, що всі показники перевищували нормативні значення. Вірогідних відмінностей щодо рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА у залежності від генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05). Рівень ЗХС у носіїв генотипу АА склав 5,46±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,12±0,05 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,51±0,08 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,83±0,07 ммоль/л, КА – 4,79±0,06 од. У пацієнтів з генотипом GА рівень ЗХС дорівнював 5,48±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,08±0,06 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,58±0,06 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,88±0,05 ммоль/л, КА – 4,82±0,08 од. У хворих з генотипом GG рівень ЗХС мав значення 5,59±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 0,97±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,61±0,07 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,91±0,06 ммоль/л, КА – 4,91±0,09 од. Рівень ТГ у групі пацієнтів з GG генотипом був вірогідно вищий на 34,02 % і 36,93 %, ніж у хворих з генотипами GА і АА, склавши 2,41±0,09 ммоль/л проти 1,59±0,08 ммоль/л і 1,52±0,07 ммоль/л (р<0,05). Отже, порушення ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ожирінням визначалось у вигляді гіпертригліцеридемії, яка асоційована з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Визначено прямі кореляційні зв’язки між генотипом GG та рівнем інсуліну (r=0,76, р<0,05), ІМТ (r=0,84, р<0,05), ТГ (r=0,73, р<0,05).

Отримані в нашій роботі результати свідчать про залученість поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln) у формування порушень вуглеводного ті ліпідного обмінів, що відповідає даним літератури.

Деякими дослідниками показано взаємозв'язок між ІМТ і носійством генотипу AA [418], а також алеля A з більш високими рівнями ТГ, глюкози і цифр АТ [427], в інших роботах не було виявлено асоціацію між поліморфізм даного гена та розвитком ожиріння [430–432], а при вивченні поліморфізму даного гена у жителів Тихоокеанських островів показано «протективний» ефект алеля A при ожирінні.

Було висловлено припущення про те, що структурні зміни гена рецептора до лептину асоціюються не лише з розвитком ожиріння, але й з розвитком ЦД 2 типу. Так, у дослідженні «The Finnish Diabetes Prevention Study» було встановлено, що два поліморфізму (Q223R, Lysl09Arg) гена рецептора до лептину були предикторами виникнення ЦД 2 типу у пацієнтів з ПТГ [433]. Також, декількома дослідниками були отримані дані про асоціацію 223R алеля з рівнем ТГ, глюкози та інсуліну [434].

Однак, в роботі Т. Gotoda зі співавторами [426] та за результатами мета-аналізу, виконаного М. Нео зі співавторами [428], не було виявлено асоціації Q223R поліморфізму гена рецептора до лептину з ЦД 2 типу.

Нами встановлено, що у хворих з генотипом АА розмір аорти дорівнював 3,17±0,22 см, ЛП – 3,43±0,21 см, ПП – 3,78±0,27 см, КДР – 4,96±0,48 см, КСР – 3,77±0,39 см, КДО – 170,86±28,3 мл, КСО – 81,1±9,9 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,08 см, ТМШП – 1,30±0,08 см, ММЛШ – 270,9±45,7 г, ВТС – 0,53±0,07 см, ФВ – 46,19±8,3 %. Генотип GА характеризувався наступними структурно-функціональними параметрами: розмір аорти відповідав значенню 3,16±0,19 см, ЛП – 3,48±0,18 см, ПП – 3,87±0,24 см, КДР – 5,01±0,49 см, КСР – 3,86±0,44 см, КДО – 171,48±27,3 мл, КСО – 81,4±10,2 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,08 см, ТМШП – 1,30±0,07 см, ММЛШ – 271,2±43,8 г, ВТС – 0,52±0,09 см, ФВ – 45,67±9,2 %. У пацієнтів, які мали генотип GG розмір аорти склав 3,18±0,21 см, ЛП – 3,56±0,24 см, ПП – 3,99±0,28 см, КДР – 5,11±0,44 см, КСР – 3,92±0,34 см, КДО – 172,16±28,1 мл, КСО – 82,3±9,6 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,09 см, ТМШП – 1,30±0,08 см, ММЛШ – 274,8±44,6 г, ВТС – 0,53±0,08 см, ФВ – 44,16±9,7 %.

У хворих на ІХС й ожиріння з генотипами GG, GА і АА КДР перевищував значення такого у осіб контрольної групи, де значення цього показника склало 4,36±0,48 см, на 14,68 %, 12,97 % і 12,1 % відповідно (р<0,05). КСР у контрольній групі дорівнював 3,02±0,44 см, що на 22,96 %, 21,76 % і 19,89 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно (р<0,05). У осіб групи контролю КДО і КСО відповідали значенням 139,21±28,4 мл і 68,57±11,5 мл і були менші за такі на 19,14 %, 18,82 %, 18,58 % (для КДО) і на 16,68 %, 15,76 %, 15,45 % (для КСО) , ніж у хворих з генотипами G/G, G/А і АА відповідно (р<0,05). Так само, ММЛШ у контрольній групі мала значення 189,6±43,5 г і була менша, ніж така у хворих з генотипами GG, GА і АА на 31,00 %, 30,09 % і 30,01 % відповідно (р<0,05). ФВ, навпаки, була вище у осіб контрольної групи на 29,21 %, 26,79 % і 25,95 % у порівнянні з ФВ у хворих з генотипами GG, GА і АА відповідно та дорівнювала 62,38±11,1 % (р<0,05).

Порівняння показників кардіогемодинаміки у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln) не виявило вірогідних відмінностей.

Дослідження діастолічної функції у хворих з ІХС й ожирінням у залежності від різних генотипів поліморфного локусу гена лептину (Arg223Gln) показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (р>0,05).

За результатами нашого дослідження носіями алеля А поліморфізму гена *OLR1* (А/С) були 36 осіб контрольної групи, що складає 51,43 %, 106 (46,09 %) хворих на ІХС і 179 (40,32 %) хворий на ІХС із супутнім ожирінням; алеля С – 34 (48,57 %), 124 (53,91 %) і 265 (59,68 %) пацієнтів відповідно. Генотипи поліморфізму гена *OLR1* (А/С) в обстежених розподілились наступним чином: у контрольній групі частіше зустрічався генотип АС – 18 осіб (51,43 %), рідше – генотип АА – 9 осіб (25,71 %) і лише 8 осіб (22,86 %) мали генотип СС; у групі хворих на ІХС й ожиріння мала місце така тенденція – 107 пацієнтів (48,20 %) з генотипом АС, 79 пацієнтів (35,57 %) з генотипом СС і 36 пацієнтів (16,23 %) з генотипом АА; у разі ІХС розподіл генотипів не змінився: більшість хворих мали генотип АС – 54 (46,96 %), генотип СС – 35 (30,43 %) і генотип АА – 26 (22,61 %).

Проведення порівняльного аналізу розподілу частоти алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) засвідчило, що в групі хворих на ІХС вірогідно частіше зустрічався на 7,57 % генотип СС, ніж у контрольній групі –30,43 % проти 22,86 (p<0,05).

У хворих на ІХС й ожиріння носійство алеля С поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) було відзначено в 59,68 % випадків, що на 11,11 % вище, ніж у контрольній групі (48,57 %) (p<0,05). Вірогідно рідше на 11,11 % і 9,48 % зустрічався алель А і його гомозиготний генотип (АА), ніж у осіб групи контролю – 31,98 % проти 51,43 % і 16,23 % проти 25,71 % відповідно, а генотип СС, навпаки, частіше на 12,71 % – 35,57 % проти 22,86 % (p<0,05).

Порівняння основних груп спостереження показало різницю за алелями А і С поліморфізму гена *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС залежно від маси тіла. Оцінюючи роль різних варіантів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у патогенезі ІХС й ожиріння, слід зазначити, що, за попередніми даними, алель С, який зустрічався частіше у хворих з ІХС й у хворих з поєднанням ІХС й ожиріння в гомозиготній формі (генотип СС), є фактором ризику розвитку ІХС й ожиріння. Важливим аспектом розвитку ожиріння, на наш погляд, також є зменшення частоти виявлення генотипу АА.

Наявність С алеля та СС генотипу поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС з супутнім ожирінням була пов’язана з розвитком ХСН, відповідно (ВР = 1, 66, 95% ДІ = [1,13–2,44], χ2=6,6; р<0,05) і (ВР = 2,54, 95% ДІ = [1,18–5,51], χ2=5,7; р<0,05), тоді як алель А був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН (ВР = 0,60, 95% ДІ = [0,41–0,89], χ2=6,6; р<0,05).

У хворих 1 підгрупи алель А зустрічався в 44 особи (44 %), алель С – у 56 (56 %), генотипи АС, АА і СС – у 26 (52 %), 9 (18 %) і 15 (30 %) відповідно. 35 пацієнтів 2 підгрупи були носіями алеля А (38,14 %), 146 (61,86 %) – алеля С, 54 (45,76 %), 18 (15,25 %) і 46 (38,99 %) – генотипів АС, АА і СС відповідно. У 3 підгрупі розподіл алелів і генотипів мав наступний характер: алель А виявлено в 39 осіб (36,11 %), алель С – у 69 (63,89 %), генотипи АС, АА і СС – у 25 (46,3 %), 7 (12,96 %) і 22 (40,74 %) пацієнтів відповідно.

У хворих з ІІ і ІІІ-IV ФК ХСН вірогідно частіше зустрічався алель С на 7,89 %, ніж у пацієнтів з І ФК ХСН – 63,89 % проти 56 % і рідше алель А – 36,11 % проти 44 % (p<0,05). Генотип СС вірогідно частіше на 8,99 % і 10,74 % було виявлено у хворих 2 і 3 підгруп у порівнянні з пацієнтами 1 підгрупи – 38,99 % і 40,74 % проти 30 % (p<0,05).

Таким чином, прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння характеризувалось збільшенням частоти виявлення алеля С і генотипу СС, а також зменшенням частоти виявлення алеля А від І до ІІІ-IV ФК.

У хворих на ІХС й ожиріння із ФВ < 45 % вірогідно частіше на 12,57 % зустрічалось носійство алеля С [161 (66,53 %) проти 109 (53,96 %)] і рідше – алеля А [81 (33,47 %) проти 93 (46,04 %)] у порівнянні з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % (р<0,05). Алель С у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ майже з однаковою частотою зустрічався в гомозиготній і гетерозиготній формах – 51(42,15 %) і 59 (48,76 %) відповідно, проте у хворих зі збереженою здатністю міокарда до скорочення домінував гетерозиготний генотип [55 (54,46 %)] у порівнянні з гомозиготним [27 (26,73 %)]. Генотип СС на 15,42 % частіше зустрічався у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ у порівнянні з пацієнтами 1 підгрупи – 51(42,15 %) проти 27 (26,73 %) (р<0,05).

Таким чином, формування систолічної дисфункції ЛШ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєднаного перебігу з ожирінням, пов’язано з алелем С і генотипом СС поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С).

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем С (ВР = 1,51, 95 % ДІ = [1,03–2,22], χ2=4,4; р<0,05) і С/С генотипом (ВР = 1,63, 95 % ДІ = [1,03–2,57], χ2=4,4; р<0,05) поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С), а алель А та генотип АА були пов'язані зі зниженням ризику розвитку ожиріння (ВР = 0,44, 95% ДІ = [0,20–2,95], χ2=4,4; р<0,05), (ВР = 0,66, 95% ДІ = [0,45–0,97], χ2=4,4; р<0,05).

Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС залежно від ІМТ встановило вірогідне збільшення частоти виявлення алеля С і генотипу СС, а також зменшення – алеля А відповідно до збільшення маси тіла. У свою чергу, генотип АА зустрічався рідше у хворих з ожирінням ІІІ стадії, ніж у хворих з ожирінням І стадії (р<0,05).

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що наявність алеля С і генотип СС поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН й ожиріння у хворих на ІХС, а зменшення частоти виявлення алеля А і генотипу АА у хворих з ожирінням ІІІ ст. свідчить про виснаження протективних можливостей.

Рівень глюкози у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом СС склав 4,51±0,10 ммоль/л, з генотипом АС – 4,48±0,12 ммоль/л, а у пацієнтів з генотипом АА – 4,46±0,09 ммоль/л. Рівень глікозильованого гемоглобіну дорівнював 4,87±0,32 % у хворих з СС генотипом, 4,79±0,33 % у осіб з АС генотипом і 4,75±0,28 в осіб з АА генотипом. У хворих з генотипом СС рівень інсуліну був 6,57±0,51 мкОД/мл, з генотипом АС – 6,54±0,59 мкОД/мл і з генотипом АА – 6,51±0,68 мкОД/мл. Індекс ІР НОМА у хворих з генотипом СС мав значення 1,32±0,35 од., з генотипом АС – 1,30±0,29 од., з генотипом АА – 1,29±0,28 од. Отже, генотипи поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння не мали внеску в стан вуглеводного обміну.

Доведено, що у хворих на ІХС й ожиріння з генотипом СС ОТ був 114,57±1,39 см, ОС – 114,02±1,44 см, ОТ/ОС – 1,01±0,003 од., ІМТ – 39,43±0,56 кг/м2, ОШ – 48,99±0,73 см.

У пацієнтів з генотипом АС конституційні показники мали наступні значення: ОТ дорівнював 113,95±1,27 см, ОС – 113,47±1,31 см, ОТ/ОС – 1,00±0,002 од., ІМТ – 34,78±0,62 кг/м2, ОШ – 48,88±0,86 см, а в носіїв алеля А у гомозиготному положенні такі: ОТ склав 113,73±1,35 см, ОС – 113,37±1,42 см, ОТ/ОС – 1,00±0,003 од., ІМТ – 34,25±0,53 кг/м2, ОШ – 48,41±0,98 см. Порівняння зазначених показників залежно від генотипу поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння показало вірогідно більш високі значення ІМТ у пацієнтів з генотипом СС на 11,79 % і 13,14 %, ніж у осіб з генотипами АС і АА відповідно (p<0,05). Вірогідних відмінностей щодо інших показників знайдено не було.

Таким чином, ІМТ у хворих на ІХС й ожиріння був пов'язаний з генотипом СС поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С), що підтверджено даними кореляційного аналізу (r=0,68; р<0,05).

Рівень ЗХС у носіїв алеля С у гомозиготному положенні дорівнював 5,63±0,06 ммоль/л, ТГ – 1,83±0,08 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,06±0,04 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,52±0,09 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,87±0,05 ммоль/л, КА – 4,83±0,09 од. Генотип А/С характеризувався наступними показниками ліпідограми: рівень ЗХС склав 5,61±0,07 ммоль/л, ТГ – 1,76±0,07 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,17±0,07 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,47±0,07 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,82±0,06 ммоль/л, КА – 4,76±0,06 од. У пацієнтів з генотипом АА рівень ЗХС мав значення 5,58±0,09 ммоль/л, ТГ – 1,69±0,09 ммоль/л, ХС ЛПВЩ – 1,19±0,06 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,41±0,08 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – 1,80±0,08 ммоль/л, КА – 4,65±0,07 од. У хворих на ІХС й ожирінні вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) знайдено не було (p>0,05). Тобто, можна зробити висновок, що порушення ліпідного обміну в обстежених хворих не пов’язані з жодним з генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С).

У хворих з генотипом СС розмір аорти дорівнював 3,33±0,24 см, ЛП – 3,44±0,25 см, ПП – 4,21±0,32 см, КДР – 5,67±0,58 см, КСР – 4,57±0,39 см, КДО – 184,56±29,7 мл, КСО – 88,5±11,2 мл, ТЗСЛШ – 1,30±0,07 см, ТМШП – 1,29±0,08 см, ММЛШ – 283,6±46,9 г, ВТС – 0,53±0,07 см, ФВ – 41,28±9,4 %. Генотип АС характеризувався наступними структурно-функціональними параметрами: розмір аорти відповідав значенню 3,27±0,26 см, ЛП – 3,36±0,21 см, ПП – 4,16±0,27 см, КДР – 4,93±0,51 см, КСР – 4,17±0,42 см, КДО – 159,22±28,4 мл, КСО – 76,8±10,9 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,08 см, ТМШП – 1,29±0,07 см, ММЛШ – 251,2±44,6 г, ВТС – 0,52±0,06 см, ФВ – 49,36±10,2 %. У пацієнтів, які мали генотип АА розмір аорти склав 3,22±0,21 см, ЛП – 3,29±0,19 см, ПП – 4,09±0,25 см, КДР – 4,89±0,46 см, КСР – 4,11±0,41 см, КДО – 157,16±31,3 мл, КСО – 75,4±11,3 мл, ТЗСЛШ – 1,29±0,06 см, ТМШП – 1,29±0,07 см, ММЛШ – 247,9±41,5 г, ВТС – 0,52±0,07 см, ФВ – 50,12±9,9 %.

Порівняльний аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму гену рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС із супутнім ожирінням показав, що за умови СС генотипу відбувались вірогідно більш значущі перебудови. Значення КДР у хворих з генотипом СС перевищувало таке на 13,05 % і 13,76 %; КСР – на 8,75 % і 10,07 %; КДО – на 13,73 % і 14,85 %; КСО – на 13,22 % і 14,80 % у хворих з генотипами АС і АА відповідно (p<0,05). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 11,43 % і 12,59 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно (p<0,05). ФВ, навпаки, мала найменше значення в підгрупі хворих з СС генотипом порівняно з ФВ у хворих з АС і АА генотипами на 16,37 % і 17,64 % (p<0,05).

Отримані нами результати засвідчують відсутність впливу різних генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) на прогресування ДДЛШ у хворих на ІХС й ожиріння.

У літературі відсутні дані щодо поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С). Проте, отримані результати можна пояснити деякими патофізіологічними властивостями окислених ЛПНЩ. Так, атеросклероз, що є основною причиною ІХС, – це хронічне запальне захворювання. Зв'язок між запаленням і порушеннями метаболізму ліпідів має двобічний характер, так як модифіковані ЛПНЩ, ремнанти ЛПДНЩ захоплюються макрофагами судинної стінки і Купферовськими клітинами в печінці, спричиняючи в них розвиток запалення через активацію фактора транскрипції NF-kB з продукцією та вивільненням прозапальних цитокінів [435].

По-перше, саме підвищення рівня JIПНЩ в плазмі, що приводить до проникнення ліпідів в артеріальну стінку, може супроводжуватися пошкодженням і загибеллю ендотеліальних клітин, при цьому відбувається підвищення їх проникності й адгезивності до них моноцитів [436].

По-друге, незважаючи на те що і моноцити, і макрофаги експресують на своїй поверхні рецептори для ЛПНЩ, ступінь поглинання ЛПНЩ цими клітинами недостатня для того, щоб сформувалися пінисті клітини. Однак ці клітини здатні поглинати змінену (модифіковану) форму ЛПНЩ, нерозпізнаних рецепторами. Модифікація ЛПНЩ здійснюється шляхом окисного (або перекисного) пошкодження, що викликається ендотеліальними клітинами, тромбоцитами та ферментами лейкоцитів. У результаті ЛПНЩ набувають більш виразні атерогенні властивості. Окислені ЛПНЩ прискорюють атерогенез [437], оскільки забезпечують хемотаксис для циркулюючих моноцитів, підвищують їх адгезивні властивості, знижують рухливість макрофагів, стимулюють звільнення факторів росту та цитокінів [438], цитотоксичну дію на ендотеліальні та плазматичні клітини й є імуногенними [439].

Все перераховане дає підставу припустити, що й поліморфізм гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) має патогенетичне значення в розвитку та прогресуванні ІХС і ХСН, а ожиріння потенціює ці порушення. Отримані нами результати дозволяють висунути припущення про збільшення продукції або модифікації ЛПНЩ у носіїв алеля С поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у гомозиготному положенні.

За результатами нашого дослідження більшість чоловіків – носії алеля Т, а саме 110 осіб, що склало 52,38 %. Носіями алеля М є 100 чоловіків (47,62 %). Чоловіча стать мала наступний вплив на розподіл генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*: генотип ТТ мали 29 осіб (27,62 %), Т/М – 52 (49,52 %), ММ – 24 (22,86 %). Серед обстежених жінок алель Т мали 113 пацієнток (48,29 %), а алель М – 121 (51,70 %). У жінок генотип ТТ зустрічався в 28,21 % випадків, ТМ – у 40,17 %, ММ – у 31,62 %. У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля Т у порівнянні з контрольною групою на 13,81 % і рідше алеля М (p<0,05). У жінок мала місце лише тенденція до збільшення частоти виявлення алеля Т і зменшення – алеля М, проте вірогідних відмінностей знайдено не було. Генотип ТТ зустрічався вірогідно частіше у жінок і чоловіків на 13,93 % і 13,34 % ніж у осіб контрольної групи. Генотип ММ вірогідно рідше зустрічався у чоловіків на 14,28 % у порівнянні з контрольною групою. Вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі виявлено не було.

