

ПОЛІМОРФІЗМ КОДУЮЧОГО ГЕНА LGALS-3, RS2274273 ЯК ЕНДОГЕННИЙ ФАКТОР ПРОГНОСТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ГАЛЕКТИНУ-3 ВІДНОСНО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК

Т.В. Поліщук, В.М. Жебель

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ключові слова: галектин-3, поліморфізм гена LGALS-3 (rs2274273), жінки постменопаузального віку, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, діастолічна дисфункція.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 93-99.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.16

E-mail:

vadym1959@gmail.com
tatyanaopolisichy99@gmail.com

Резюме. Мета дослідження – покращити ранню діагностику розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу, мешканок Подільського регіону України, шляхом визначення плазмової концентрації галектину-3 при носійстві поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273).

Матеріал і методи. Обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік (57,34±0,45) років, мешканок Подільського регіону України, які проживали на даній території у третьому поколінні. Контрольна група складалась з 67 жінок, середній вік (56,43±0,64) років, у яких не виявлено захворювань серцево-судинної системи та ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за інших причин. До основної групи увійшли 113 жінок, яким встановлено діагноз гіпертонічної хвороби (ГХ), з них 62 особи хворіли на ГХ із сформованою гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) без серцевої недостатності (ГХ І), 51 особа хворіла на ГХ з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) С стадії за класифікацією ESH/ESC 2023. Проведено загальноклінічне обстеження, метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 у плазмі крові, генотипування гена LGALS3 (rs2274273) із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції, УЗД серця. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Застосовували математичні методи: множинний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків з 95 % СІ довірчим інтервалом, лінійний дискримінантний аналіз за критерієм Фішера із створенням математичної прогностичної моделі та кластерний аналіз. За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (Версія 20.109; станом на 21 травня 2022) перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга (HWE: $p^2+2pq+q^2=1$).

Результати. У хворих на ГХ з ХСН носійство алеля А гена LGALS-3 (rs2274273) асоціювалося з більш тяжким ступенем діастолічної дисфункції та зниженою ФВ ЛШ порівняно з носіями GG генотипу, а також реєструвалися вищі плазмові рівні галектину-3, які асоціювалися із значимо вираженим погіршенням структурно-функціональних показників міокарда. За допомогою кластерного аналізу виявлено, що до несприятливого кластеру 1 достовірно частіше входять носії алеля А гена LGALS-3 (rs2274273), у той час як у кластері 2 з більш сприятливим перебігом хвороби носії генотипу GG та носії алеля А трапляються майже з однаковою частотою.

Висновки. У жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України, носійство алеля А гена LGALS-3 (rs2274273) асоціюється з більш тяжким перебігом ГХ, формуванням вираженої ГЛШ, вищою концентрацією галектину-3 у плазмі крові та розвитком ХСН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з носіями генотипу GG.

POLYMORPHISM OF THE CODING GENE LGALS-3 rs2274273 AS AN ENDOGENOUS FACTOR OF THE PREDICTIVE EFFECTIVENESS OF THE PLASMA CONCENTRATION OF GALECTIN-3 IN RELATION TO THE RISK OF DEVELOPMENT OF CHF ON THE BACKGROUND OF EH IN WOMEN

Оригінальні дослідження

T. Polishchuk, V. Zhebel

Key words: galectin-3, LGALS-3 (rs2274273) gene polymorphism, postmenopausal women, hypertension, chronic heart failure, left ventricular myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 3 (107). P. 3-9.

Resume. Objective. The purpose of the study is to improve the early diagnosis of the development of left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) and the formation of prerequisites for chronic heart failure (CHF) in women with essential hypertension, residents of the Podillya region of Ukraine by determining the plasma concentration of galectin-3 in carriers of different polymorphic variants of the LGALS-3 (rs2274273) gene.

Material and methods. 180 women of postmenopausal age, average age of 57.34 ± 0.45 , residents of the Podillya region of Ukraine, who lived in this territory in the third generation, were examined. The control group consisted of 67 women, average age of 56.43 ± 0.64 years, without signs of cardiovascular pathology and signs of left ventricular hypertrophy (LVH) for other reasons were detected. The main group included 113 women with essential hypertension, of which 62 had essential hypertension with LVH without heart failure (EH II), 51 had essential hypertension with chronic heart failure stage C according to the ESH/ESC 2023 classification. General clinical examination, enzyme immunoassay method for determining the level of galectin-3 in blood plasma, genotyping of the LGALS3 (rs2274273) gene using polymerase chain reaction, and ultrasound of the heart were performed. The statistical processing of the obtained results was carried out using the package of statistical programs SPSS, STATISTICA v. 10.0. Mathematical methods were used: multiple regression stepwise analysis of proportional risks with 95% CI confidence interval, Fisher's linear discriminant analysis with the creation of a mathematical prognostic model, and cluster analysis. Compliance of the frequency distribution of genotypes in the studied populations to the Hardy-Weinberg equilibrium was checked using the MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php and calculated the odds ratio (OR) of developing left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) and chronic heart failure (CHF).