Отже, патологічний алель Т поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння був асоційований із чоловічою статтю. У чоловіків мало місце виснаження протекторних можливостей алеля М, тоді як у жінок патологічні перебудови поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* мали компенсований характер.

Серед хворих на ІХС й ожиріння носіями алеля С поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* були 103 чоловіки і 111 жінок, що дорівнювало 49,05 % і 47,44 %, алеля G – 107 і 123 осіб (50,95 % і 52,56 %) відповідно. У чоловіків генотип СG зустрічався в 31,43 % випадків, генотип СС – у 33,33 %, а генотип GG – у 35,24 %. Генотип СG мали 39 жінок (33,33 %), СС – 36 (30,77 %), GG – 42 (35,9 %). Нами встановлено, що чоловіки, хворі на ІХС й ожиріння, на 12,38 %, а жінки на 13,99 % вірогідно рідше були носіями алеля С, ніж особи контрольної групи (p<0,05). Алель G зустрічався вірогідно частіше у чоловіків і жінок, хворих на ІХС й ожиріння, ніж у контрольній групі (p<0,05). Генотип GG зустрічався частіше у чоловіків і жінок, ніж в осіб контрольної групи на 18,15 і 18,76 % відповідно (p<0,05). Вірогідних відмінностей щодо розподілу генотипів СG і СС поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі в порівнянні з групою контролю встановлено не було. Порівняльний аналіз розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі не виявив вірогідних відмінностей. Таким чином, на розподіл частот алелів і генотипів поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* у хворих на ІХС й ожиріння не вплинула стать пацієнтів.

Установлено, що у чоловіків, хворих на ІХС й ожиріння, алель А зустрічався в 50,48 % випадків, а алель G – в 49,52 %; у жінок розподіл алелів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* мав схожий характер: 94 пацієнтки мали алель А (40,17 %) і 140 – алель G (59,83 %). Серед чоловіків генотип GA мали 38,1 %, АА – 31,42 % і GG – 30,48 %, серед жінок – 37,61 %, 21,37 % і 41,02 % відповідно. Визначено, що й у чоловіків, й у жінок вірогідне частіше зустрічалось носійство алеля А, генотипів GA і АА поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у порівнянні з групою контролю і рідше алеля G і генотипу GG (p<0,05). Доведено, що у чоловіків на 10,05 % вірогідно більшою була частота виявлення генотипу АА і на 10,54 % меншою – генотипу GG, ніж у жінок. Тобто, чоловіча стать у хворих на ІХС й ожиріння пов’язана з генотипом АА поліморфізму G-308A гена *ФНП – α*, що свідчить про підвищення кардіоваскулярного ризику у чоловіків порівняно з жінками за даним поліморфізмом.

Носіями алеля С поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* були 57 чоловіків і 65 жінок, що склало 27,14 % і 27,78 %; алеля G – 153 (72,86 %) і 169 (72,22 %) відповідно. Розподіл частоти генотипів у чоловіків мав наступний характер: 12 пацієнтів мали СС генотип (11,43 %), 33 – СG генотип (31,43 %) і 60 – GG генотип (57,14 %). 11,97 % жінок мали генотип СС (14 осіб), 31,62 % – генотип СG (37 осіб) і 56,41 % – генотип GG (66 осіб). У хворих на ІХС й ожиріння незалежно від статі вірогідно частіше зустрічалось носійство алеля G, генотипу GG і рідше алеля С, генотипів СС, СG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, ніж у осіб контрольної групи. Установлено, що стать у хворих на ІХС й ожиріння не впливала на розподіл алелів і генотипів поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*.

У чоловіків частіше зустрічається алель G (73,33 %) і генотип GG (53,33 %) поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, тоді як поширеність алеля А склала 26,67 % а генотипів АА і GA – 6,67 % і 40 % відповідно. Аналіз розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* серед жінок показав, що 152 з них мала алель G (64,96 %) і 82 – алель А (35,04 %), генотипи GA, AA і GG – 54 (46,45 %), 14 (11,97 %) і 49 (41,58 %).

У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля G на 14,76 % і рідше – алеля А, ніж у контрольній групі (p<0,05). Так само, генотип GG зустрічався частіше у чоловіків на 19,04 %, а генотип АА – на 10,47 % рідше порівняно з групою контролю (p<0,05). У жінок вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у порівнянні з групою контролю встановлено не було. Порівняльний аналіз продемострував, що у чоловіків алель G і генотип GG зустрічаються на 8,37 % і 11,75 % вірогідно частіше, а алель А рідше, ніж у жінок (p<0,05). Отже, патологічний алель G і генотип GG асоційовані з чоловічою статтю у хворих на ІХС й ожиріння.

Частота виявлення алеля А поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) серед чоловіків склала 32,86 % (69 пацієнтів), серед жінок – 34,19 % (80 осіб). Алель G мали 141 чоловіки (67,17 %) і 154 жінки (65,81 %). Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) розподілились наступним чином у чоловіків: 37 хворих мали генотип GA (35,23 %), 52 – генотип GG (49,52) і 16 – генотип АА (15,25 %); у жінок: 42 хворі мали генотип GA (35,9 %), 56 – генотип GG (47,58) і 19 – генотип АА (16,24 %). Носійство алеля А зустрічалось на 8,57 % і 7,24 % вірогідно рідше у чоловіків і жінок, а алеля G частіше, ніж в контрольній групі. Так само, частіше відзначалось носійство генотипу GG на 12,38 % і 10,72 % у чоловіків і жінок у порівнянні з групою контролю (p<0,05). Тобто, за результатами нашого дослідження, на розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння стать не мала впливу.

За результатами нашого дослідження більшість чоловіків – носії алеля С поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С), а саме 126 осіб, що склало 60,0 %. Носіями алеля А були 84 чоловіки (40,0 %). Чоловіча стать мала наступний вплив на розподіл генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (А/С): генотип АС мали 50 осіб (47,62 %), АА – 17 (16,69 %), С/С – 83 (36,19 %). Серед обстежених жінок алель С мали 139 пацієнток (59,40 %), а алель А – 95 (40,60 %). У жінок генотип АС зустрічався в 47,01 % випадків, АА – у 17,09 %, СС – у 35,9 %. У чоловіків вірогідно частіше відзначалось носійство алеля С у порівнянні з контрольною групою на 11,43 % і рідше алеля А (p<0,05). У жінок також було визначено вірогідне збільшення частоти виявлення алеля С і зменшення – алеля А на 10,83 %, ніж у групі контролю (p<0,05). Генотип СС зустрічався вірогідно частіше у чоловіків і жінок на 13,33 % і 13,04 %, ніж у осіб контрольної групи. Генотип АА вірогідно рідше зустрічався у чоловіків і жінок на 9,52 % і 8,62 % відповідно у порівнянні з контрольною групою (p<0,05). Вірогідних відмінностей щодо розподілу частоти алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння залежно від статі виявлено не було. Визначено відсутність впливу статі на розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у хворих на ІХС й ожиріння.

Дослідження впливу поліморфізму М235Т гена *АТГ* на ризик розвитку ХСН у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від статі показало, що варіабельність алеля Т (ВР = 2,23, 95% ДІ = [1,18–4,20], χ2=6,2; р<0,05) асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку ХСН у чоловіків, а частота варіабельності алеля M (ВР = 0,57, 95% ДІ = [0,37–0,92], χ2=5,4; р<0,05) проявила себе як протективний фактор лише в осіб жіночої статі.

Алель G (ВР = 1,71, 95% ДІ = [1,09–2,67], χ2=5,6; р<0,05) і генотип GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* (ВР = 2,76, 95% ДІ = [1,07–7,10], χ2=4,6; р<0,05) є факторами несприятливого перебігу ХСН у чоловіків.

Із ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН було пов’язано носійство генотипу АА поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* у чоловіків, хворих на ІХС й ожиріння (ВР = 2,04, 95% ДІ = [1,25–3,35], χ2=8,2; р<0,05).

У жінок носійство алеля С поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) асоційовано з прогресуванням ХСН (ВР = 1,72, 95% ДІ = [1,15–2,57], χ2=7,2; р<0,05).

Аналіз показав, що сприйняття загального здоров’я хворими було вірогідно не високим і відрізнялось у залежності від наявності ожиріння. У хворих з ІХС й ожирінням якість життя за більшістю доменів була нижча, ніж у групі порівняння. Співставлення груп показало, що найбільший негативний впив ХСН, ІХС й ожиріння надали на ФКЗ, він у середньому знизився на 42,2 бали порівняно з групою хворих лише з ІХС. У той же час ХСН, ІХС й ожиріння мали негативний вплив і на ПКЗ, він знизився в середньому на 34,5 балів. Якщо оцінювати кожен домен окремо, то ми отримаємо такі результати: у хворих з ІХС й ожирінням ФФ знизилося на 21,6 бал; РФФ – на 10,8 балів; ЗСЗ – на 10,7 балів; ЖЗ – на 9,6 балів; СФ – на 9,6 балів; РЕФ – на 7,6 балів; ПЗ – на 8,1 балів (р<0,05); а ІБ, навпаки, мала тенденцію до підвищення (+ 0,9 балів) порівняно з хворими групи співставлення (р>0,05). У хворих з ІХС й ожирінням загальна кількість балів за MLHFQ склала 82,35±1,21 балів, що на 48,14 % вище, ніж групи порівняння, де цей показник дорівнював 42,71±0,69 балів (р<0,001). При зіставленні параметрів якості життя у хворих основної групи та групи порівняння знайдено вірогідне зростання кількості балів, що характеризують фізичну та емоційну сфери за MLHFQ на 38,74 % та 47,60 % відповідно (р<0,001), що відображує зниження якості життя у хворих з ІХС й ожирінням. Підтвердженням тому є менша дистанція, яку спроможні пройти хворі з коморбідною патологією за 6 хвилин (211,45±7,16 м) порівняно з 383,59±6,43 м групи співставлення. У всіх групах сприйняття фізичного компонента здоров'я було істотно нижче, ніж психічного.

Отримані дані узгоджуються з даними інших дослідників, які вивчали предиктори якості життя пацієнтів з ХСН [440, 441]. У дослідженні H. Faller і співавторів за даними уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу предикторами довготермінового (у середньому впродовж 986 днів) виживання пацієнтів з ХСН виявилися (на відміну від віку, ФВ ЛШ і статі) показники фізичного та психологічного компонентів здоров’я за анкетою SF-36 та сума балів Канзаської анкети якості життя, а також ФК за NYHA [442]. До того ж, за даними A.G. Tsai та співавторів зниження фізичних показників якості життя пацієнтів з МС обумовлені саме збільшенням маси тіла, а не унікальністю поєднання його складових [443]. Багато авторів відзначають, що за останні роки значно зріс рівень емоційного стресу, у зв'язку з чим все більше занепокоєння викликає проблема психічного здоров'я. Частота виявлення депресії у хворих з ХСН вище, ніж в осіб без симптомів ХСН. За даними M. Polikandrioti і співавт., у 27,3% пацієнтів ХСН були виявлені ознаки депресії легкого ступеня тяжкості, у 20,9% – середнього і у 17,2% – важкого [444]. У хворих з депресією в 1,5 рази зростає ризик виникнення серцево-судинної патології та приблизно в 3 рази – летальність при гострих кардіоваскулярних подіях [445]. Відомо також, що суїцид серед пацієнтів з ССЗ, у першу чергу, асоційований з депресивними розладами.

За даними ряду авторів, депресії впливають не тільки на смертність, а й на погіршення функціонального статусу і якості життя, пропорційне числу депресивних симптомів [446]. Результати багатоцентрового епідеміологічного дослідження INTERHEART (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction), що включав понад 25 000 пацієнтів, показали, що психосоціальні фактори – депресивні розлади, стрес, несприятливі життєві події – відіграють у розвитку ІМ не меншу роль, ніж АГ, ЦД, ожиріння, низька фізична активність і споживання алкоголю [447].

Оцінка якості життя у пацієнтів з ХСН набуває важливого значення, і при характеристиці виразності цього ускладнення, і при визначенні прогнозу і ефективності лікувальних заходів. У всіх хворих з ССЗ, і у пацієнтів з ХСН зокрема, такі її симптоми, як задишка, набряки, слабкість, безсоння, зниження толерантності до фізичних навантажень, похилий вік, істотно впливають на фізичний статус і сприйняття ними свого стану, що, у свою чергу, погіршує симптоматику хвороби [4].

Таким чином, наше дослідження, як і результати інших, показало, що опитувальники (MLHFQ, SF-36) можуть цілком успішно використовуватися при оцінці якості життя у хворих з ІХС й ожирінням. Більш того, вони дозволяють дати диференційовану оцінку якості життя в залежності від патології. Проте, потребує подальшого з’ясування вплив різних факторів, у тому числі й генетичних, на параметри якості життя.

Отримані дані засвідчують, що найгіршою якість життя за більшістю доменів була в підгрупі хворих ІХС й ожирінням з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*. Співставлення підгруп показало, що ФКЗ у середньому знизився на 40,6 і 53,2 бали у хворих з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* порівняно носіями ТМ і ММ генотипів відповідно (p<0,05). Так само ПКЗ був нижче у підгрупі хворих на ІХС й ожиріння з ТТ генотипом на 50,4 і 60,4 бали відповідно, ніж у хворих з ТМ і ММ генотипами поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* (р<0,05). Вірогідних відмінностей за доменами якості життя у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів ТМ і ММ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* встановлено не було (p>0,05). Отже, обстежені пацієнти з ТТгенотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* мали значне порівняно з носіями інших генотипів зниження оцінок за всіма показниками якості життя, особливо відмічалися значні обмеження у виконанні повсякденної діяльності, обумовлені як фізичним, так і психічним станом.

Нами також було проведено визначення впливу різних генотипів поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* у хворих на ІХС й ожиріння на параметри якості життя за MLHFQ.

У хворих на ІХС й ожирінням з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* загальна кількість балів за MLHFQ склала 91,74±0,57 бал, що на 12,62 % і 15,79 % вище, ніж у підгрупах хворих з ТМ і ММ генотипами, де цей показник дорівнював 80,16±0,63 і 77,25±0,43 балів відповідно (р<0,001). Отримані дані так само, як і попередні результати відображують зниження якості життя у хворих з ІХС й ожирінням з ТТ генотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*. Підтвердженням тому є менша дистанція, яку спроможні пройти хворі з ТТгенотипом поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* за 6 хвилин (198,36±5,17 м) порівняно з 346,53±6,28 і 359,74±6,45 м підгруп співставлення (хворі з ТМ і ММ генотипами відповідно).

Аналізуючи кожен домен окремо, ми отримали такі результати: у хворих з ІХС й ожирінням з генотипом GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* ФФ знизилося на 12,3 і 17,1 балів; ЖЗ – на 12,8 і 16,2 балів; СФ – на 13,6 і 16,7 балів; ПЗ – на 13,6 і 15 балів; а РФФ і РЕФ, навпаки, підвищились на 11,3 і 12,5 балів і 10,1 і 13,3 балів відповідно порівняно з хворими з СG і СС генотипами (р<0,05). У залежності від генотипів досліджуваного гена не було встановлено вірогідних відмінностей щодо таких доменів якості життя, як ІБ і ЗСЗ (р>0,05). Загальна кількість балів за MLHFQ була найвищою у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* на 12,48 % і 16,92 % порівняно з пацієнтами з СG і СС генотипами відповідно за рахунок як фізичної сфери, так і емоційної сфери. Найменшу відстань за 6 хвилин проходили хворі з GG генотипом поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2* – 201,61±6,48 м, тоді як пацієнти з СG і СС генотипами долали відстань у 352,45±7,14 і 372,89±6,12 м відповідно (р<0,05). Таким чином, за результатами нашого дослідження якість життя була найгіршою у хворих на ІХС й ожиріння, котрі є носіями генотипу GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*.

Аналіз параметрів якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* показав, що серед параметрів, що характеризують ФКЗ, вірогідно знизилась кількість балів за доменом ФФ у носіїв АА генотипу на 12,2 і 19,4 бали порівняно з носіями генотипів GА і GG (p<0,05). Щодо інших доменів ФКЗ (РФФ, ІБ, ЗСЗ), то вірогідних відмінностей в залежності від генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05). Серед параметрів якості життя, що відповідають за ПКЗ, відзначалось зниження кількості балів за доменами ЖЗ, СФ і ПЗ, а також збільшення за доменом РЕФ у носіїв АА генотипу порівняно з носіями генотипів GА і GG (p<0,05). Установлено, що загальна кількість балів за MLHFQ була вищою у хворих на ІХС й ожиріння з АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* на 11,78 і 10,16 балів порівняно з пацієнтами з GА і GG генотипами відповідно (p<0,05). Фізична сфера характеризувалась більшою кількістю балів у хворих на ІХС й ожиріння з АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, ніж у носіїв GА і GG генотипів (37,85±0,37 балів проти 21,98±0,41 і 20,16±0,49 балів відповідно). Такий самий розподіл балів спостерігався і в емоційній сфері: найвищу кількість балів мали носії АА генотипу – 22,51±0,42 бали, менше на 10,35 і 12,13 балів набрали носії GА і GG генотипів відповідно (p<0,05). Хворі з АА генотипом поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* за 6 хвилин спроможні пройти меншу дистанцію (211,13±6,37 м) порівняно з 321,46±6,18 і 335,19±6,43 м підгруп співставлення (хворі з GА і GG генотипами відповідно). Отже, якість життя була нижчою у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* переважно за рахунок психічного компоненту здоров’я.

Найгіршою якість життя за більшістю доменів була в підгрупі хворих ІХС й ожирінням з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*. Співставлення підгруп показало, що ФКЗ у середньому знизився на 32,6 і 40,8 балів у хворих з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* порівняно з носіями СG і СС генотипів відповідно (p<0,05). Так само ПКЗ був нижче у підгрупі хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом на 46 і 55,3 бали відповідно, ніж у хворих з СG і СС генотипами поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* (р<0,05). Вірогідних відмінностей за доменами якості життя у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів СG і СС поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* встановлено не було (p>0,05). Тобто, пацієнти з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* мали значне порівняно з носіями інших генотипів зниження оцінок за всіма показниками якості життя, обумовлені як фізичним, так і психічним станом. У хворих на ІХС й ожирінням з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* загальна кількість балів за MLHFQ склала 93,72±0,48 бали, що на 13,26 % і 16,40 % вище, ніж у підгрупах хворих з СG і СС генотипами, де цей показник дорівнював 81,29±0,57 і 78,35±0,41 балів відповідно (р<0,001). Одержані результати відображують зниження якості життя у хворих з ІХС й ожирінням з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*. Підтвердженням тому є менша дистанція, яку спроможні пройти хворі з GG генотипом поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6* за 6 хвилин (187,28±6,24 м) порівняно з 339,46±7,11 і 368,33±6,97 м підгруп співставлення (хворі з СG і СС генотипами відповідно).

У ході дослідження встановлено, що у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* якість життя погіршується за рахунок ФКЗ і ПКЗ, що асоційовано зі зменшенням балів за такими доменами: ФФ (22,2±0,35 бали проти 37,6±0,18 і 38,9±0,36 балів), ЗСЗ (34,1±0,29 бали проти 45,6±0,38 і 46,7±0,43 балів), ЖЗ (36,5±0,38 балів проти 47,1±0,43 і 50,2±0,47 балів), СФ (42,1±0,44 бали проти 53,8±0,36 і 54,8±0,49 балів), ПЗ (41,8±0,46 бал проти 54,7±0,35 і 56,2±0,34 балів) та збільшенням балів за РФФ доменом (39,1±0,28 балів проти 28,9±0,43 і 21,2±0,33 бали) проти хворих з GА і АА генотипами (p<0,05). Щодо доменів ІБ і РЕФ, то відзначено лише тенденцію до збільшення кількості балів у підгрупі хворих з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* порівняно з пацієнтами з GА і АА генотипами, проте вірогідних відмінностей встановлено не було (p>0,05). Загальна кількість балів за MLHFQ у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* становить 95,27±0,36 балів, що більше, ніж у пацієнтів з GА і АА генотипами на 12,11 і 18,82 балів відповідно, де значення цього параметра склали 83,16±0,49 і 76,45±0,48 балів (p<0,05). Відзначено вищі бали у фізичній сфері у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* (39,99±0,43 балів проти 28,31±0,36 і 24,32±0,41 балів) й емоційній сфері (23,32±0,44 балів проти 11,18±0,39 і 10,62±0,37 балів); меншу дистанцію, яку спроможні пройти хворі за 6 хвилин (173,14±6,59 м проти 321,87±7,28 і 345,29±6,13 м) проти пацієнтів з GА і АА генотипами (p<0,05). Тобто, у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* відзначено зниження якості життя за рахунок фізичного і емоційного компонентів, що свідчить про підвищену стомлюваність пацієнтів на тлі ожиріння, відчуття знесиленості та відображає дисонанс у когнітивній сфері, що може відбиватись на комплайєнтності.

Аналіз параметрів якості життя (SF-36) у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) показав, що серед параметрів, що характеризують ФКЗ, вірогідно знизилась кількість балів лише за доменом ФФ у носіїв GG генотипу на 12,5 і 14,2 бали порівняно з носіями генотипів GА і АА (p<0,05). Щодо інших доменів ФКЗ (РФФ, ІБ, ЗСЗ) і ПКЗ (ЖЗ, СФ, РЕФ, ПЗ), то вірогідних відмінностей в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС й ожиріння встановлено не було (р>0,05). Визначено, що загальна кількість балів за MLHFQ була вищою у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) на 13,51 і 12,52 балів порівняно з пацієнтами з GА і АА генотипами відповідно (p<0,05). Фізична сфера характеризувалась більшою кількістю балів у хворих на ІХС й ожиріння з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), ніж у носіїв GА і АА генотипів (39,72±0,38 балів проти 26,47±0,43 і 27,25±0,50 балів відповідно). Такий самий розподіл балів спостерігався і в емоційній сфері: найвищу кількість балів мали носії GG генотипу – 29,16±0,45 балів, менше на 10,83 і 10,15 балів набрали носії GА і АА генотипів відповідно (p<0,05). Хворі з GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) за 6 хвилин спроможні пройти меншу дистанцію (209,84±6,47 м) порівняно з 316,35±6,31 і 321,08±6,58 м підгруп співставлення (хворі з GА і АА генотипами відповідно). Отже, якість життя була нижчою у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), що, певно, обумовлено наявністю ожиріння у обстежених, оскільки раніше у ході дослідження вже було доведено, що даний генотип асоційовано з розвитком та прогресуванням ожиріння у хворих на ІХС.

Аналізуючи параметри якості життя за SF-36 у залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) не було встановлено вірогідних відмінностей щодо жодних доменів у хворих на ІХС й ожиріння (р>0,05). Так само не було знайдено відмінностей у залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* у хворих на ІХС й ожиріння за параметрами якості життя (MLHFQ) (р>0,05). Таким чином, встановлено, що якість життя у хворих на ІХС й ожиріння не залежала від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С), що можна пояснити невілюванням внеску різних генотипів в патогенез ХСН й ожиріння за попередніми результатами.

Перший етап створення моделі індивідуального прогнозування виживаності хворого з ХСН полягав в обчисленні інформативної цінності всіх аналізованих поліморфізмів за формулою для кількості інформації. У рамках сформованої бази даних в системі ACCESS була створена програма для оптимального вибору поліморфних варіантів генів, виявлення їх інформативної цінності, а також отримання частотної оцінки вірогідності, зустрічальності у відповідних групах досліджуваних.

Усі поліморфізми генів, що вивчались у рамках нашого дослідження, мали два геотипи поліфорфного локусу гена. У результаті аналізу проведених розрахунків серед досліджуваних поліморфізмів були відібрані 7, інформативність яких перевищувала 25×10-3 біт, що підтверджується вірогідністю розбіжностей за критерієм Ст’юдента. Аналіз генетичних показників показав, що максимальну інформативність мали наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Високоінформативні генетичні показники в основному співпадали з показниками, які при аналізі кумулятивних кривих виживання за методом Kaplan-Meier демонстрували статистичну вірогідність між досліджуваними групами.

На підставі вивчення інформативності показників був розроблений комп’ютерний варіант індивідуального прогнозування виживання та летального кінця хворих. Комп’ютерний варіант прогнозування проведено на персональному комп’ютері з використанням програм, в основі яких лежить формула Байєса (1):

М

*PS(Bj) = (P(Bj)ˣPBj(S))/(Σ P(Bj)ˣPBj(S))*, (1)

*j=1*

де P(Bj) – апріорна вірогідність реалізації прогноза Bj;

PBj(S) – вірогідність наявності симптомокомплекса S при розвитку хвороби у відповідності з гіпотезою Bj.

При цьому апріорні вірогідності виживання та смерті прийняті рівними. Для індивідуального прогнозування на персональному комп’ютері включалися наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окиснених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

У результаті здійснення прогнозування на електронній обчислювальній машині для 337 хворих з хронічною серцевою недостатністю було отримано 78,4 % вірних відповідей, 21,6 % невірних. У цілому, у процесі проведення даного дослідження чутливість прогнозу летального кінця склала 84,6 %, специфічність – 77,1 %, відсоток вірних прогнозів – 78,4 %, передбачувальна цінність прогнозу летального кінця – 79,3 %.

Була проведена перевірка моделі прогнозування на контингенті перевіряючої групи (35 осіб), яка не увійшла в дане дослідження. У процесі перевірки було отримано 77,7 % вірних відповідей, 22,3 % невірних. У цілому, у процесі проведення даного дослідження чутливість прогнозу летального кінця склала 77 %, специфічність – 73 %, відсоток вірних прогнозів – 77,2 %, передбачувальна цінність прогнозу летального кінця – 73,6 %. Отримані дані свідчать про незначне зниження якості прогнозування системи, що дозволяє зробити заключення про можливість використання цієї системи прогнозування.

Імовірність події (летальності та досягнення комбінованої кінцевої точки) пацієнтами протягом одного року після включення в дослідження розраховувалася в залежності від значень змінних, отриманих в процесі бінарного логістичного регресійного аналізу.

Для того щоб обрати показники, які в комплексі значимо впливали на результат, при побудові рівняння логістичної регресії був використаний метод послідовного включення параметрів. Достовірність отриманої моделі – р=0,00001, кількість збігів розрахункових наслідків із групою спостереження – 93,1%.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події. Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного регресійного рівняння (логіт-перетворення):



де P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; у – стандартне рівняння лінійної регресії: у= x1\*k1\*+ x2\*k2+ … + xn\*kn+с, де у – величина залежної змінної, xi – значення незалежних змінних, ki – коефіцієнти при незалежних змінних, с – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 6 змінних: концентрації інсуліну, індекс маси тіла, кінцевий систолічний об’єм, фракція викиду, поліморфізми генів ангіотензиногена та фактора некрозу пухлин–α.

Наявність серцево-судинних ускладнень кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень з чутливістю 91,38% і специфічністю 84,21%. Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того більше або менше його значення ніж точка поділу (cut-off value) – величина при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на плоскості чутливість – специфічність. Площа під такою кривою – є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

У якості предикторного значення за даними аналізу ROC кривої було отримано значення концентрації інсуліну > 19,76 мкОД /мл, що з чутливістю – 63,6% і максимальною специфічністю 97,2% дозволяє прогнозувати ускладнений перебіг хронічної серцевої недостатності. За даними ROC-кривої індекс маси тіла виявив предикторні властивості щодо ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння при збільшення його значення > 27,6 кг/м2, що обумовлює можливість його використання як маркера ускладненого перебігу з урахуванням високої чутливості (69,7%) і специфічності (93,1%). За умов значення кінцевого систолічного об'єму > 186 мл чутливість цього показника у прогнозуванні ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності склала 69,7 %, а специфічність – 75 %. Тоді як, фракція викиду при значенні меншому за 33 % виявила предикторні властивості з чутливістю 57,6 % і специфічністю 84.7 %.

Щодо генів ангіотензиногена та фактора некрозу пухлин–α у прогнозі ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності, їх предикторні властивості визначались за умов генотипів ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* і АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* з чутливістю 84,8% і специфічністю 47,2 % у першому випадку та чутливістю 93,9% і специфічністю 76,4 % – у другому.

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності визначався за наступною формулою:

*ризик серцево-судинних ускладнень = 1/(1+Exp(–Y))*,

де Y = інсулін × 2,18 + ІМТ × 3,04 + КСО × 2,97 + ФВ × 1,64 + генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* × 1,23 – генотип АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α* × 2,18 – 2,88.

Змінні, що входять у рівняння кодували як 1 за наступних умов: інсулін>19,76 мкОД/мл; ІМТ>27,6 кг/м2; КСО>186 мл; ФВ<33%; генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ* і генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП –α*.

Якщо умови не виконувалися, змінні кодували нульовим значенням. При використанні кодованих змінних результат прогнозу покращився. Чутливість склала 93%, специфічність також 91%. Сумарно помилковий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень склав лише 8%. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС й ожиріння мали концентрації інсуліну, ІМТ, КСО, ФВ, гени *АТГ* та *ФНП–α*, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами серцево-судинного ризику.

Наступним етапом нашого дослідження стало проведення оцінки ефективності лікування ХСН у хворих на ІХС із супутнім ожирінням у залежності від несприятливих генотипів досліджуваних генів.

Так, раніше у ході дослідження вже встановлено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, АА поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Тому було вирішено оцінити ефективність використання стандартної терапії з урахуванням генетичних поліморфізмів.

У процесі дослідження встановлено, що серед 222 пацієнтів з ІХС й ожирінням 72 хворих мали генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АTГ*, 77 – GG генотип поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, 58 – АА генотип поліморфного локусу G-308A гена *ФНП–α*, 131 – GG генотип поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, 109 – GG генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, 79 – СС генотип поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* і 108 – GG генотип поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Поєднання всіх несприятливих генотипів спостерігалось у 42 хворих з ІХС й ожирінням.

Згідно рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017) [4], медикаментозне лікування повинно включати іАПФ, β-адреноблокатори, АМР, БРА ІІ, інгібітор If-каналів у синусовому вузлі, діуретики, антитромбоцитарні засоби, статини, дигоксин і пероральні антикоагулянти за показаннями.

Нами проведено порівняльний аналіз ефективності різних модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: іАПФ (еналаприл, лізіноприл), β-адреноблокаторів (карведілол, небівалол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон).

Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60 – 100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом в дозі 25 – 100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25 – 100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопідогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20 – 40 мг на добу. За наявності показань 8 (19,05 %) пацієнтів отримували ізосорбіду динітрат у дозі 20 – 80 мг на добу, 3 (7,14 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125 – 0,25 мг на добу та 2 (4,76 %) пацієнти – аміодарон у дозі 200 – 300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів з несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ІХС й ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7 – 8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β-адреноблокаторів. Дозу β-адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Карведілол: початкова доза становила 3,125 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 3,125 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг. Небівалол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β-адреноблокаторів вважали відсутність таких проявів: зниження САТ нижче 90 мм рт. ст., ЧСС менше 55 на хв, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопное. За необхідності у хворих з тяжкою ХСН титрування β-адреноблокаторів проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Під впливом стандартної терапії спостерігалося достовірне зниження рівнів САТ, ДАТ та ЧСС в обох підгрупах. Як видно з таблиці 9.1, у середньому в підгрупах офісний САТ знизився з 161,4±3,2 мм рт. ст. до 129,3±2,1 мм рт. ст. (р<0,05) у 1 підгрупі та до 126,6±2,7 мм рт. ст. (р<0,05) у 2 підгрупі. Рівень ДАТ відповідно знизився з 97,9±2,4 мм рт. ст. до 81,3±1,9 мм рт.ст. (р<0,05) та до 78,4±2,2 мм рт. ст. (р<0,05). ЧСС також достовірно зменшилася в обох підгрупах з 89,6±2,8 уд. за 1 хв. до 69,4±1,8 уд. за 1 хв. і 69,9±1,7 уд. за 1 хв., що свідчить про антиадренергічну дію блокаторів РАС. У той же час, порівняльна оцінка динаміки САТ, ДАТ та ЧСС у підгрупах хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, які приймали різні схеми лікування, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

При аналізі впливу обраної терапії на показники вуглеводного обміну не виявлено суттєвих відхилень. Відмічено лише тенденцію, яка містилася у зниженні рівнів глюкози на 0,9 % і 2,26 % (р>0,05), інсуліну – на 13,33 % і на 14,29 % у 1 і 2 підгрупах відповідно (р>0,05) до та після проведеної терапії. Різниці за показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від схем лікування встановлено не було.

Аналіз конституційних показників показав, що вірогідних відмінностей щодо ОС, ОТ, ОШ, ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у хворих ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, як до та після лікування, так і між досліджуваними підгрупами виявлено не було (р>0,05).

При вивченні ліпідного спектра крові в обох підгрупах після лікування відзначено збільшення рівня антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і зменшення рівнів проатерогенних ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА. У пацієнтів 1 підгрупи рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 38,41 % з 1,01±0,03 ммоль/л до застосування терапії до 1,64±0,03 ммоль/л після лікування (р<0,05), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА знизились на 29,72 % (з 2,12±0,18 ммоль/л до 1,49±0,20 ммоль/л), 16,67 % (з 3,78±0,24 ммоль/л до 3,15±0,21 ммоль/л), 41,40 % (з 1,86±0,04 ммоль/л до 1,09±0,06 ммоль/л) і 26,98 % (з 4,67±0,18 до 3,41±0,12) відповідно (р<0,05). Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів 2 підгрупи збільшився на 40,24 % з 1,01±0,03 ммоль/л до застосування терапії до 1,69±0,02 ммоль/л після лікування (р<0,05), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА зменшились на 28,77 % (з 2,12±0,18 ммоль/л до 1,51±0,19 ммоль/л), 17,19 % (з 3,78±0,24 ммоль/л до 3,13±0,22 ммоль/л), 41,94 % (з 1,86±0,04 ммоль/л до 1,08±0,05 ммоль/л) і 21,41 % (з 4,67±0,18 до 3,39±0,19) відповідно (р<0,05). Вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від застосування різних схем лікування встановлено не було. Слід зауважити, що антропометричні дані пацієнтів не зазнали істотних змін ні в одній з груп, отже динаміка лабораторних показників може бути пов'язана лише з впливом модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем.

Дослідження змін показників кардіогемодинаміки продемонструвало, що на тлі лікування відбулась нормалізація морфо-функціональних параметрів ЛШ, що проявилось зменшенням КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенням ФВ в обох підгрупах. При цьому в обох підгрупах вірогідно знизились КДО на 12,72 % і 12,29 % (з 180,37±30,6 мл до 157,43±29,4 мл і 158,21±30,5 мл у 1 і 2 підгрупах відповідно), КСО на 17,01 % і 17,23 % (з 88,8±9,4 мл до 73,7±10,1 мл і 73,5±10,2 мл), КДР на 12,83 % і 13,57 % (з 5,38±0,43 см до 4,69±0,42 см і 4,65±0,39 см), КСР на 6,53 % і 7,29 % (з 3,98±0,41 см до 3,72±0,39 см і 3,69±0,43 см), ММЛШ на 10,88 % і 10,99 % (з 268,3±43,5 г до 239,1±46,4 г і 238,8±44,2 г), підвищилась ФВ на 14,25 % і 16,38 % (з 41,27±7,4 % до 48,13±8,1 5 і 49,36±8,3 %) (р<0,05). Порівняння даних Ехо-КГ між підгрупами після лікування встановило лише тенденцію, яка міститься у зниженні КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенні ФВ у пацієнтів, які отримували комбінацію лізіноприлу, небівалолу й еплеренону (р>0,05). Підвищення скоротливості міокарда, можливо, зумовлено антиішемічним ефектом інгібування внутрішньосерцевої системи АТ II внаслідок збільшення коронарного кровотоку та зниження потреби міокарда в кисні, а також попередженням апоптозу міоцитів.

Дія комбінації препаратів в обох підгрупах на показники діастолічної функції ЛШ виявилась суттєвою. Вона проявилась у достовірному (p<0,05) збільшенні швидкостей раннього наповнення ЛШ як при спектральному, так і при тканинному допплері, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень. При цьому в обох підгрупах відзначено тенденцію до зниження DT та IVRT (р>0,05). Крім того, встановлено достовірне (p<0,05) зниження інтегрального показника діастолічної функції Е/А, що є свідченням зменшення виразності діастолічної дисфункції. У той же час, порівняльна оцінка динаміки показників діастолічної функції ЛШ у підгрупах хворих, яким були призначені різні комбінації лікарських засобів, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

Таким чином, аналіз динаміки показників у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалося поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.

Із метою оцінки ефективності використання аторвастатину та розувастатину шляхом додавання до стандартної терапії у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* було визначено дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 116 пацієнтів, котрі отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, серед яких носіями ТТ генотипу були 34 особи, ТМ генотипу – 45 і ММ генотипу – 37; 2 підгрупа – 108 хворих, котрі отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг, серед яких носіями ТТ генотипу були 30 осіб, ТМ генотипу – 43 і ММ генотипу – 35.

Аналіз ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння виявив позитивний вплив на показники ліпідного обміну після лікування, що не залежало від обраного гіполіпідемічного засобу. У підгрупі хворих з ТТ генотипом поліморфізму Met235Thr гена *АТГ*, котрі отримували розувастатин, відзначено вірогідно більш значущі зміни ліпідограми, порівняно з хворими, котрим було призначено аторвастатин: рівень ЗХС був нижче на 4,8 %, ТГ – на 3,4 %, а ХС ЛПДНЩ – на 5,8 %, що засвідчує доцільність використання розувастатину у підгрупі хворих на ІХС й ожиріння, котрі є носіями ТТ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* (p<0,05).

Однак, терапія аторвастатином вірогідно більш позитивно відзначалась на показниках ліпідного обміну у носіїв ММ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *АТГ*: рівень ЗХС був нижче на 6,3 %, ТГ – на 3,0 %, а ХС ЛПДНЩ – на 5,4 %, ніж у носіїв ММ генотипу, котрі отримували розувастатин у якості гіполіпідемічного засобу (p<0,05).

Носії ТМ генотипи поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* не продемонстрували вірогідних переваг щодо показників ліпідограми після застосування жодного з статинів (р>0,05).

Таким чином, проведене дослідження показало, що лікування хворих на ІХС й ожиріння гіполіпідемічними засобами (аторвастатин або розувастатин) покращувало показники ліпідного обміну за рахунок зниження вмісту проатерогенних фракцій. Разом із тим, аналіз ефективності застосування аторвастатину та розувастатину в залежності від генотипів поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* виявив вірогідні відмінності в більш виразному ліпідознижуючому ефекті, що полягав у призначенні розувастатину носіям ТТ генотипу, а носіям ММ генотипу доцільніше використовувати аторвастатин. Отже, застосування аторвастатину у хворих з ММ генотипом і розувастатину у носіїв ТТ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *АТГ* буде особливо ефективним і є найбільш переважним.

У ході дослідження було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 100 хворих на ІХС й ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 122 пацієнти, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Розподіл генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у підгрупах мав наступний характер: у 1 підгрупі носіями СС генотипу були 33 пацієнти, СG – 32, а GG – 35 осіб; у 2 підгрупі наявність як СС, так і СG генотипів встановлено в 40 хворих, а GG – 42 осіб.

Співставлення показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на ІХС й ожиріння продемонструвало виразний лікувальний ефект у пацієнтів обох підгруп. Так, у хворих з СС генотипом застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 22,4 %, ТГ – 16,5 %, ХС ЛПНЩ – 12,1 %, ХС ЛПДНЩ – 22,6 %, КА – 11,3 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,2 %. У пацієнтів 1 підгрупи з СG генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих з СС генотипом: рівень ЗХС знизився на 21,9 %, ТГ – 16,3 %, ХС ЛПНЩ – 11,9 %, ХС ЛПДНЩ – 21,8 %, КА – 11,0 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 8,9 %. Носії GG генотипу, які отримували аторвастатин в якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 21,7 %, ТГ на 15,1 %, ХС ЛПНЩ на 10,8 %, ХС ЛПДНЩ на 21,3 %, КА на 10,8 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 9,1 % у порівнянні з такими показниками до лікування. У пацієнтів 2 підгрупи зміни ліпідограми після лікування мали наступний характер: у носіїв СС, СG і GG генотипів рівень ЗХС знизився на 23,1 %, 22,2 % і 22,0 %; ТГ – на 26,9 %, 26,7 % і 19,4 %; ХС ЛПНЩ – на 13,2 %, 12,6 % і 11,8 %; ХС ЛПДНЩ – на 23,1 %, 22,5 % і 22,2 %; КА – на 12,4 %, 11,7 % і 11,1 % та підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 10,3 %, 9,9 % і 9,2 % відповідно. Таким чином, під впливом гіполіпідемічної терапії відбувається суттєва нормалізація ліпідного обміну у вигляді зниження його потенціалу.

Щодо динаміки показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, то вірогідні відмінності встановлено лише щодо рівня ТГ. У носіїв GG генотипу рівень ТГ вірогідно знижувався на 4,3 % на тлі терапії розувастатином порівняно з рівнем цього показника у носіїв того ж самого генотипу, котрі отримували аторвастатин (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від інших генотипів встановлено не було (р>0,05).

Отже, оцінка ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* показала перевагу застосування розувастатину у носіїв GG генотипу, особливо, за умов гіпертригліцерідемії.

Для детального вивчення динаміки показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* ми здійснили розподіл на підгрупи: 1 підгрупа – 111 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (26 носіїв АА генотипу, 47 – GА, 38 – GG); 2 підгрупа – 111 хворих, яким було призначено розувастатин у добовій дозі 10 мг (32 носії АА генотипу, 43 – GА, 36 – GG).

Застосування гіполіпідемічної терапії незалежно від обраного лікарського засобу у хворих на ІХС й ожиріння позитивно вплинуло на показники ліпідограми, вірогідно знизились рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і підвищився вміст ХС ЛПВЩ (p<0,05), що свідчить про виражену гіпохолестеринемічну дію, а їх позитивний вплив на виживаність пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику доведено в багаточисельних рандомізованих клінічних дослідженнях.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП–α* показав, що лікування аторвастатином більш позитивно вплинуло на гомозигот за G алелем (нижче були рівні ЗХС на 4,9 %, ТГ на 5,1 %, ХС ЛПДНЩ на 5,4 % і вищим рівень ХС ЛПВЩ на 4,5 %), а лікування розувастатином призвело до гіпохолестеринемічної дії у носіїв АА генотипу (нижче були рівні ЗХС на 4,5 %, ТГ на 5,7 %, ХС ЛПДНЩ на 6,5 %, ХС ЛПНЩ на 6,8 %, КА на 6,2 % і вищим рівень ХС ЛПВЩ на 5,8 %) (p<0,05).

Таким чином, у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфізму G-308A гена *ФНП – α* доцільно використовувати розувастатин, а у носіїв GG генотипу – аторвастатин.

Дизайн дослідження передбачав порівняння показників ліпідного обміну в двох підгрупах спостереження: 1 підгрупа – 113 хворих на ІХС й ожиріння, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, серед яких було 68 носіїв GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, 33 носії СG генотипу і 12 носіїв СС генотипу; 2 підгрупа – 109 пацієнтів, які отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг, 63, 34 і 12 носіїв GG, СG і СС генотипів відповідно.

Лікування аторвастатином покращило показники ліпідограми: у носіїв алеля G поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* у гомозиготному положенні рівень ЗХС знизився на 16,9 %, ТГ – 17,3 %, ХС ЛПНЩ – 15,3 %, ХС ЛПДНЩ – 18,4 %, КА – 10,1 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 9,8 %; у носіїв алеля G у гетерозиготному положенні рівень ЗХС став нижче на 17,6 %, ТГ – 18,8 %, ХС ЛПНЩ – 16,4 %, ХС ЛПДНЩ – 19,1 %, КА – 11,2 %, а рівень ХС ЛПВЩ став вище на 10,6 %; у носіїв алеля С у гомозиготному положенні рівень ЗХС знизився на 18,3 %, ТГ – 19,6 %, ХС ЛПНЩ – 17,6 %, ХС ЛПДНЩ – 20,7 %, КА – 11,9 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 10,9 % (p<0,05).

У свою чергу, застосування розувастатину призводило до зниження рівня ЗХС на 19,4 %, ТГ на 20,1 %, ХС ЛПНЩ на 17,8 %, ХС ЛПДНЩ на 20,1 %, КА на 12,2 % і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 11,1 % у носіїв GG генотипу поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6*. У носіїв СG генотипу 2 підгрупи відзначено зменшення вмісту ЗХС на 18,3 %, ТГ на 19,2 %, ХС ЛПНЩ на 17,6 %, ХС ЛПДНЩ на 19,4 %, КА на 11,0 % і збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 10,8 %. Найменших перебудов зазнав ліпідний обмін у носіїв СС генотипу після лікування розувастатином: знизився рівень ЗХС на 17,1 %, ТГ на 18,8 %, ХС ЛПНЩ на 16,2 %, ХС ЛПДНЩ на 18,9 %, КА на 9,8 % і збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 10,1 % (p<0,05).

Вірогідних відмінностей щодо показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* на тлі лікування аторвастатином та розувастатином встановлено не було, мала місце лише тенденція до більш виразного гіполіпідемічного ефекту на тлі застосування розувастатину в носіїв GG, а лікування аторвастатином позитивно позначилось на носіях СС генотипу (р>0,05).

Отже, проведене дослідження не показало переваги застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6*.

Дослідження проводилось на двох підгрупах спостереження: 1 підгрупа – 112 хворих на ІХС й ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 110 пацієнтів, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Розподіл генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у підгрупах мав наступний характер: у 1 підгрупі носіями GG генотипу були 56 пацієнти, GА – 44, АА – 12 осіб; у 2 підгрупі наявність як GG встановлено в 53 хворих, GА – 47, а АА – 10 осіб.

Співставлення показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на ІХС й ожиріння продемонструвало виразний лікувальний ефект у пацієнтів обох підгруп. Так, у хворих з GG генотипом застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 17,4 %, ТГ – 18,6 %, ХС ЛПНЩ – 16,4 %, ХС ЛПДНЩ – 17,1 %, КА – 11,4 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,6 %. У пацієнтів 1 підгрупи з GА генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих з GG генотипом: рівень ЗХС знизився на 18,5 %, ТГ – 19,2 %, ХС ЛПНЩ – 17,9 %, ХС ЛПДНЩ – 18,3 %, КА – 11,8 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 10,3 %. Носії АА генотипу, які отримували аторвастатин в якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 19,1 %, ТГ на 20,5 %, ХС ЛПНЩ на 18,2 %, ХС ЛПДНЩ на 19,7 %, КА на 12,3 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 10,8 % у порівнянні з такими показниками до лікування. У пацієнтів 2 підгрупи зміни ліпідограми після лікування мали наступний характер: у носіїв GG, GА і АА генотипів рівень ЗХС знизився на 17,8 %, 18,9 % і 20,3 %; ТГ – на 18,9 %, 19,9 % і 20,6 %; ХС ЛПНЩ – на 16,7 %, 18,1 % і 19,3 %; ХС ЛПДНЩ – на 17,4 %, 18,9 % і 20,2 %; КА – на 11,6 %, 11,9 % і 12,5 % та підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 9,9 %, 10,8 % і 11,1 % відповідно. Оцінка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* не показала вірогідних відмінностей. Мала місце лише тенденція до досягнення більш значущих цільових значень ліпідограми у носіїв АА генотипу, проте дана тенденція не залежала від використаного лікарського засобу (р>0,05).

Таким чином, терапія аторвастатином і розувастатином у рівній мірі призводила до нормалізації порушень ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння, що не залежало від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*.

Із метою вивчення стану ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) ми здійснили розподіл на підгрупи: 1 підгрупа – 114 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (17 носіїв АА генотипу, 41 – GА, 56 – GG); 2 підгрупа – 108 хворих, яким було призначено розувастатин у добовій дозі 10 мг (16 носіїв АА генотипу, 40 – GА, 52 – GG).

Оцінка ефективності застосування гіполіпідемічної терапії незалежно від обраного лікарського засобу у хворих на ІХС й ожиріння показала позитивній вплив на стан ліпідного обміну, вірогідно знизились рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і підвищився вміст ХС ЛПВЩ (p<0,05).

Використання аторвастатину в якості гіполіпідемічного засобу у хворих на ІХС й ожиріння призводило до нормалізації рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ у носіїв АА генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln). Так, рівень ЗХС знизився на 4,1 %, ХС ЛПДНЩ на 4,6 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 3,4 % більше, ніж у хворих, носіїв того ж самого генотипу, які отримували розувастатин (p<0,05).

У свою чергу застосування розувастатину у хворих на ІХС й ожиріння вплинуло на всі показники ліпідограми у носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): рівень ЗХС був нижче на 6,2 %, ТГ – 8,1 %, ХС ЛПНЩ – 5,1 %, ХС ЛПДНЩ – 4,9 %, КА – 3,8 %, а рівень ХС ЛПВЩ вище на 4,1 % порівняно з носіями цього ж генотипу, які отримували аторвастатин (p<0,05).

Враховуючи отримані результати, у хворих на ІХС й ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), раціональніше (з урахуванням динаміки показників ліпідного обміну) використовувати аторвастатин, а у носіїв GG генотипу – розувастатин.

Хворі, включені в дослідження, були розподілені на дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 118 хворих на ІХС й ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 104 пацієнтів, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Генотипи поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) у підгрупах розподілились наступним чином: у 1 підгрупі носіями СС генотипу були 40 пацієнтів, АС – 58, АА – 20 осіб; у 2 підгрупі наявність як СС встановлено в 39 хворих, АС – 49, а АА – 16 осіб.

Використання статинів у хворих на ІХС й ожиріння в обох підгрупах продемонструвало виразний лікувальний ефект. Так, у хворих з СС генотипом поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 16,7 %, ТГ – 17,8 %, ХС ЛПНЩ – 16,8 %, ХС ЛПДНЩ – 17,4 %, КА – 11,3 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,2 %. У пацієнтів 1 підгрупи з АС генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих з СС генотипом: рівень ЗХС знизився на 18,2 %, ТГ – 18,4 %, ХС ЛПНЩ – 17,1 %, ХС ЛПДНЩ – 18,1 %, КА – 11,9 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 10,5 %. Носії АА генотипу, які отримували аторвастатин в якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 19,4 %, ТГ на 20,1 %, ХС ЛПНЩ на 18,5 %, ХС ЛПДНЩ на 19,3 %, КА на 12,4 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 10,9 % у порівнянні з такими показниками до лікування.

У свою чергу, застосування розувастатину призводило до зниження рівня ЗХС на 17,1 %, ТГ на 18,3 %, ХС ЛПНЩ на 16,9 %, ХС ЛПДНЩ на 17,7 %, КА на 11,5 % і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 9,6 % у носіїв СС генотипу поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С). У носіїв АС генотипу 2 підгрупи відзначено зменшення вмісту ЗХС на 18,6 %, ТГ на 19,2 %, ХС ЛПНЩ на 18,4 %, ХС ЛПДНЩ на 18,5 %, КА на 12,1 % і збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 10,7 %. Найбільших перебудов зазнав ліпідний обмін у носіїв АА генотипу після лікування розувастатином: знизився рівень ЗХС на 20,2 %, ТГ на 20,9 %, ХС ЛПНЩ на 19,2 %, ХС ЛПДНЩ на 20,8 %, КА на 12,7 % і збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 11,3 % (p<0,05).

Оцінка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С) не показала вірогідних відмінностей (р>0,05).

Отже, застосування таких статинів, як аторвастатин і розувастатин, у рівній мірі призводить до стабілізації ліпідограми у хворих на ІХС й ожиріння, що не залежало від генотипів поліморфізму гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (А/С).ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної внутрішньої медицини – оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізація терапевтичної тактики хронічної серцевої недостатності на підставі комплексного вивчення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфо-функціональних особливостей у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.
2. Поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та ожиріння властиві такі клінічні прояви: збільшення частоти ангінозних нападів (χ2=6,587; р=0,011) і задишки (χ2=21,962; р<0,001); рівнів інсуліну (F=38,2; р<0,05), тригліцеридів (F=31,9; р<0,05), холестерину ліпопротеїнів низької (F=22,7; р<0,05) і дуже низької щільності (F=26,8; р<0,05) на тлі прогресування інсулінорезистентності (F=21,4; р<0,05).
3. У хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння вірогідно частіше зустрічається рестриктивний тип (χ2=5,357; р=0,021) трансмітрального кровотоку і тип псевдонормалізіції (χ2=8,160; р=0,005), несприятливий тип ремоделювання серця у вигляді ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (χ2=40,389; р<0,001) та збільшення розмірів лівого передсердя (F=65,4; p<0,05), кінцевого діастолічного об’єму (F=65,8; p<0,05), кінцевого систолічного об’єму (F=52,4; p<0,05), маси міокарда лівого шлуночка (F=72,9; p<0,05) і систолічної дисфункції (F=44,1; p<0,05).
4. Формування систолічної дисфункції лівого шлуночка та наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності від І до ІІ функціонального класу за умов поєднаного перебугу ішемічної хвороби серця та ожиріння асоційовано з гомозиготним носійством алеля Т поліморфізму М235Т гена ангіотензиногена (χ2=7,38; р<0,05), алеля А поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α (χ2=11,2; р<0,05), алеля G поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіну-6 (χ2=22,5; р<0,05), а носійство алеля С поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів (χ2=7,65; р<0,05) пов'язано зі зниженням проявів серцевої декомпенсації.
5. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність асоційовані з G алелем поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину (r=0,76, р<0,05); на перебудову ліпідного спектра за рахунок гіпертригліцеридемії впливає гомозиготне носійство алеля G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину (r=0,73, р<0,05); зниження інотропної функції міокарда, збільшення розмірів та об'ємів порожнини лівого шлуночка прогресують за умов носійства СС генотипу поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (А/С), а виразність і характер структурно-функціональних порушень серця (систолічна та діастолічна дисфункції), метаболічних змін (носійство G алеля (χ2=8,2; р<0,05) і GG генотипу (χ2=5,8; р<0,05) поліморфізму (Glu298Asp) гена ендотеліальної синтази оксиду азота) у хворих на ішемічну хворобу серця визначається нашаруванням ознак хронічної серцевої недостатності та ожиріння.
6. Маркерами несприятливого й ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння є рівень інсуліну вищий за 19,76 мкОД/мл, індекс маси тіла більше 27,6 кг/м2, кінцевий систолічний об’єм більше 186 мл, фракція викиду нижча за 33 %, а також наявність генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену та генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α.
7. Зниження якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння, обумовлене як фізичним, так і психологічним станом хворих, асоційовано з носійством несприятливих генотипів і чоловічою статтю.
8. Проведення комплексної терапії призвело до переходу в більш низький функціональний клас хронічної серцевої недостатності, нормалізації метаболічних параметрів, поліпшення показників систолічної та діастолічної функції разом із сприятливим ремоделюванням міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням.
9. Використання гіполіпідемічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння супроводжувалося позитивною динамікою параметрів ліпідограми за рахунок зменшення проатерогених і підвищення антиатерогених фракцій при умові застосування розувастатину в добовій дозі 10 мг у носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини-α, GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в добовій дозі 20 мг у носіїв генотипів: ММ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини-α, АА поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення незалежних предикторів виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю рекомендується враховувати поліморфізми генів ангіотензиногена, β2-адренорецепторів, фактора некрозу пухлини-α, інтерлейкіну-6, ендотеліальної синтази оксиду азота, лептину, рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності, які в складі моделі дозволяють із чутливістю 84,6 % і специфічністю 77,1 % прогнозувати летальні наслідки.

2. Рекомендується використання рівня інсуліну, індексу маси тіла, кінцевого систолічного об’єму, фракції викиду, генотипів поліморфізмів генів ангіотензиногену та фактора некрозу пухлини-α у складі моделі як маркерів несприятливого й ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння. Підвищення рівня інсуліну вище 19,76 мкОД/мл, індексу маси тіла більше 27,6 кг/м2, кінцевого систолічного об’єму більше 186 мл, зниження фракції викиду нижче за 33 %, а також наявність генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену та генотипу АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α є підставою для несприятливого прогнозу у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

3. Із метою оптимізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння рекомендується призначення комбінації еналаприлу в добовій дозі 20 мг, карведілолу в добовій дозі 50 мг та спіронолактону в дозі 50 мг на добу або лізіноприлу в добовій дозі 20 мг, небівалолу в добовій дозі 10 мг та еплеренону в дозі 50 мг на добу з урахуванням комбінації несприятливих генотипів.

4. Для підвищення ефективності лікування дисліпідемії рекомендовано застосування розувастатину в добовій дозі 10 мг у носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β2-адренорецепторів, АА поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини-α, GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в добовій дозі 20 мг у носіїв генотипів: ММ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини-α, АА поліморфізму гена лептину (Arg223Gln). ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать*. Серцева недостатність та коморбідні стани.* 2017; 1: 15-29.
2. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian et al.; *Circulation*. 2015. Jan 27; 131 (4). P. e29-322.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) / P. Ponikowski et al.; *European Heart Journal*. 2016. 37 (27). P. 2129-2200.
4. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л.Г. Воронков та ін.; *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Дод. 1. 66 с.
5. Chen J., Normand S-L.T., Wang Y., Krumholz H.M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011. Vol. 306. P. 1669-1678.
6. [Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28980368) / P.H. Lam et al.; *Eur J Heart Fail.* 2018. Feb 20(2). P. 359-369. doi: 10.1002/ejhf.937.
7. Real-world heart failure management in 10,910 patients with chronic heart failure in the Netherlands : Design and rationale of the Chronic Heart failure ESC guideline-based Cardiology practice Quality project (CHECK-HF) registry / J.J. Brugts et al.; *Neth Heart J*. 2018. Mar 21. doi: 10.1007/s12471-018-1103-7.
8. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study /I. Sokoreli et al.; *Eur J Heart Fail*. 2018. Jan 4. doi: 10.1002/ejhf.1112.
9. Screening for heart transplantation and left ventricular assist system: results from the ScrEEning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF) study / L.H. Lund et al.; *Eur J Heart Fail.* 2018. Jan 20(1). P. 152-160. doi: 10.1002/ejhf.975.
10. Лашкул Д.А. Поширеність і кореляційно-статистичні взаємозв’язки дисфункції нирок у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. 1 (82). C. 26–29.
11. Березин А.Е. Выживание пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и ишемической болезнью сердца при применении инвазивных и консервативных стратегий лечения: результаты метаанализа. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 3. C. 12-26.
12. Bhupathiraju S.N., Hu F.B. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*. 2016. 118(11). P. 1723-1735.
13. Madamanchi C., Alhosaini H., Sumida A., Runge M.S. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014. 176. P. 611-617.
14. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемическои болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: дис. … д-ра. мед. наук: 14.01.05, 14.03.03 / Рос. акад. мед. наук сибирское отделение научно-исследовательский институт кардиологии. Томск, 2011. 296 с.
15. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Матузок О.Е. Клініко­анамнестична характеристика та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від поліморфізму T(–786)C гена ендотеліальної NO­синтази. *Серце і судини*. 2017. № 2. С. 46-52.
16. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Лозик Т.В., Гальчинськая В.Ю.Полиморфизм C825T (RS5443) гена β3-субъединицы G-протеина и отдаленный прогноз больных с сердечной недостаточностью. *Мир Медицины и Биологии.* 2019. №1(67). С. 088-093.
17. Воронков Л.Г., Горовенко Н.Г., Ільницька М.Р. Поліморфізм T–786→C гена ендотеліальної NO-синтази в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності. *Український кардіологічний журнал.* 2015. № 1. С. 69-74.
18. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами / А.Н. Пархоменко и др.; *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 3 (58). С. 45-54.
19. Kolovou G., Kolovou V., Mavrogeni S. Editorial: β-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms and its Relationship with Heart Failure. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. Dec 4. doi: 10.2174/1570161116666171205103416.
20. [The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827564) / A. Bielecka-Dabrowa et al.; *Sci Rep.* 2017. Aug 21. 7(1). Р. 8974. doi: 10.1038/s41598-017-09564-9.
21. Prognostic Value of Different Allelic Polymorphism of Aldosterone Synthase Receptor in a Congestive Heart Failure European Continental Ancestry Population / M. Feola et al.; *Arch Med Res*. 2017. Feb 48(2). Р. 156-161. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.008.
22. Kao D.P., Stevens L.M., Hinterberg M.A., Görg C. Phenotype-Specific Association of Single-Nucleotide Polymorphisms with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: a Genome-Wide Association Analysis of the Cardiovascular Health Study. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017. Jun 10(3). Р. 285-294. doi: 10.1007/s12265-017-9729-1.
23. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.McMurray et al.; *European Journal of Heart Failure.* 2012. 14. P. 803–869.
24. Sistino J.J., Fitzgerald D.C. Epidemiology of cardiovascular disease in the United States: implications for the perfusion profession. A 2017 update. *Perfusion.* 2017. Sep 32(6). P. 501-506. doi: 10.1177/0267659117696140.
25. Lipsic E., van der Meer P. Erithropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. *European Journal of Heart Failure*. 2010. 12. P. 104-105.
26. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R.B. D’Agostino et al.; *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 743–753.
27. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich et al.; *Circulation.* 2011. Vol. 123(8). P. 933–944.
28. Shah R.U., Chang T.I., Fonarow G.C. Comparative Effectiveness Research in Heart Failure Therapies Women, Elderly Patients, and Patients with Kidney Disease. *Heart Fail Clin*. 2013. Vol. 9(1). P. 79–92.
29. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л.Г. Воронков та ін.; *Серцева недостатність*. 2012. №3. C. 60–96.
30. Воронков Л.Г., Дзяк Г.В. Пацієнт з ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*. 2012. №1. С. 8-13.
31. Коркушко О.В., Рокита О.І. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико–физиологические аспекты). *Медицина*. 2008. №2. С. 176-189.
32. Амосова Е.Н., Маркулан Л.Ю. Патогенетические подходы к лечению сердечной кахексии. *Серце і судини*. 2004. №3. С. 101-107.
33. Руденко Ю.В., Рокита О.І. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2012 року щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці: Частина ІІІ. *Серце і судини*. 2013. №4. С. 27-34.
34. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin.* 2014. Vol. 32 (1). P. 1-8.
35. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects on enalapril on mortality in sever congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987. Vol. 316. P. 1429–1435.
36. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisinopril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessement of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) / M. Packer et al.; *Europ Heart J.* 1998. Vol. 19. Р. 142.
37. Wikstrand J., Wedel H., Castagno D., McMurray J.J. [The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118421) *J Intern Med*. 2014. Feb 275(2). P. 134-143. doi: 10.1111/joim.12141.
38. [Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913372) A.H. Abdul-Rahim et al.; *Int J Cardiol*. 2016. Apr 15. Vol. 209. P. 310-316. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.074.
39. [Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704364) P. Rossignol et al.; *Eur J Heart Fail*. 2015. Apr 17(4). P. 424-433. doi: 10.1002/ejhf.240. Epub 2015 Feb 22.
40. [Determinants of Diuretic Responsiveness and Associated Outcomes During Acute Heart Failure Hospitalization: An Analysis From the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482026) M.S. Kiernan et al.; *J Card Fail*. 2018. Mar 1. pii: S1071-9164(18)30066-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002.
41. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991. 121(4 Pt 1). P.1244–1263.
42. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes / V.J. Dzau et al.; *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2850-2870.
43. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих. Київ, 2010. 96 с.
44. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations — challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a CardioVascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy / F. Zannad et al.; *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2012. Vol. 19(6). P. 1454–1464.
45. Racial/ethnic differences in the prognostic utility of left ventricular mass index for incident cardiovascular disease / E. Akintoye et al.; *Clin Cardiol*. 2018. Apr 17. doi: 10.1002/clc.22914.
46. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow C. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 61, №4. P. 391-403.
47. The mitochondrial Na+/Ca2+ exchanger is essential for Ca2+ homeostasis and viability / T.S. Luongo et al.; *Nature*. 2017. May 4. Vol. 545(7652). P. 93-97. doi: 10.1038/nature22082.
48. Atlas S.A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J. Manag. Care Pharm*. 2007. Vol. 13(8). (Suppl. S-b). P. S9–S20.
49. Дзяк Г.В., Васильева Л.И. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности. *Серцева недостатність*. 2009. № 1. С. 18–30.
50. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від систолічної функції лівого шлуночка при 2-річному лікуванні / В.І. Денисюк та ін.; *Практ. ангиол*. 2011. T. 43, №4. С. 33 – 41.
51. Assessment of left ventricular ejection fraction using the wall motion score index in cardiac magnetic resonance imaging / R. Lebeau et al.; *Arch. of Cardiovasc. Dis*. 2012. Vol. 105, №2. P. 91–98.
52. Carey R.M., Siragy H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24(3). P. 261–271.
53. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev*. 2006. Vol. 86(3). P. 747–803.
54. Cooper H.A., Braunwald E. [Clinical importance of stunned and hibernating myocardium.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11491204) *Coron Artery Dis*. 2001. Aug 12(5). P. 387-392.
55. [Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035587) / S.H. Rahimtoola et al.; *Am J Med*. 2010. Nov 123(11). P. 978-986. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.025.
56. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients understanding stress-rest myocardial perfusion scintigraphy / A. Rozanski et al.; *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 32. Р. 1012–1024.
57. [Fujii K., Masuyama T. Concept, definition, and pathophysiology of the stunned and hibernating myocardium.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22518980) *Nihon Rinsho*. 2011. Sep 69. Suppl 7. P. 138-141.
58. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels Are Related to the Extent of Hibernating Myocardium in Patients With Ischemic Heart Failure/ J.G.E. Zelt et al.; *Cardiol*. 2017. Nov 33(11). P. 1478-1488. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.012.
59. [Endothelial mineralocorticoid receptor contributes to systolic dysfunction induced by pressure overload without modulating cardiac hypertrophy or inflammation /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637706) A.M. Salvador et al.; *Physiol Rep*. 2017. Jun 5(12). pii: e13313. doi: 10.14814/phy2.13313.
60. [Heart failure with preserved vs reduced ejection fraction following cardiac rehabilitation: impact ofendothelial function](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29392470) / S. Tanaka et al.; *Heart Vessels*. 2018. Feb 1. doi: 10.1007/s00380-018-1128-2.
61. Zakeri R., Cowie M.R. [Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305560) *Heart*. 2018. Mar 104(5). P. 377-384. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310790
62. Singh P., Vijayakumar S., Kalogeroupoulos A., Butler J. [Multiple Avenues of Modulating the Nitric Oxide Pathway in Heart Failure Clinical Trials.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476326) *Curr Heart Fail Rep*. 2018. Apr 15(2). P. 44-52. doi: 10.1007/s11897-018-0383-y.
63. Трошина Е.А. Стратегия ВОЗ по предотвращению ожирения. Первый день борьбы с ожирением в России. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013. №2. С. 55–60.
64. Фадеенко Г.Д., Гриднев А.Е. Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Ліки України*. 2009. № 7(133). С. 55–64.
65. Obesity and overweight: Fact sheet N 311. Geneva, *World Health Organization Press.* 2014; 1 p.
66. Zheng W., McLerran D.F., Rolland B., Zhang X. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364(8). P. 19–29.
67. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. 13 (1). C. 44–48.
68. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac Remodelling in Obesity. *Physiol. Rev*. 2008. Vol. 8. P. 389–419.
69. Sletten A.C., Peterson L.R., Schaffer J.E. [Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331057) *J Intern Med*. 2018. Jan 13. doi: 10.1111/joim.12728.
70. [The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28974742) / J.J. Rayner et al.; *Int J Obes (Lond)*. 2017. Oct 4. doi: 10.1038/ijo.2017.239.
71. [Weight reduction via life-style modifications results in reverse remodelling and cardiac functional improvement in a patient with obesity /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28285960) C. Hou et al.; *Obes Res Clin Pract*. 2017. May – Jun 11(3). P. 364-369. doi: 10.1016/j.orcp.2017.02.003.
72. [Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544940) / E. Gerdts et al.; *Int J Cardiol*. 2018. May 1. Vol. 258. P. 257-261. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.086.
73. [Interaction of Metabolic Health and Obesity on Subclinical Target Organ Damage /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319402) H.J. Lee et al.; *Metab Syndr Relat Disord*. 2018. Feb 16(1). P. 46-53. doi: 10.1089/met.2017.0078
74. High body mass index is a predictor of left ventricular reverse remodelling in heart failure with reduced ejection fraction / A. Cescau et al.; *ESC Heart Fail*. 2017. Nov 4(4). P. 686-689. doi: 10.1002/ehf2.12172.
75. Relationship between body composition and left ventricular geometry using three dimensional cardiovascular magnetic resonance / B. Corden et al.; *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016. May 31. Vol. 18(1). P. 32. doi: 10.1186/s12968-016-0251-4.
76. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: A meta-analysis / Z. Asad et al.; *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018. Feb 14. doi: 10.1111/jce.13458..
77. Нетяженко В.З., Бідзіля П.П. Структурні зміни міокарда при хронічній серцевій недостатності ІІ функціонального классу на тлі надлишкової маси тіла та абдомінального ожиріння. *Запорожский медицинский журнал.* 2014. №2 (83). С. 22–25.
78. Favorable Vascular Actions of Angiotensin-(1-7) in Human Obesity / F. Schinzari et al.; *Hypertension.* 2018. Jan 71(1). P. 185-191. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10280.
79. Matloch Z., Cinkajzlova A., Mraze M., Haluzik M. [The Role of Inflammation in Epicardial Adipose Tissue in Heart Diseases.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318960) *Curr Pharm Des*. 2018. Jan 9. doi: 10.2174/1381612824666180110102125.
80. Hussain M., Awan F.R. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018. Vol. 40(4). P. 344-352. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218. .
81. De Keulenaer G.W., Brutsaert D.L. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011. Vol. 123(18). P. 1996–2004.
82. Selthofer-Relatić K., Bošnjak I., Kibel A. Obesity Related Coronary Microvascular Dysfunction: From Basic to Clinical Practice. *Cardiol Res Pract*. 2016. P. 8173816. doi: 10.1155/2016/8173816.
83. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions / V. Kotsis et al.; *J Hypertens.* 2018. Apr 12. doi: 10.1097/HJH.0000000000001731.
84. Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология и патогенез). Диастолическая дисфункция миокарда. Москва: Dr. Reddy's, 2001. 72с.
85. Перетолчина Т.Ф., Дашутина С.Ю., Барац С.С. Ожирение и морфофункциональные изменения сердца: Обзор. *Кардиология.* 2005. № 7. С. 66–68.
86. Стрекалов Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: учеб. пособ. СПб.: СПбГПМА, 2004. 21 с.
87. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4, № 1. С. 3–10.
88. Case-control association study of polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes and coronary artery disease and systemic artery hypertension in African-Brazilians and Caucasian-Brazilians / Bonfim-Silva R. et al.; *J Genet*. 2016. Mar 95(1). P. 63-69.
89. AGT M235t polymorphism and heart failure in a cohort of Tunisian population: diagnostic and prognostic value / Imen T. et al.; *Int J Clin Exp Med*. 2015. Sep 15. Vpl. 8(9). P. 16346-16351.
90. Amrani A., Baba Hamed M.B., Mesli Talebbendiab F. Association study between some renin-angiotensin system gene variants and essential hypertension in a sample of Algerian population: case control study. *Ann Biol Clin (Paris).* 2015. Sep-Oct 73(5). P. 557-563.
91. Renin-angiotensin system gene polymorphisms among Saudi patients with coronary artery disease / A. Al-Hazzaniet al.; *J Biol Res (Thessalon*). 2014. May 21. Vol. 21(1). P. 8.
92. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A.D. Hingorani et al.; *J. Hypertens*. 1995. № 13. Р. 1602–1609.
93. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients / A. Benetos et al.; *Circulation*. 1996. № 94. Р. 698–703.
94. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / P. P. Van Geel et al.; *Hypertension*. 2000. № 35. Р. 717–721.
95. Butler R., Morris A. D., Struthers A. D. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin. Sci*. 1997. № 93. Р. 391–400.
96. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes / J.A. Steаssen et al.; *J. Cardiovasc. Risk*. 1997. № 4. Р. 401–422.
97. Jiang W.L., He H.W., Yang Z.J. The angiotensinogen gene polymorphism is associated with heart failure among Asians. *Sci Rep.* 2014. Feb 27. Vol. 4. P. 4207.
98. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting / M. Zhu et al.; *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017. Jan 18(1). P. 1470320316688774. doi: 10.1177/1470320316688774.
99. Duan L.J., Wang X.D. Analysis of correlations between coronary heart disease and haplotypes of the angiotensin II receptor type 1 (AGTR1) gene. *Genet Mol Res*. 2016. Mar 18. Vol. 15(1). doi: 10.4238/gmr.15017457.
100. Caproş N., Barbacar N., Istrati V., Branişte T. [Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505896) *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013. Jan-Mar 117(1). P. 78-82.
101. Impact of angiotensionogen and angiotensin II receptor type 1 gene polymorphisms on the development and course of chronic heart failure / A.T. Tepliakov et al.; *Ter Arkh*. 2013. Vol. 85(1). P. 14-19.
102. Zhang J.A., Li J.R., Qiao Y.J. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015. Aug 7. Vol. 14(3). P. 9163-9170. doi: 10.4238/2015.
103. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis / S. Chenet al.; *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014. Jun. Vol. 15(2). P. 190-195.
104. β-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity / S. B. Pereira et al.; *Mol. Med. Report*. 2012. № 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120
105. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure / S. B. Liggett et al.; *J. Clin. Invest*. 1998. № 102. Р. 1534–1539.
106. Yancy C. W. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2001. № 344. Р. 1358–1364.
107. β1 adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to β-blocker therapy and prognosis / W.N. Liu et al.; *PLoS One*. 2012. Vol. 7(7). P. e37659. doi: 10.1371/journal.pone.0037659.
108. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics / D. Sehrt et al.; *Pharmacogenomics*. 2011. Jun. Vol. 12(6). P. 783-795. doi: 10.2217/pgs.11.20..
109. Real-time optical recording of β1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F. Rochais et al.; *J. Clin. Invest*. 2007. № 117. Р. 229–235.
110. Genome-Wide Association Approach Identified Novel Genetic Predictors of Heart Rate Response to β-Blockers / M.H. Shahin et al.; *J Am Heart Assoc.* 2018. Feb 24. Vol. 7(5). pii: e006463. doi: 10.1161/JAHA.117.006463.
111. Cavallari L.H., Mason D.L. Cardiovascular Pharmacogenomics--Implications for Patients With CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016. Mar. Vol. 23(2). P. 82-90. doi: 10.1053/j.ackd.2015.12.001.
112. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А. Т. Тепляков и др.; *Кардиология*. 2004. Т. 9. C. 50–57.
113. Шилов С. Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клиникогенетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.06 / Рос. акад. мед. наук сибирское отделение научно-исследовательский институт кардиологии. Томск, 2011. 50 с.
114. Keller C.W., Schmidt J., Lünemann J.D. Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017. May 16. Vol. 4(6). P. 422-445. doi: 10.1002/acn3.419.
115. Totzeck M., Hendgen-Cotta U.B., Rassaf T. [Nitrite-Nitric Oxide Signaling and Cardioprotection.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28551796) *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 982. P. 335-346. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6\_18.
116. Transcriptional activity of tumor necrosis factor-alpha gene in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary slow flow / Y. Rasmi et al.; *ARYA Atheroscler*. 2017. Jul. Vol. 13(4). P. 196-201.
117. Common variations in the genes encoding C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6, and the risk of clinical diabetes in the Women's Health Initiative Observational Study / K.H. Chan et al.; *Clin Chem*. 2011. Feb. Vol. 57(2). P. 317-325. doi: 10.1373/clinchem.2010.154526.
118. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / G. Torre-Amione et al.; *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996. № 27. Р. 1201–1206.
119. [Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) / A.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319194) Deswal et al.; *Circulation*. 2001. Apr 24. Vol. 103(16). P. 2055-2059.
120. Patients with chronic three-vessel disease in a 15-year follow-up study: genetic and non-genetic predictors of survival / J. Máchal et al.; *Medicine (Baltimore).* 2014. Dec. Vol. 93(28). P. e278. doi: 10.1097/MD.0000000000000278.
121. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarovа et al.; *Exp. Mol. Pathol*. 2008. № 84 (3). Р. 251–255.
122. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review / J.P. Casas et al.; *Amer. J. Hum. Gen*. *Epidemiol*. 2006. Vol. 17. P. 1–15.
123. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. / J. Seidlerová et al.; *Nitric Oxide*. 2015. Jan 30. Vol. 44. P. 47-51.
124. Yao H.X., Ma F.Z., Tan Y.Y., Liu L.Y. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of erectile dysfunction: An updated meta-analysis of genetic association studies. *Int J Surg.* 2018. Apr 11. P. S1743-9191(18)30698-8. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.012.
125. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with coronary artery disease: an updated meta-analysis and systematic review. / H. Rai et al.; *PLoS One*. 2014. Nov 19. Vol. 9(11). P. e113363.
126. Association of Multiple Genetic Variants with the Extension and Severity of Coronary Artery Disease / S.C.P.M. Fischer et al.; *Arq Bras Cardiol*. 2018. Jan. Vol. 110(1). P. 16-23. doi: 10.5935/abc.20170177.
127. Angiotensin II activates different calcium signaling pathways in adipocytes / L.P. Dolgacheva et al.; *Arch Biochem Biophys*. 2016. Mar 1. Vol. 593. P. 38-49.
128. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism (Glu 298 Asp) with coronary artery disease in subjects from Multan, Pakistan / A. Taqddus et al.; *Pak J Pharm Sci*. 2014. Mar. Vol. 27(2). P. 357-363.
129. Relationship of enos gene variants to diseases that have in common an endothelial cell dysfunction / C. Heltianu et al.; *J. cell. mol. med*. 2005. Vol. 9. Р. 135­142.
130. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population­based cohort / J. Karvonen et al.; *J. intern. med*. 2002. Vol. 251. Р. 102­110.
131. Granath B., Taylor R. R., Van Bockxmeer F. M., Mamotte C. D. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian caucasian population. *J Cardiovasc Risc*. 2001. Vol. 8. Р. 235­241.
132. Aras o. endothelial nitric oxide gene polymorphism (Glu298Asp) is not associated with coronary artery disease in turkish population / O. Aras et al.; *Thromb haemost*. 2002. Vol. 87. P. 347­349.
133. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298Asp polymorphism) to the presence, extent,and severity of coronary artery disease / M. G. Colombo et al.; *Heart*. 2002. Vol. 87. Р. 525­528.
134. Cai H., Wilcken D. E., Wang X. L. The Glu298Asp mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary artery disease. *J. mol. med.* 1998. Vol. 77. Р. 511­514.
135. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction / K. Hibi et al.; *Hypertension*. 1998. Vol. 32. Р. 521­526.
136. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp is a major risk for coronary artery disease in the UK / A. D. Hingorani et al.; *Circulation*. 1999. Vol. 100. Р. 1515­1520.
137. Common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis / G. Lembo et al.; *Stroke*. 2001. Vol. 32. Р. 735­740.
138. Relationship of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and early­onset coronary artery disease / B. A. Nassar et al.; *Am. heart J.* 2001. Vol. 142. Р. 586­589.
139. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism in chilean subjects with coronary artery disease and controls / P. C. Jaramillo et al.; *Clin chim Acta*. 2006. Vol. 371. Р. 102­106.
140. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism, and risk of coronary artery disease / M. Kerkeni et al.; *Clin. chem*. 2006. Vol. 52. Р. 53­58.
141. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a turkish population / S. F. Cam et al.; *Thromb. res*. 2005. Vol. 116. Р. 287­292.
142. Association between the enos (Glu298Asp) and the rAs genes polymorphisms and premature coronary artery disease in a turkish population / A. Berdeli et al.; *Turkish heart report*. 2000, Turkish Society of Cardiology, Yenilik Publikation, 11­25, Istanbul.
143. Lee C.Y. A model for the clustered distribution of SNPs in the human genome. *Comput Biol Chem*. 2016. Jun 8. Vol. 64. P. 94-98.
144. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies with Correlated Individuals: Application to the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) / T. Sofer et al.; *Genet Epidemiol*. 2016. Jun 3.
145. Naseem К. M. The role of nitric oxyde in cardiovascular diseases. *Mol Asp of Med.* 2005. Vol. 26. P. 33-65.
146. Cross institutional collaboration in assessment: A case of progress testing / C.P.M. van der Vleuten et al.; *Med Teach*. 2004. Vol. 26. P. 719–725.
147. Серкова В.К. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в очетании с сахарным диабетом. *Укр. кардіол. журн*. 2011. №3. С. 19-23.
148. Karbowska J., Kochan Z. Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw*. 2012. Vol.23 (66). P. 267-274.
149. LIPID Study Investigators: Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study /S. Soderberg et al.; *Int. J. Obes*. 2009. Vol.33. P. 123-130.
150. Begg С. В., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994. Vol.50. N 4. P. 1088-1101.
151. Баранова А.Е. Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома. *Генетика*. 2008. Т.44, №10. С.1338-1355.
152. An interaction map of circulating metabolites, immune gene networks, and their genetic regulation / A.P. Nath et al.; *Genome Biol*. 2017. Aug 1. Vol. 18(1). P. 146. doi: 10.1186/s13059-017-1279-y.
153. Leptin and Leptin Receptor Genes Are Associated With Obesity-Related Traits Changes in Response to Aerobic Training Program / A. Leońska-Duniec et al.; *J Strength Cond Res.* 2018. Apr. Vol. 32(4). P. 1036-1044. doi: 10.1519/JSC.0000000000002447.
154. Polymorphisms in Genes Involved in the Leptin-Melanocortin Pathway are Associated with Obesity-Related Cardiometabolic Alterations in a Southern Chilean Population / V. Manriquez et al.; *Mol Diagn Ther*. 2018. Feb. Vol. 22(1). P. 101-113. doi: 10.1007/s40291-017-0306-8.
155. A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels / J. Hager et al.; *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol.22, N 3. P. 200-205.
156. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women / W.D. Li et al.; *Ann. Hum. Genet*. 1999. Vol. 63, Pt. 3. P.227-234.
157. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study / N. Bender et al.; *PLoS ONE*. 2011. Vol.6. P. e26157 doi: 10.1371/journal.pone.0026157.
158. Genetic polymorphisms in the hypothalamic pathway in relation to subsequent weight change—The DiOGenes study / H. Du et al.; *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6. P. e17436 doi: 10.1371/journal.pone.0017436.
159. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers / I. Boumaiza et al.; *Genet. Test. Mol. Biomark*. 2012. Vol. 16. P. 726–733. doi: 10.1089/gtmb.2011.0324.
160. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: A systematic review and meta-analysis / Z. Yu et al.; *Obesity (Silver Spring)*. 2012. Vol. 20. P. 396–406. doi: 10.1038/oby.2011.148.
161. Variations in the Obesity Gene “LEPR” Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis / M.M. Yang et al.; *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. P. 5412084. doi: 10.1155/2016/5412084.
162. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations / C.C. Ragin et al.; *Infect Agent Cancer*. 2009. Vol.10. N 4. Suppl. l.P. S13.
163. Synergistic effect of LEP and LEPR gene polymorphism on body mass index in a Chinese population / J. Lu et al.; *Obes Res Clin Pract.* 2013. Dec. Vol. 7(6). P. e445-9. doi: 10.1016/j.orcp.2012.06.007.
164. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults / C.T. van Rossum et al.; *Obes Res*. 2003. Mar. Vol. 11(3). P. 377-386.
165. Leptin and reproduction / D.W. Brann et al.; *Steroids*. 2002. Vol. 67. P. 95–104.
166. Enns J.E., Taylor C.G., Zahradka P. Variations in adipokine genes AdipoQ, Lep, and LepR are associated with risk for obesity-related metabolic disease: the modulatory role of gene-nutrient interactions. *J Obes.* 2011. 2011. P. 168659.
167. Genetic variation at selected SNPs in the leptin gene and association of alleles with markers of kidney disease in a Xhosa population of South Africa / I.G. Okpechi et al.; *PLoS One*. 2010. Vol. 5. P. e9086. doi: 10.1371/journal.pone.0009086.
168. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women / H.M. Hinuy et al.; *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008. Vol. 52. P. 611–616.
169. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlip-idemia / G.M. van der Vleuten et al.; *Int. J. Obes. (Lond).* 2006. Vol.30, N 6. P. 892-898.
170. Murugesan D., Arunachalam T., Ramamurthy V., Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet*. 2010. Vol.16. P. 72–77. doi: 10.4103/0971-6866.69350.
171. Singapore Genome Variation Project: a haplotype map of three Southeast Asian populations / Y.Y. Teo et al.; *Genome Res*. 2009. Vol. 19. P. 2154–2162. doi: 10.1101/gr.095000.109.
172. Ranjith N., Pegoraro R.J., Shanmugam R. Obesity-associated genetic variants in young Asian Indians with the metabolic syndrome and myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr*. 2011. Vol. 22. P. 25–30.
173. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly / M. G. Gottlieb et al.; *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009. Vol. 7(4). P. 341–348. doi: 10.1089/met.2008.0029.
174. Bouchard L., Tremblay A., Bouchard C., Pérusse L. Contribution of several candidate gene polymorphisms in the determination of adiposity changes: results from the Québec Family Study. *Int J Obes*. 2007. Vol. 31. P. 891–899. doi: 10.1038/sj.ijo.0803542.
175. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects / A. Constantin et al.; *Biochem Biophys Res Commun*. 2010. Vol. 391. P. 282–286. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.050.
176. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: the HERITAGE family study / T.A. Lakka et al.; *Diabetes*. 2004. Vol. 53, N 6. P. 1603-1608.
177. IVS4-14 A/G and IVS4-73 C/T polymorphisms in OLR1 gene in patients with ischemic cerebrovascular diseases / M.T. Vietri et al.; *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2010. Vol. 14, N 1. P. 9-11.
178. Рудык Ю.С. Сердечная недостаточность и фармакогенетика: в фокусе — бета-адреноблокаторы. *Укр. терапевт. журнал*. 2010. №1. С.49-59.
179. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и АС полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС / С.А. Бойцов и др.; *Сердечная Недостаточность*. 2006. Том 4, № 2. С. 98-102.
180. Influence of the angiotensin converting enzyme insertion or deletion genetic variant and coronary restenosis risk: evidence based on 11,193 subjects / Y. Pan et al.; PLoS One. 2013. Vol. 8(12). P. e83415. Epub 2013 Dec 13.
181. Mooser V., Waterworth D. M., Isenhour T., Middleton L. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era. *J. Thromb. Haemost*. 2003. Vol. 1, Is. 7. P. 1398—1402.
182. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии. *Укр. терапевт. журнал*. 2006. № 2. С.92-99.
183. [A study of the relationships between angiotensin- converting enzyme gene, chymase genepolymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788353) / H. He et al.; *Ann Hum Biol*. 2005. Jan-Feb. Vol. 32(1). P. 30-43.
184. [Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999650) / G.A. Stavroulakis et al.; *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000. Aug. Vol. 14(4). P. 427-432.
185. [Strong suppression of the renin-angiotensin system has a renal-protective effect in hypertensive patients: high-dose ARB with ACE inhibitor (Hawaii) study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703230) / M. Ohishi et al.; *Hypertens Res*. 2010. Nov. Vol. 33(11). P. 1150-1154. doi: 10.1038/hr.2010.145.
186. [The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the SwedishIrbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18464745) / L. Kurland et al.; *Am J Hypertens*. 2008. Jul. Vol. 21(7). P. 836-839. doi: 10.1038/ajh.2008.190.
187. [Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097233) / B.R. Winkelmannet al.; *Am Heart J.* 1999. Apr. Vol. 137(4 Pt 1). P. 698-705
188. Danser A.H., Schunkert H. [Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134678) *Eur J Pharmacol.* 2000. Dec. Vol. 27, 410(2-3). P. 303-316.
189. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genepolymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients / A. [Benetos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benetos%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8772690) et al.; [*Circulation.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772690) 1996. Aug 15. Vol. 94(4). P. 698-703.
190. Miller J.A., Scholey J.W. [The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090866) *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004. Jan. Vol. 13(1). P. 101-106.
191. [Association of a polymorphism at the 5'-region of the angiotensin II type 1 receptor with hypertension /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11246471) N. Takahashi et al.; *Ann Hum Genet.* 2000. May. Vol. 64(Pt 3). P. 197-205.
192. [A prospective study on the cough mechanism induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hypertension /](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15498266) R.J. Ye et al.; *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2004. Sep. Vol. 27(9). P. 581-584.
193. [Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12522467) / S. Mukae et al.; *J Hum Hypertens.* 2002. Dec. Vol. 16(12). P. 857-863.
194. Female specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N. Jochmann et al.; *Eur. Heart J*. 2005. Vol. 26. P. 1585-1595.
195. Role of β1- and β2-adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / L. Colovo et al.; *Eur. Heart J.* 2004. Sep. Vol. 25(17). P. 1534-1548.
196. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasmarenin activity / H. Bruck et al.; J. Am. Coll. Cardiol. 2005. Dec. Vol. 6;46(11). P. 2111-2115.
197. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F. Rochais et al.; *J. Clin. Invest*. 2007. Vol. 117. P. 229-235.
198. Right ventricular ejection fraction <20% is an independent predictor of mortality but not of hospitalization in older systolic heart failure patients / P. Meyer et al.; *Int J Cardiol*. 2012. Vol. 155. P. 120–125.
199. Reduced right ventricular ejection fraction and increased mortality in chronic systolic heart failure patients receiving beta-blockers: Insights from the best trial / R.V. Desai et al.; *Int J Cardiol*. 2013. Vol. 163. P. 61–67.
200. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy / S.G. Terra et al.; *Pharmacogenet. Genomics*. 2005. Vol. 15. № 4. P. 227-234.
201. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stabile congestive heart failure / P. De Groote et al.; *Pharmacogenet Genomics*. 2005. Vol.15, №3. P. 137-142.
202. Characteristics and outcomes of patients with advanced chronic systolic heart failure receiving care at the Veterans Affairs versus other hospitals: insights from the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) / L.G. Jones et al.; *Circ Heart Fail*. 2015. Jan. Vol. 8(1). P. 17-24. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001300.
203. [Association of common polymorphisms in β1-adrenergic receptor with antihypertensive responseto carvedilol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25291495) / D. Si et al.; *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014. Oct. Vol. 64(4). P. 306-309. doi: 10.1097/FJC.0000000000000119.
204. [Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20352314) / M. Metra et al.; *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010. Feb. Vol. 24(1). P. 49-60. doi: 10.1007/s10557-010-6220-5.
205. Germline genetic variants with implications for disease risk and therapeutic outcomes / A. L. Pasternak et al.; *Physiol Genomics*. 2017. Oct 1. Vol. 49(10). P. 567-581.
206. Synergistic polymorphisms of beta(1) and alpha(2c)-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure / M.T. Lobmeyer et al.; *Pharmacogenet. Genom*. 2007. Vol. 17. P. 277-282.
207. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis / A. Muthumala et al.; *Eur. J. Heart Fail*. 2008. Vol. 10. P. 3-13.
208. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure / M. Metra et al.; *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010. Feb. Vol. 24(1). P. 49-60. doi: 10.1007/s10557-010-6220-5.
209. [Impact of the β-1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879662) / H.Y. Lee et al.; *Korean J Intern Med*. 2016. Mar. Vol. 31(2). P. 277-287. doi: 10.3904/kjim.2015.043.
210. Guo M., Guo G., Ji X. [Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769713) *J Int Med Res*. 2016. Feb. Vol. 44(1). P. 15-29. doi: 10.1177/0300060515604755.
211. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the β3-adrenergic receptor / D. Mentuccia et. al.; *Diabetes.* 2002. Vol. 51. P. 880-883.
212. Laboratory Medicine in the Clinical Decision Support for Treatment of Hypercholesterolemia: Pharmacogenetics of Statins / G. Ruaño et al.; *Clin Lab Med.* 2016. Sep. Vol. 36(3). P. 473-491. doi: 10.1016/j.cll.2016.05.010.
213. Physiogenomic analysis of statin-treated patients: domain-specific counter effects within the ACACB gene on low-density lipoprotein cholesterol? / G. Ruaño et al.; *Pharmacogenomics*. 2010. Jul. Vol. 11(7). P. 959-971. doi: 10.2217/pgs.10.58.
214. Pharmacogenetics of cardiovascular drug therapy / B. J. Peters et al.; *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2009. Jan. Vol. 6(1). P. 55-65.
215. Hayashi K. REGRESS [The Regression Growth Evaluation Statin Study]. *Nihon Rinsho*. 2001. Mar. 59 Suppl 3. P. 422-426.
216. Apolipoprotein-E polymorphism and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS) / A.H. Maitland-van der Zee et al.; *Acta Cardiol*. 2006. Jun. Vol. 61(3). P. 327-331.
217. Association of I405V polymorphism of colesteryl ester transfer protein gene with coronary artery disease in men with type 2 diabetes / F. Karimpour et al.; *ARYA Atheroscler*. 2016. Mar. Vol. 12(2). P. 68-75.
218. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up / A.J. Vallejo-Vaz et al.; *Circulation*. 2017. Nov. 14. Vol. 136(20). P. 1878-1891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966.
219. Hagberg J.M., Kennet K.R., Ferrell R.E. APOE gene and gene environmental effects on plasma lipoprotein lipid levels. *Physiol. Genomics*. 2004. Vol. 4. P. 101-108.
220. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease / P.S. Jellinger et al.; *Endocr Pract.* 2017. Apr. Vol. 23(Suppl 2). P. 1-87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
221. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы регуляции синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии. *Укр. терапевт. журн*. 2007. № 1. С. 82-89.
222. Endothelial nitric oxide synthase genotype modulates the improvement of coronary blood flow by pravastatin: a placebo-controlled PET study / T.A. Kunnas et al.; *J. Mol. Med*. 2002. Vol. 80, № 12. P. 802-807.
223. Pharmacogenomics of high-density lipoprotein-cholesterol-raising therapies / S. Aslibekyan et al.; *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013. Mar. Vol. 11(3). P. 355-364.
224. Meta-Analysis of the SLCO1B1 c.521T&gt;C Variant Reveals Slight Influence on the Lipid-Lowering Efficacy of Statins / Y. Dou et al.; *Ann Lab Med*. 2015. May. Vol. 35(3). P. 329-335.
225. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes affect the susceptibility to hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus / V.C. Sandrim et al.; *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 189, № 1. P. 241-246.
226. Kim D.S., Marsillach J., Furlong C.E., Jarvik G.P. Pharmacogenetics of paraoxonase activity: elucidating the role of high-density lipoprotein in disease. *Pharmacogenomics*. 2013. Sep. Vol. 14(12). P. 1495-515.
227. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. Київ, 2013. 96 с.
228. NIH/NHLBI (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Insitute). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. U.S. Department of Health and Human Services, *Public Health Service*, 1998.
229. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Москва: «Триада-Х». 2003. 312 с.
230. Гуревич М. А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения. *Росс. кардиол. журн*. 2005. № 6 (56).
231. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией. *Рус. мед. журнал*. 2007. Т.1, №4. С.38-46.
232. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть І. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и её распостраненность. *Кардиология*. 2003. № 10. С. 99-104.
233. The reproducibility and sensutivity of the 6-min walk-test in elderly patients with chronic heart failure / L. Ingle et al.; *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 1742-1751.
234. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patient’s self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure*. 1987. Vol. 3. P. 198–207.
235. Fletcher R.W., Fletcher S.W.,Wagner E.H. Clinical epidemiology. 3 Sub ed. Philadelphia: *LippincottWilliams & Wilkins*; 1996.
236. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион. 2008. 320 с.
237. Кадикова О.І. Полиморфизм Met235Thr гена ангиотензиногена у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями*: матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів (м. Харків, 5 лист. 2015 р.). Харків, 2015. С.101.
238. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Роль полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в патогенезе хронической сердечной недостаточности и ожирения у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015. №5(42). С. 74 – 81.
239. Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця: пат. № 108078 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601666; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 6 с.
240. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г. Значение полиморфизма гена ангиотензиногена (M235T) в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями:* матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів (м. Харків, 5 лист. 2015 р.). Харків, 2015. С.133.
241. Кадикова О.І., Кравчун П.Г. Роль полиморфизма гена ангиотензиногена (M235T) в развитии систолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями*: матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів (м. Харків, 5 лист. 2015 р.). Харків, 2015. С.132.
242. Кадикова О.І. Показатели углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена. *Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяч. пам‘яті академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 21 квіт. 2016 р.) Харків, 2016. С.133.
243. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Medicine*. 2015. №12. С. 2–5.
244. Кадыкова О.И., Сова А.А. Участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в нарушениях углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Медицина третього тисячоліття*: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 19 січня 2016 р.). Харків, 2016. С.115.
245. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г. Состояние конституционных показателей у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена. *Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяч. пам‘яті академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 21 квіт. 2016 р.) Харків, 2016. С.173.
246. Kadykova O. The participation angiotensinogen polymorphism Met235Thr gene in metabolic disorders in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: достижения и перспективы:* материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (г. Душанбе, 29 апр. 2016 г.) Душанбе (Таджикистан), 2016. С.486-487.
247. Кадыкова О.И., Бутеец И.Ф. Показатели липидного обмена у больных с ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена. *Медицина третього тисячоліття*: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (м. Харків, 19 січня 2016 р.). Харків, 2016. С.115.
248. Kadykova O., Martins O. O. The interaction between left ventricular remodeling with different phenotypes of Gln27Glu polymorphism in β2-adrenoreceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity. *V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın:* tezislər toplusu (Baki, 2016). – Baki, (Azərbaycan), 2016. р.91.
249. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Сова О.О. Взаємозв’язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму М235Т гена ангіотензіногена. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П’ятнадцяті Данилевські читання)*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 10-11 берез. 2016р.) Харків, 2016. С.61.
250. Роль поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена в структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2015. Vol. 2. P. 84–87.
251. Кадикова О.І., Бутеєць І.Ф. Зміни діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму М235Т гена ангіотензіногена. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (П’ятнадцяті Данилевські читання)*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 10-11 берез. 2016р.) Харків, 2016. С.40.
252. Кадыкова О.И., Лаклай Д. Влияние полиморфных вариантов гена β2-адренорецепторов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма*: материалы Республ. науч.-практ. конф. (г. Ташкент, 2016) г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2016. С.48.
253. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Генетичні передумови розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Медична наука та клінічна практика – 2016*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяч. Дню науки (м. Харків, 20 трав. 2016 р.) Харків, 2016. С.48.
254. Kadykova O. Genetic aspects of the development and progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity. *Проблеми ендокринної патології*. 2016. №3. С. 17-22.
255. Кадыкова О.И., Бутеец И.Ф. Роль полиморфизма Gln27Glu гена β2-адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца в развитии ожирения. *Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяч. пам‘яті академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 21 квіт. 2016 р.) Харків, 2016. С.134.
256. Полиморфизм Gln27Glu гена β2-адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца как фактор развития и прогрессирования ожирения / О.И. Кадыкова и др.; *Georgian Medical News*. 2015. Vol. 12(249). P. 59––62.
257. Кадыкова О.И. Влияние полиморфных вариантов гена β2-адреноррецепторов (Gln27Glu) на степень прогрессирования ожирения у больных ишемической болезнью сердца. *Медична наука та клінічна практика – 2016*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяч. Дню науки (м. Харків, 20 трав. 2016 р.) Харків, 2016. С.47.
258. Кадикова О.І. Поліморфізм Gln27Glu гена β2-адренорецепторів і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №1(73). С. 92––96.
259. Кадикова О.І. Взаємозв’язок структурно-функціональних змін лівого шлуночка з різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, вип. 1 (53). С. 103–106.
260. Кадикова О.І. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлини-альфа у хворих на ішемічну хворобу серця. *Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 2017р.) Харків, 2017. С.338.
261. Kadykova O. The g-308a tumor necrosis factor alpha gene variant associated with the heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал*: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 року) Київ, 2017. С.72.
262. Кадикова О.І. Оцінка поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Львівський клінічний вісник*. 2016. № 2 (14)-3 (15). С. 23-27.
263. Кадыкова О.И. Значение полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли-α в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи*: материалы IV Международная науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (г. Алматы, 20-21 апр. 2017г.) Алматы, 2017. С.33-34.
264. Прогностичне значення поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у прогресуваннi хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Архів клінічної медицини*. 2016. Vol. 22, No. 1. Р. 88-92.
265. Значення поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α у розвитку ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця / О.І. Кадикова та ін.; *Международный медицинский журнал*. 2016. №2. С. 11-13.
266. Кадикова О.І. Внесок поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α у розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні питання внутрішньої медицини:* матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) м. Дніпро, 2018. С. 88.
267. Кадикова О.І. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α залежно від індексу маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) Львів, 2018. С. 110.
268. Kadykova O. The carbohydrate metabolism in depending on genotype of the gene of tumor necrosis factor-α in patients with coronary artery disease and obesity. Материалы VI Eвразийского конгресса кардиологов (г. Москва, 18 – 19 апр. 2018 г.) Москва, 2018. С. 69.
269. Kadykova O. The lipid metabolism in depending on genotype of the gene of tumor necrosis factor-α in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал*: матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-29 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 56.
270. Disturbance of carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and obesity with different genotypes of gene of tumor necrosis factor –α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *Sciences of Europe*. 2016. Vol. 2, No 2. Р. 23-28.
271. Structural functional parameters of the heart in patients with coronary heart disease with concomitant obesity depending on genotypes of gene of tumor necrosis factor-α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *British Journal of Educational and Scientiic Studies*. 2016. No.1. (23). Р. 864-872.
272. Distribution of genotypes frequencies of polymorphic loci of С-174G gene of interleukin-6 in patients with coronary heart disease and obesity / O. Kadykova et al.; *Australian Journal of Education and Science*. 2016. № 1. (17). Р. 582-589.
273. Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров’я № 44-2018 / П.Г. Кравчун, О.І. Кадикова; ХНМУ, Укрмедпатентінформ. – Київ: Укрмедпатентінформ, 2018. – 8 с.
274. Кадыкова О.И. Асоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли-α с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. «Году молодёжи» (г. Душанбе, 2017), Душанбе, 2017. С.31.
275. Kadykova O. The association of the gene of interleykin-6 with obesity in patients with coronary artery disease. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 5(104). C. 547-550.
276. Кадикова О.І. Метаболізм вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з різними генотипами гена інтерлейкіна-6 (C-174G). *Український терапевтичний журнал.* 2017. №1. С. 70-75.
277. Кадикова О.І., Крапівко С.О., Риндіна Н.Г. Зміни кардіогемодинаміки та діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6. *Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини».* 2017*.* Т. 17, вип. 3 (59). С. 118-122.
278. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) із хронічною серцевою недостатністю у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №2(74). P. 106––110.
279. Кадикова О.І. Значення поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту у розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє*: збірник тез до наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 4 лист. 2016 р.) м.Харків, 2016. С.89.
280. Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту: пат. № 108077 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601663; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 6 с.
281. Кадыкова О.И. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Студенческая медицинская наука ХХI века: I форум молодежных научных обществ:* материалы XVI-й международной конф. студентов и молодых ученых и I Форума молодежных научных обществ (г. Витебск, 2-3 ноября 2016 г.) Витебск (Беларусь), 2016. С.326-328.
282. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Кожин М.І. Аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) залежно від систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвяч. пам’яті акад. НАМН України Є.М. Нейка):* збірник тез ІІ міжнародної наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 2016) Івано-Франківськ, 2016. С.114.
283. Кадикова О.І. Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. №3 (68). С. 51-54.
284. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Експериментальна і клінічна медицина.* 2016. №1(70). С. 80––84.
285. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України* (м. Тернопіль, 24-26 квіт. 2017р.) м.Тернопіль, 2017р. С.18.
286. Кадикова О.І. Стан ліпідограми й антропометричних показників у хворих із ішемічною хворобою серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Одеський медичний журнал*. 2016. №2(154). С. 38-41.
287. Кадыкова О.И. Показатели липидограммы у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтаза оксида азота (Glu298Asp). *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины:* материалы республ. науч.-практ. конф. (г. Ташкент, 13 апр. 2017г.) Ташкент, 2017. С.63.
288. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Крапівко С.О. Аналіз взаємозв’язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник.* 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 56-60.
289. Kadykova O., Sheikh Saher The relationship between anthropometric and lipid parameters in patients with ischemic heart disease and obesity depending on the genotype gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp). *9th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young doctors*: аbstract book (Kharkiv, May 19–20, 2016) Kharkiv, 2016. – Р.325.
290. National Center for Biotechnology Information, dbSNP database. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
291. Оцінка генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Запорізький медичний журнал*. 2017. №2. С. 139-142.
292. Кадикова О.І. Дистрибуція алелів і генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 2017) Харків, 2017 р. С.62.
293. Кадикова О.І. Прогресування хронічної серцевої недостатності залежно від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 2 (82), ч. 1. С. 13-15.
294. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Роль поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у наростанні тяжкості хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) Харків, 2018, С. 90.
295. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Порівняння частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від тяжкості хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 2017) Харків, 2017 р. С.63.
296. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln) / O. Kadykova et al.; *The journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2017. №34. С.7–10.
297. Kadykova O., Molotiagyn D. Leptin gene variant associated with the obesity. *International Congress of Medical Sciences:* abstract book (Sofia, 2018 May 10th – 13th) Sofia (Bulgaria), 2018. P. 116.
298. Кадикова О.І. Аналіз частоти виявлення алелів і генотипів гена лептину (Arg223Gln) залежно від індексу маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 20 квітня 2018 р.) Харків, 2018, С. 90.
299. Kadykova O. Association between oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene polymorphism with heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: новые возможности*: материалы XIIІ Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.) Душанбе (Таджикистан), 2018. P. 112.
300. Kadykova O., Mayorova M., Shaparenko O. Oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene variant associated with the obesity. *13th Bialystok International Medical Congress*: abstract book (Bialystok 2018 May 17th - 19th) Bialystok (Poland), 2018. P. 4.
301. Kadykova O. Association of the OLR1gene with lipid metabolism in patients with coronary artery disease and obesity. *10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*: abstract book (Kharkiv, 2017), Kharkiv, 2017. Р.41.
302. Кадикова О.І. Гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-агіотензин-альдостеронової системи у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т.3, №1(10). С. 130–135.
303. Kadykova O., Kravchun P. Assosiation between gender features and distribution of polymorphisms of genes of renin-agiootensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease and obesity. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання*): матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 1-2 бер. 2018 р.) Харків, 2018. С. 78.
304. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Гендерні особливості розподілу поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Медицина третього тисячоліття*: збірник тез міжвузівської конф. молодих вчених та студентів (м. Харків, січ. 2018р.) Харків, 2018. С. 100.
305. Руководство по кардиологии/под ред. В.Н. Коваленко. К.: МОРИОН, 2008. 1424 с.
306. Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семененко О.И. Предикторы 5 – летней выживаемости и индивидуальное прогнозирование больных с клинически манифестированной хронической сердечной недостаточностью. *Український медичний часопис*. 2003. № 6 (38). С. 106–109.
307. Задачи по теоретической статистике с решениями: пер. с англ. / под ред. Ю. К. Беляева. М.: Мир, 1981. 225 с.
308. Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння: пат. на винахід 110906 Україна: МПК (2016.01) АА61В5/00, G01N33/53 (2006.01). № а201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с.
309. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. на винахід 118525 Україна: МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № a201800898; заявл. 10.04.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. 2. 6 с.
310. Кадикова О.І. Диференційований підхід до використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 5, № 1. С. 113–120.
311. Кадикова О.І., Кравчун П.Г. Застосування гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена. *Український медичний часопис.* 2018. № 2 (124), III/IV. С. 1–3.
312. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е.В. Хазова и др.; *Практическая медицина*. 2012. №5 (60). С.114–117.
313. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi et al.; *Hypertension*. 2003. Vol. 41 (6). P. 1202–1211.
314. Нгуен Т.Ч., Шкурат Т.П. Исследование ассоциации Т174М И M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции. *Эпидемиология*. 2010. Т. 11. С. 114–121.
315. Relationship of genetic markers for atherosclerosis and long-term outcome after percutaneous coronary intervention with stenting / R. Bernat et al.; *Coll Antropol*. 2012. Vol. 36 (4). Р. 1385–1390.
316. Полиморфизм генов агиотензиногена и рецептора ангиотензина-2 (I тип) в инициации и развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / С.Н. Шилов и др.; Труды II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Новосибирск, 2010). 2010. С. 424–427.
317. Бухарова И.А. Клинико-генетические аспекты начальных проявлений хронической сердечной недостаточности у больных с нарушением углеводного обмена : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 : Тюмень, 2014 :22 с.
318. Bertram P. Aldosterone blockade in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection. *European Heart Journal*. 2009. Vol. 30. P. 387–388.
319. Состояние симпатико-адреналовой системы у больных хронической сердечной недостаточностью / Р. Р. Нигматуллина и др.; *Клиническая медицина*. 2009. № 4. С. 32–36.
320. Cheng S., Vasan R. S. Аdvances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation*. 2011. Vol. 124, № 20. P. 516–519.
321. Abbate A., Narula J. Role of apoptosis in adverse ventricular remodeling. *Heart Fail. Clin*. 2012. Vol. 8, № 1. P. 79–86.
322. Кравчун П.П. Стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 6. С. 37–40.
323. Гончарь А.В. Сердечно-сосудистое ремоделирование и диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью с ожирением. *Український кардіологічний журнал*. 2013. № 4, дод.: Матеріали ХІV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 18-20 вер. 2013 р.). Київ. С. 91-92.
324. Cepeda-Valery B., Pressman G.S., Figueredo V.M., Romero-Corral A. Impact of obesity on total and cardiovascular mortality – fat or fiction? *Nat. Rev. Cardiol*. 2011. Vol. 8 (4). P:233–237.
325. A systematic review of the literature concerning the relationship between obesity and mortality in the elderly / L.M. Donini et al.; *J. Nutr. Health Aging.* 2012. Vol. 16 (1). P: 89–98.
326. Yancy C. W. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2001. № 344. Р. 1358–1364.
327. Role of β1- and β2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / L. Covolo et al.; *Eur. Heart J*. 2004. Vol. 25. P.1534–1541.
328. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure / S. B. Liggett et al.; *J. Clin. Invest*. 1998. № 102. Р. 1534–1539.
329. Haplotype association analysis of the polymorphisms Argl6Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2 receptor in a Swedish hypertensive population / S.M. Wallerstedt et al.; *Hum Genet*. 2005. Vol. 19. P.705–708.
330. β2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving –blocker therapy after an acute coronary syndrome / D.E. Lanfear et al.; *Am Med Assoc*. 2005. Vol. 294. P.1526–1533.
331. Beta2-Adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly / S.R. Heckbert et al.; *Circulation*. 2003. Vol. 107. P.2021–2024.
332. β2-Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death / N. Sotoodehnia et al.; *Circulation*. 2006. Vol. 113. P.1842–1848.
333. Liggett S. β2-Adrenergic receptor polymorphisms and sudden cardiac death. *Circulation*. 2006. Vol. 113. P.1818–1820.
334. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014. Vol. 24. Р. 6–9.
335. Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, Nonaka K. Association of polymorphism in the β2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. Р. 98–101.
336. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function / V. Large et al.; *J Clin Invest*. 1997. Vol. 100. Р. 3005–3012.
337. The different effects of Gln27Glu β 2 -adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females / L. Hellstrom et al.; *J Intern Med.* 1999. Vol. 245. Р. 253–259.
338. Gln27Glu variant of Beta 2-adrenoreceptor gene affects male type fat accumulation in women / T. Kunnas et al.; *Lipids in Health and Disease*. 2009. Vol.43. Р. 1–4.
339. β2 -adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin mediated sympathetic activation / K. Masuo et al.; *Am J Hypertens*. 2006. Vol. 19. Р. 1084–1091.
340. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014. Vol. 9(6). P. e100489.
341. Arginine 16 Glycine Polymorphism in β2-Adrenergic Receptor Gene is Associated with Obesity, Hyperlipidemia, Hyperleptinemia, and Insulin Resistance in Saudis / M. H. Daghestani et al.; *Int J Endocrinol*. 2012. 2012. P. 945608.
342. The Gln27Glu polymorphism in β2-adrenergic receptor gene is linked to hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in Saudis / M.H. Daghestani et al.; *Lipids Health Dis*. 2010. Aug. 25. Vol. 9. P. 90.
343. Aller E.E.J.G., Mariman E.C.M., Bouwman F.G., van Baak M.A. Genetic Predictors of ≥5% Weight Loss by Multidisciplinary Advice to Severely Obese Subjects. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017. Vol. 10(1-2). P. 32-42.
344. The TNF alpha/G-308A polymorphism influences insulin sensitivity in offspring of patients with coronary heart disease: the European Atherosclerosis Research Study II / V. Nicaud et al.; *Atherosclerosis*. 2002. Vol.161(2). P. 317–325.
345. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma / M. Despotovic et al.; *Adv Clin Exp Med*. 2015. Vol. 108(1). P. 164–169.
346. The TNF-alpha gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased serum leptin levels./ J.M. Fernandez-Real et al.; *Diabetes*. 1997. Vol. 46. P. 1468–1472.
347. The G-308A variant of the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) gene is not associated with obesity, insulin resistance and body fat distribution. / S. Romeo et al.; *BMC Med. Genet*. 2001. Vol. 2. P. 10.
348. Кондратова Н.В. Клинико-лабораторные проявления метаболического синдрома с различными аллелями гена фактора некроза опухоли альфа:дис….канд.мед.наук:19.00.01. М. 2005. 88 c.
349. Sookoian S.G.; Gonzalez G., Pirola G.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *ObesityRes*. 2005. Vol: 13(12). P. 2122–2131.
350. Анализ полиморфизма трех позиций промоторного региона гена TNF-α у пациентов с ишемической болезнью сердца, нестабильной, стенокардией и инфарктом миокарда / А.В. Шевченко и др.; *Кариология*. 2010. №5. С. 9–14.
351. Effect of TNF-a IL-1β genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population / U. Zeybek et al.; *Mol Biol Rep*. 2011. Маr.6.
352. Gene expression and levels of IL-6 and TNFα in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure / V. Eskandari et al.; *Ir J Med Sci*. 2017. Sep 9. doi: 10.1007/s11845-017-1680-2.
353. Long-Term Survival and Apolipoprotein A1 Level in Chronic Heart Failure: Interaction With Tumor Necrosis Factor α -308 G/A Polymorphism / T. Gombos et al.; *J Card Fail*. 2017. Feb. Vol. 23(2). P. 113-120. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.004.
354. Наріжна А.В., Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г. Цитокіновий статус і матриксна металопротеїназа-9 у пацієнтів із кардіоренальним синдромом на тлі хронічної серцевої недостатності і цукрового діабету 2-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Том 18, № 4 (72). С. 80–83.
355. Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю., Мішина М.М. Стан прозапальної та протизапальної цитокінових ланок у хворих з хронічною серцевою недостатністю та хронічну хворобу нирок з анемією різного ступеня тяжкості. *Український медичний альманах*. 2012. Т.15, №3. С. 98–100.
356. Mohan M.L., Vasudevan N.T., Naga Prasad S.V. Proinflammatory Cytokines Mediate GPCR Dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017. Aug. vol. 70(2). P. 61-73. doi: 10.1097/FJC.0000000000000456.
357. Pro-Inflammatory Biomarkers in Stable Versus Acutely Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / A. Abernethy et al.; *J Am Heart Assoc*. 2018. Apr 12. Vol. 7(8). P. e007385. doi: 10.1161/JAHA.117.007385.
358. Хiе С., Liu Х. F., Yаng M. S. А mеtа-аnаlysis оn thе аssосiаtiоn bеtwееn thrее рrоmоtеr vаriаnts оf TNF- α аnd Сrоhn's disеаsе. *Mоl. Biоl. Rер*. 2012. Vоl. 39, № 2. Р. 1575-1583.
359. Tumоr nесrоsis fасtоr-аlрhа G-308А gеnе роlymоrрhism аnd соrоnаry hеаrt disеаsе susсерtibility: аn uрdаtеd mеtа-аnаlysis / H. F. Zhаng еt аl.; *Thrоmb. Rеs*. 2011. Vоl. 127, № 5. Р. 400-405.
360. Tоlidе-lе H., Tаbаtаbаее H. R., Kаmаli-Sаrvеstаni Е. Аssосiаtiоn bеtwееn tumоr nесrоsis fасtоr-α-308G/А роlymоrрhism аnd multiрlе sсlеrоsis: а systеmаtiс rеviеw аnd mеtа-аnаlysis. *Irаn. J. Mеd. Sсi*. 2014. Vоl. 39, № 1. Р. 2-10.
361. Thе -308G/А оf tumоr nесrоsis fасtоr (TNF)-α аnd 825С/T оf guаnidinе nuсlеоtidе binding рrоtеin 3 (GNB3) аrе Аssосiаtеd with thе Оnsеt оf Асutе Myосаrdiаl Infаrсtiоn аnd Оbеsity in Tаiwаn / W.-T. Сhаng еt аl.; *Int. J. Mоl. Sсi*. 2012. Vоl. 13, № 2. Р. 1846-1857.
362. Li Y. Y. Tumоr nесrоsis fасtоr-аlрhа g308α gеnе роlymоrрhism аnd еssеntiаl hyреrtеnsiоn: а mеtа-аnаlysis invоlving 2244 раrtiсiраnts. *РLоS Оnе*. 2012. Vоl. 7, № 4. Аrt. е35408.
363. Carriage of A Allele of Polymorphic Marker G(-238)A of TNF Gene Is Associated With Unfavorable Prognosis in Patients With Chronic Systolic Heart Failure / O.N. Gerasimova et al.; *Kardiologiia*. 2015. Vol. 55(9). P. 25-30.
364. Joffe Y.T., Collins M., Goedecke J.H. The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients.* 2013. May 21. Vol. 5(5). P. 1672-1705. doi: 10.3390/nu5051672.
365. Tumor necrosis factor-alpha -308 G>A polymorphism, adherence to Mediterranean diet, and risk of overweight/obesity in young women / M. Barchitta et al.; *Biomed Res Int.* 2014. 2014. P. 742620. doi: 10.1155/2014/742620.
366. Role of tumor necrosis factor alpha gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians / Z. Pausova et al.; *Hypertension*. 2000. Vol. 36. Р.14–19.
367. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention / N. Rajkovic et al.; *Int J Environ Res Public Health*. 2014. Apr 14. Vol. 11(4). P. 4049-4065. doi: 10.3390/ijerph110404049.
368. Association of TNF-α promoter gene G-308A polymorphism with metabolic syndrome, insulin resistance, serum TNF-α and leptin levels in Indian adult women / V. Gupta et al.; *Cytokine*. 2012. Jan. Vol. 57(1). P. 32-36.
369. Association between TNF-α promoter G-308A and G-238A polymorphisms and obesity / M. Hedayati et al.; *Mol Biol Rep*. 2012. Vol. 39(2). P.825–829.
370. Sооkоiаn S.С., Gоnzálеz С., Рirоlа С. J. Mеtа-аnаlysis оn thе G-308А tumоr nесrоsis fасtоr аlрhа gеnе vаriаnt аnd рhеnоtyреs аssосiаtеd with thе mеtаbоliс syndrоmе. *Оbеs. Rеs*. 2005. Vоl. 13, № 12. Р. 2122-2131.
371. Fontaine-Bisson B., El-Sohemy A. Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modifies the association between dietary polyunsaturated fatty acids and plasma high-density lipoprotein-cholesterol concentrations in a population of young adults. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008. Vol. 1(5). P.215–223.
372. Influеnсе оf рrоinflаmmаtоryсytоkinе gеnе роlymоrрhism оn сhildhооd оbеsity / K. Рорkо еt аl.; *Еur. J. Mеd. Rеs*. 2009.Vоl. 14, suррl. 4. Р. 59-62.
373. Урбанова К. А., Галстян Г. Р. Изменение чувствительности к инсулину у лиц с различными нарушениями углеводного обмела. *IV Всероссийский диабетологический конгресс*: тез. докл. (г. Москва, 19-22 мая 2008 г.) Москва, 2008. С. 81.
374. Metabolic syndrome in hypertensive adults from rural Northeast China: an update / S. Yu et al.; *BMC Public Health*. 2015. Vol. 15. P.247.
375. Tumоr nесrоsis fасtоr-аlрhа G-308А gеnе роlymоrрhism аnd соrоnаry hеаrt disеаsе susсерtibility: аn uрdаtеd mеtа-аnаlysis / H. F. Zhаng еt аl.; *Thrоmb. Rеs*. 2011. Vоl. 127, № 5. Р. 400-405.
376. Large-scale association analysis of TNF/LTA gene region polymorphisms in type 2 diabetes / V. Boraska et al.; *BMC Med Genet*. 2010. Vol.11. P.69.
377. Relationship of the tumor necrosis factor-alpha -308 A/G promoter polymorphism with insulin sensitivity and abdominal fat distribution in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus / M. Furuta et al.; *Diabetes Res Clin Pract*. 2002. Vol. 56(2). P.141-145.
378. Mеtаgеnоmiс study оf singlе-nuсlеоtidе роlymоrрhism within саndidаtе gеnеs аssосiаtеd with tyре 2 diаbеtеs in аn Indiаn рорulаtiоn / Р. N. Mukhораdhyаyа еt аl.; *Gеnеt. Mоl. Rеs*. 2010. Vоl. 9, № 4. Р. 2060-2068.
379. Peng C.Y., Zhou C.L., He Q.Z. Chin Association of TNF-α gene −308G/A polymorphism with essential hypertension in Han racial origin in Hunan. *J Clin Pharmacol Ther*. 2011. Vol. 16. P. 57–60.
380. Li Y.Y. Tumor necrosis factor-alpha g308α gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants. *PLoS One*. 2012. Vol. 7(4). P. 12-23.
381. 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: 14.00.05. Томск, 2014. 52 с.
382. Zheng G.H., Chen H.Y., Xiong S.Q. Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies. *PLoS One*. 2012. Vol. 7(4). P. e34839. doi: 10.1371/journal.pone.0034839.
383. Interleukin-6 gene -174g>c and-572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery / D.J. Brull et al.; *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001. Vol. 21(9). P.1458–1463.
384. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients / S. Aker et al.; *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol.24(9). P. 2847–2851.
385. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? / M. Gaudino et al.; *Circulation*. 2003. Vol.9; 108(Suppl. 1). P.195–199.
386. Replication and meta-analysis of the gene-environment interaction between body mass index and the interleukin-6 promoter polymorphism with higher insulin resistance / P. C. Underwood et al.; *Metabolism*. 2012. May. Vol. 61(5). P. 667-671. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.018.
387. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians / B. Vozarova et al.; Hum Genet. 2003. Vol.112. P.409–413.
388. Risk of glycemic disorder in elderly women adjusted by anthropometric parameters and cytokine genotypes / A.P. Ferreira et al.; *Rev Assoc Med Bras.* 2011. Vol. 57. P. 565–569.
389. C-174G Polymorphism in the Promoter of the Interleukin-6 Gene Is Associated With Insulin Resistance / M. Cardellini et al.; *Diabetes care.* 2005. Vol. 28 (8). P. 2007–2012.
390. Association of interleukin-6 promoter polymorphisms in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus / K.T. Ho et al.; *Metabolism.* 2010. Vol. 59(12). P. 1717–1722.
391. Association of IL-6 Polymorphism -174G/C and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients / A.A. Teixeira et al.; *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 1–6.
392. Saxena M., Agrawal C.G., Srivastava N., Banerjee M. Interleukin-6 (IL-6)-597 A/G (rs1800797) & -174 G/C (rs1800795) gene polymorphisms in type 2 diabetes. *Indian J Med Res*. 2014. Vol. 140(1). P. 60–68.
393. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity or metabolic traits in young Mexican-Americans /K. Boeta-Lopez et al.; *Obes Sci Pract*. 2018. Feb. Vol. 4(1). P. 85-96.
394. Popko K., Gorska E., Demkow U. Influence of interleukin-6 and G174C polymorphism in IL-6 gene on obesity and energy balance. *Eur J Med Res*. 2010. Nov. 4; 15 Suppl 2. P. 123-127.
395. Interleukin-6 Gene Polymorphism -174G/C Influences Plasma Lipid Levels in Women / S. Henningsson et al.; *Obesity*. 2006. Vol. 14 (11). P. 1868– 1873.
396. The interleukin-6 -147 g/c polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indian men / A. Phulukdaree et al.; *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2013. Vol. 11. P. 205–209.
397. IL-6 gene promoter polymorphisms and risk of coronary artery disease in a Chinese population / G.Q. Sun et al.; *Genetics and Molecular Research*. 2014. Vol. 13 (3). P. 7718–7724.
398. Chitinase 3-like 1 gene-329G/A polymorphism, plasma concentration and risk of coronary heart disease in a Chinese population / F. Xie et al.; *Gene*. 2012. Vol. 499. P.135–138.
399. IL-6 gene polymorphisms and CAD risk: a meta-analysis / Y. Yang et al.; *Mol. Biol. Rep*. 2013. Vol. 40. P. 2589–2598.
400. Полиморфизм генов eNOS и iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / А.Т. Тепляков и др.; *Кардиол*. 2010. № 4. С. 34–38.
401. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы Glu298Asp NO-синтазы и С24Тр22phox гена NADPH-оксидазы / Т.Ю. Кузнецова и др.; *Сердечная недостаточность*. 2007. № 6 (44). С. 274–277.
402. Dell’Omo G., Penno G., Pucci L., Fotino C. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men*. J. Hypertens*. 2007. Vol. 25 (7). Р. 1389–1395.
403. Joshi M., Mineo C., Shaul P., Bauer J. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium:altered caveolar localizacion and impaired response to shear. *FASEB J*. 2007. Vol. 21 (11). Р. 2655–2663.
404. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism in a multi-ethnical population with heart failure and controls / M.W. Velloso et al.; *Nitric Oxide*. 2010. Vol. 22(3). P. 220–225.
405. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure / M. Zakrzewski-Jakubiak et al.; *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2008. Vol. 65. Р. 742–751.
406. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial / D.M. McNamara et al.; *J. Card Fail*. 2009. Vol. 15. P. 191–198.
407. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm*. 2014. Vol. 96. P. 387-406. doi: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00015-5.
408. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with decreased NO production in a mercury-exposed population / K. C. de Marco et al.; *Sci Total Environ*. 2012. Jan 1. Vol. 414. P. 708-712.
409. Bressler J., Pankow J.S., Coresh J., Boerwinkle E. Interaction between the NOS3 Gene and Obesity as a Determinant of Risk of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8(11). P. e79466.
410. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women / T.G. Teixeira et al.; *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015. Jun 5. doi: 10.1111.
411. Variation in the eNOS gene modifies the association between total energy expenditure and glucose intolerance / P.W. Franks et al.; *Diabetes*. 2005. Vol. 54(9). Р. 2795–2801.
412. Association Between Endothelial Nitric Oxide Synthase Glu298Asp Polymorphism and Postchallenge Insulin Levels in Nondiabetic Japanese Subjects / N. Maruyama et al.; *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26 (7). P. 2216–2218.
413. Combining genetic markers and clinical risk factors improves the risk assessment of impaired glucose metabolism / S.M. Ruchat et al.; *Ann Med*. 2010. Apr. Vol. 42(3). P. 196-206. doi: 10.3109/07853890903559716.
414. Saini V., Bhatnagar M.K., Bhattacharjee J. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2012. Apr-Jun. Vol. 6(2). P. 106-109. doi: 10.1016/j.dsx.2012.05.001
415. An association between the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and premature coronary artery disease: a meta-analysis / B. Zhu et al.; *Oncotarget*. 2017. Aug 23. Vol. 8(44). P. 77990-77998. doi: 10.18632/oncotarget.20400.
416. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with features of metabolic syndrome / J.L. Gonzalez-Sanchez et al.; *Clinical Chemistry*. 2007. Vol. 53.– P. 91–97.
417. Юдочкин А.В. Клинико-генетическая диагностика и диетотерапия метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста: дисс. … канд.. мед. наук.: 14.01.04 / Научно-исследовательский институт питания РАМН. Москва. 2013. 112 с.
418. Беляева О.Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: дисс. ... док. мед. наук: 14.01.05 / ГОУВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет. Санкт-Петербург. 2011. 377 с.
419. Синицын П.А. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели: автореф. дисс. ... канд. мед.наук: 14.01.08, 03.02.07 / Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Москва. 2009. 23 с.
420. Relationships between plasma leptin levels, leptin G2548A, leptin receptor Gln223Arg polymorphisms and gestational diabetes mellitus in Chinese population / М. Yang et al.; *Sci Rep*. 2016. Apr 1. Vol. 6. P. 23948.
421. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations / C.C. Ragin et al.; *Infect Agent Cancer*. 2009. Vol. 10(4), Suppl. l. P. S13.
422. Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population / A. Rustemoglu et al.; *Endocrine Abstracts*. 2012. Vol. 29. P. 1273.
423. Mattevi V.S., Zembrzuski V.M., Hutz M.H. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002. Vol. 26(9). P.1179-1185.
424. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based casecontrol study in Spain / O. Portolés et al.; *Eur J Epidemiol*. 2006. Vol. 21(8). P. 605-612.
425. Yako Y.Y. Molecular investigation of genetic and environmental factors contributing to obesity in adolescent learners residing in the semi-urban/rural areas of the Western Cape Province, South Africa: Dissertation presented for the degree of Doctor of Philosophy. Stellenbosch. 2012.
426. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population / T. Gotoda et al.; Hum Mol Genet. 1997. Vol.6(6). Р. 869-876.
427. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects / A. Constantin et al.; *Biochem Biophys Res Commun*. 2010. Vol. 391(1). P. 282-6.
428. A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference / M. Heo et al.; *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002. Vol. 26(5). Р. 640-646.
429. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability / N. Yiannakouris et al.; *J Clin Endocrinol Metab*. 2001. Vol. 86(9). P.4434-4439.
430. Association between variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and Overweight: A systematic review and an analysis of the CoLaus study / N. Bender et al.; *PLoS One*. 2011. Vol. 6(10). P. e26157.
431. LEPR, ADBR3, IRS-1 and 5-HTT genes polymorphisms do not associate with obesity / H. Mergen et al.; *Endocr J.* 2007. Vol. 54(1). P. 89-94.
432. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children / B. Pyrzak et al.; *Eur J Med Res*. 2009. Vol. 14, Suppl. 4. P. 201-204.
433. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes / Т. Salopuro et al.; *Int. J. Obes*. 2005. Vol. 29, N 10. P. 1245-1251.
434. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects / K. Clement et al.; *FASEB J*. 2004. Vol.18, N 14. P. 1657-1669.
435. Inflammationrelated gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis / G. Leonarduzzi et al.; *Free Radic. Biol. Med*. 2012. Vol. 52. P. 19–34.
436. T-Helper 2 Immunity Is Associated With Reduced Risk of Myocardial Infarction and Stroke / D. Engelbertsen et al.; *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2013. Vol. 33. P. 637–644.
437. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis / C.J. Binder et al.; *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114. P. 427–437.
438. Effect of 1-year anti-TNF-α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study / K. Angel et al.; *Am. J. Hypertens*. 2012. Vol. 25. P. 644–650.
439. Талаева Т.В., Гавриш А.С., Братусь В.В. Значимость и механизмы действия воспаления как независимого фактора атерогенеза. *Укр. кард. журнал.* 2014. № 4. С. 49–69.
440. Воронков Л.Г., Паращенюк Л.П., Яновський Г.В. Предиктори якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю ІІІ функціонального класу за NYHA. *Серце і судини*. 2009. № 1. С. 81–85.
441. Воронков Л.Г., Паращенюк Л.П., Луцак Е.А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. *Серцева недостатність*. 2010. №3. С. 18–25.
442. Is health-related quality of life an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure? / H. Faller et al.; *J. Psychosom. Res*. 2007. Vol. 63. P. 533–538.
443. Tsai A.G. Metabolic syndrome and health-related quality of life in obese individuals seeking weight reduction / A.G. Tsai et al.; *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 16, N. 1. P. 59-63.
444. Polikandrioti М. Evalution of depression in patients with heart failure / M. Polikandrioti et al.; *Health Sci. J*. 2010. Vol. 4. P. 37-47.
445. Tušek-Bunc K., Petek D. Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: their impact on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2016. Nov 15. Vol. 14(1). P. 159.
446. Tully P.J., Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2015. Dec 21. Vol. 5(12). P. e009128. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009128.
447. Haschke A., Hutter N., Baumeister H. Indirect costs in patients with coronary artery disease and mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012. Sep. Vol. 25(4). P. 319-329. doi: 10.2478/S13382-012-0042-6.

Додаток А

**Список наукових робіт, опублікованих за темою дисертації:**

1. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Роль полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в патогенезе хронической сердечной недостаточности и ожирения у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015. №5(42). С. 74–81. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).*
2. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Medicine.* 2015. №12. С. 2–5. *(Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).*
3. Роль поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена в структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2015. Vol. 2. P. 84–87. *(Здобувачем розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
4. Полиморфизм Gln27Glu гена β2-адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца как фактор развития и прогрессирования ожирения / О.И. Кадыкова и др.; *Georgian Medical News*. 2015. Vol. 12(249). P. 59––62. *(Здобувачем зібрана частина клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*
5. Кадикова О.І. Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. №3 (68). С. 51-54.
6. Kadykova O. Genetic aspects of the development and progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity. *Проблеми ендокринної патології*. 2016. №3. С. 17-22.
7. Кадикова О.І. Поліморфізм Gln27Glu гена β2-адренорецепторів і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням*. Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №1(73). С. 92––96.
8. Кадикова О.І. Взаємозв’язок структурно-функціональних змін лівого шлуночка з різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β2-адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, вип. 1 (53). С. 103–106.
9. Кадикова О.І. Оцінка поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Львівський клінічний вісник*. 2016. № 2 (14)-3 (15). С. 23-27.
10. Прогностичне значення поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у прогресуваннi хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Архів клінічної медицини.* 2016. Vol. 22, No. 1. Р. 88-92. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*
11. Значення поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини–α у розвитку ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця / О.І. Кадикова та ін.; *Международный медицинский журнал*. 2016. №2. С. 11-13. *(Здобувачем забезпечено підбір та проведено інструментальне обстеження хворих, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).*
12. Disturbance of carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and obesity with different genotypes of gene of tumor necrosis factor –α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *Sciences of Europe*. 2016. Vol. 2, No 2. Р. 23-28. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано характер змін вуглеводного та ліпідного обмінів).*
13. Structural functional parameters of the heart in patients with coronary heart disease with concomitant obesity depending on genotypes of gene of tumor necrosis factor-α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *British Journal of Educational and Scientiic Studies.* 2016. No.1. (23). Р. 864-872. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано структурно-функціональні параметри серця, виконано статистичну обробку отриманих результатів, написано статтю)*.
14. Distribution of genotypes frequencies of polymorphic loci of С-174G gene of interleukin-6 in patients with coronary heart disease and obesity / O. Kadykova et al.; *Australian Journal of Education and Science*. 2016. № 1. (17). Р. 582-589. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано дистрибуцію генотипів гена інтерлейкіна-6, виконано статистичну обробку отриманих результатів).*
15. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) із хронічною серцевою недостатністю у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №2(74). P. 106––110. *(Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів,підготувала статтю до друку)*.
16. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Експериментальна і клінічна медицина.* 2016. №1(70). С. 80––84.
17. Кадикова О.І. Стан ліпідограми й антропометричних показників у хворих із ішемічною хворобою серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Одеський медичний журнал*. 2016. №2(154). С. 38-41.
18. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Крапівко С.О. Аналіз взаємозв’язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 56-60. *(Здобувач особисто провела аналіз взаємозв’язку показників кардіогемодинаміки з генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння, підготувала статтю до друку).*
19. Kadykova O. The association of the gene of interleykin-6 with obesity in patients with coronary artery disease. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 5(104). C. 547-550.
20. Кадикова О.І. Метаболізм вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з різними генотипами гена інтерлейкіна-6 (C-174G). *Український терапевтичний журнал*. 2017. №1. С. 70-75.
21. Кадикова О.І., Крапівко С.О., Риндіна Н.Г. Зміни кардіогемодинаміки та діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6. *Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*. 2017. Т. 17, вип. 3 (59). С. 118-122. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*
22. Оцінка генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Запорізький медичний журнал*. 2017. №2. С. 139-142. *(Здобувачем зібрано частину клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, здійснено підготовку статті до друку).*
23. Кадикова О.І. Прогресування хронічної серцевої недостатності залежно від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 2 (82), ч. 1. С. 13-15.
24. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln) / O. Kadykova et al.; *The journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine».* 2017. №34. С.7–10. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків*).
25. Кадикова О.І. Гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-агіотензин-альдостеронової системи у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т.3, №1(10). С. 130–135.
26. Кадикова О.І. Диференційований підхід до використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 5, № 1. С. 113–120.
27. Кадикова О.І., Кравчун П.Г. Застосування гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена. *Український медичний часопис*. 2018. № 2 (124), III/IV. С. 1–3. (*Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних*).
28. Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця: пат. № 108078 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601666; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 4 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи*).
29. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. № 110906 Україна: МПК (2016.01) АА61В5/00, G01N33/53 (2006.01). № а201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с. (*Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку).*
30. Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту: пат. № 108077 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601663; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 6 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи*).
31. Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння: пат. на винахід 110906 Україна: МПК (2016.01) АА61В5/00, G01N33/53 (2006.01). № а201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с. (*Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, підготовлно опис винахіду для експертизи*).
32. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. на винахід 118525 Україна: МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № a201800898; заявл. 10.04.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. 2. 6 с. *(Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналіз інформаційно-літературних джерел, клініко-інструментальне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).*
33. Kadykova O. The participation angiotensinogen polymorphism Met235Thr gene in metabolic disorders in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: достижения и перспективы:* материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (г. Душанбе, 29 апр. 2016 г.) Душанбе (Таджикистан), 2016. С.486-487.
34. Kadykova O., Martins O. O. The interaction between left ventricular remodeling with different phenotypes of Gln27Glu polymorphism in β2-adrenoreceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity. *V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın:* tezislər toplusu (Baki, 2016). – Baki, (Azərbaycan), 2016. р.91. (*Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку*).
35. Кадыкова О.И., Лаклай Д. Влияние полиморфных вариантов гена β2-адренорецепторов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма:* материалы Республ. науч.-практ. конф. (г. Ташкент, 2016) г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2016. С.48. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).*
36. Kadykova O., Sheikh Saher The relationship between anthropometric and lipid parameters in patients with ischemic heart disease and obesity depending on the genotype gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp). *9th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young doctors*: аbstract book (Kharkiv, May 19–20, 2016) Kharkiv, 2016. – Р.325. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела оцінку антропометричних параметрів та показників ліпідного обміну, їх порівняння, підготовку тез до друку).*
37. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Кожин М.І. Аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) залежно від систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвяч. пам’яті акад. НАМН України Є.М. Нейка)*: збірник тез ІІ міжнародної наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 2016) Івано-Франківськ, 2016. С.114. *(Здобувач здійснила аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, підготовку тез до друку).*
38. Кадыкова О.И. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Студенческая медицинская наука ХХI века: I форум молодежных научных обществ:* материалы XVI-й международной конф. студентов и молодых ученых и I Форума молодежных научных обществ (г. Витебск, 2-3 ноября 2016 г.) Витебск (Беларусь), 2016. С.326-328.
39. Kadykova O. The g-308a tumor necrosis factor alpha gene variant associated with the heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал*: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 року) Київ, 2017. С.72.
40. Кадыкова О.И. Асоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли-α с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. «Году молодёжи»* (г. Душанбе, 2017), Душанбе, 2017. С.31.
41. Кадыкова О.И. Значение полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли-α в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи*: материалы IV Международная науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (г. Алматы, 20-21 апр. 2017г.) Алматы, 2017. С.33-34.
42. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України* (м. Тернопіль, 24-26 квіт. 2017р.) м.Тернопіль, 2017р. С.18.
43. Кадыкова О.И. Показатели липидограммы у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтаза оксида азота (Glu298Asp). *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины*: материалы республ. науч.-практ. конф. (г. Ташкент, 13 апр. 2017г.) Ташкент, 2017. С.63.
44. Kadykova O. Association of the OLR1gene with lipid metabolism in patients with coronary artery disease and obesity. *10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, abstract book (Kharkiv, 2017), Kharkiv, 2017. Р.41.
45. Кадикова О.І. Внесок поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α у розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця*. Актуальні питання внутрішньої медицини*: матеріали наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) Дніпро, 2018. С. 88.
46. Кадикова О.І. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин–α залежно від індексу маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) Львів, 2018. С. 110.
47. Kadykova O. The lipid metabolism in depending on genotype of the gene of tumor necrosis factor-α in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал:* матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 26-29 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 56.
48. Kadykova O. Association between oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene polymorphism with heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: новые возможности:* материалы XIIІ Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.) Душанбе (Таджикистан), 2018. P. 112.
49. Kadykova O., Kravchun P. Assosiation between gender features and distribution of polymorphisms of genes of renin-agiootensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease and obesity. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання):* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 1-2 бер. 2018 р.) Харків, 2018. С. 78. *(Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*
50. Kadykova O., Molotiagyn D. Leptin gene variant associated with the obesity. *International Congress of Medical Sciences*: abstract book (Sofia, 2018 May 10th – 13th) Sofia (Bulgaria), 2018. P. 116. *(Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнток, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
51. Kadykova O., Mayorova M., Shaparenko O. Oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene variant associated with the obesity. *13th Bialystok International Medical Congress:* abstract book (Bialystok 2018 May 17th – 19th) Bialystok (Poland), 2018. P. 4. *(Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).*
52. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Варіативність метаболічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність, що виникла на тлі ішемічнох хвороби серця та ожиріння. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання):* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 28 лютого – 2 березня 2019 р.) Харків, 2019. С. 48. *(Здобувачем проведено оцінку варіативності метаболічних показників, підготовку тез до друку).*

**Відомості про апробацію результатів дисертації:**

1. Медицинская наука: достижения и перспективы. Материалы XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с межрународным участием, посвященная 25-летия государственной независимости Республики Таджикистан. 29 апреля 2016г., Душанбе, Таджикистан – публікація тез.
2. V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın tezislər toplusu. 31 Maym 2016, Baki, Azərbaycan – публікація тез.
3. Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма. Тезисы Республиканской научно-практической конференции. 15 апреля 2016г., 13 мая 2017 г., Ташкент, Республика Узбекистан – публікація тез.
4. Студенческая молодежная наука XXI века: I форум молодежных научных обществ, 2-3 ноября 2016г., Витебск, Беларусь – публікація тез.
5. Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячені пам’яті акад. НАМН України Є.М. Нейка) Матеріали ІІІ міжнародної науково-практичної конференції. 6-7 жовтня 2016р., Івано-Франківськ-Яремче, Україна – публікація тез.
6. Наука и медицина: современный вигляд молодежи. IV международная научно-практическая конференція. 20-21 апреля 2017 г., Алматы, Республика Узбекистан – публікація тез.
7. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини, присвячений 60-річчю ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського. Матеріали XХІ Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. 24-26 квітня 2017 р., Тернопіль, Україна – публікація тез.
8. Материалы ХII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной «Году молодежи». 28 апреля 2017 г., Душанбе, Таджикистан– публікація тез.
9. Матеріали ХVIII Національного конгресу кардіологів України. 20-22 вересня 2017 р., Київ, Україна – публікація тез.
10. 79-а Загальноуніверситетська конференція студентів та молодих вчених. Матеріали науково-практичної конференції. 25-27 квітня 2018 р., Львів, Україна – публікація тез.
11. International Congress of Medical Sciences. 10-13 May 2018, Sofia, Bulgaria – стендова доповідь.
12. 13th Bialystok International Medical Congress. 17-19 May 2018, Bialystok, Poland – усна доповідь.
13. Актуальні питання внутрішньої медицини. Матеріали науково-практичної конференції. 16-17 травня 2018 р., Дніпро, Україна – публікація тез.
14. Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології. Сімнадцяті, Вісімнадцяті Данилевські читання. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 1-2 березня 2018 р., 28 лютого – 1 березня 2019 р., Харків, Україна – публікація тез.
15. 9th, 10th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young doctors. 25-26 April 2016, 24-26 May 2017, Kharkiv, Ukraine – публікація тез.