Results. In patients with EH and CHF, carrying the A allele of the LGALS-3 (rs2274273) gene was associated with a more severe degree of diastolic dysfunction and reduced LVEF compared with carriers of the GG genotype, and higher plasma levels of galectin-3 were also recorded, which were associated with a more significant deterioration structural and functional indicators of the myocardium. With the help of cluster analysis, it was found that carriers of the A allele of the LGALS-3 (rs2274273) gene are more likely to be included in unfavorable cluster 1. In contrast, in cluster 2, with a more favorable course of the disease, carriers of the GG genotype and carriers of the A allele occur with almost the same frequency.

Conclusions. In postmenopausal women, residents of the Podillya region of Ukraine, carrying the A allele of the LGALS-3 (rs2274273) gene is associated with a more severe course of EH with the development of LVH, a higher concentration of galectin-3 in the blood plasma, and the formation of CHF with reduced LVEF when compared with carriers of the genotype GG.

Вступ. За даними ВООЗ, на 2023 р. більше 1,5 млрд осіб у світі хворіють на гіпертонічну хворобу (ГХ), проте майже 46 % хворих не знають, що у них підвищений артеріальний тиск. Дослідження STEPS показало, що на 2023 р. в Україні зареєстровано понад 13 млн осіб, хворих на артеріальну гіпертензію. Проте тільки менше половини з них (42%) вчасно діагностуються та лікуються. Частка людей з підвищеним артеріальним тиском зростає з віком – від однієї людини з десяти у віці від 20 до 40 років до п'яти з десяти у віці від 50 до 60 років. Вказаний чинник ризику призводить до більш ніж дев'яти мільйонів випадків смертей у світі. [13]. Однією з вагомих причин смертності від ГХ є розвиток ХСН. Відомо, що АГ є етіологічним чинником 39% випадків ХСН у чоловіків і 59% у жінок. ХСН – складне багатофакторне захворювання, що включає численні

шляхи розвитку, на які впливає генетична схильність, процес старіння та фактори навколишнього середовища. Причому в 50% випадків ХСН проходить зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, що створює труднощі в її діагностиці. Індивідуальні генетичні детермінанти можуть надати ключі до розуміння основних механізмів ХСН і відповідно для своєчасної її діагностики і ефективного лікування [11]. Отже, виявлення ХСН ще до її клінічної маніфестації є важливою задачею сучасної медичної науки.

Галектин-3 як маркер міокардіального фіброзу був включений до діючих європейських та американських рекомендацій щодо діагностики СН [4, 5]. Вважається, що галектин-3 є незалежним предиктором погіршення прогнозу ХСН. Результати метааналізу 6440 пацієнтів із 12 досліджень показали, що високий рівень галектину-3

у сироватці пов'язаний із вищим ризиком смертності у хворих на ХСН (HR 1.13; 95% CI, 1.02-1.25) [3]. За даними проспективного когортного дослідження Adriano Nunes Kochi, яке включало 148 пацієнтів з ХСН без ішемічної хвороби серця, провісник смерті від усіх причин є плазмовий рівень галектину-3 > 22,5 нг/мл (HR: 3,69, p=0,001) [7].

de Boer R.A. et al. під час дослідження асоціації всього геному (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927 чоловіків, 1849 – жінок) вперше виявили, що ген *LGALS-3* (rs2274273) пов'язаний із циркулюючими рівнями білка галектин-3, тобто показана залежність плазмової концентрації галектину-3 від успадкування певного варіанта гена, що кодує швидкість його експресії [1].

Отже, діагностичне та прогностичне значення плазмових рівнів галектину-3 досить тісно може бути асоційовано з носійством різних поліморфних варіантів гена *LGALS-3*.

Мета дослідження – покращити ранню діагностику розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок, хворих на гіпертонічну хворобу, мешканок Подільського регіону України, шляхом визначення плазмової концентрації галектину-3 при носійстві різних поліморфних варіантів гена *LGALS-3* (rs2274273).

Матеріал і методи

Під час дослідження обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік (57,34±0,45) років, мешканок Подільського регіону України, які проживали на даній території у третьому поколінні. Усі досліджувані перебували на стаціонарному лікуванні або спостерігалися амбулаторно у КНП «Вінницькому обласному клінічному медичному реабілітаційному центрі ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради» (КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР») у період із вересня 2017 року по вересень 2019 року. Вони були ознайомлені з метою та методами дослідження, після чого кожна жінка підписала інформовану згоду на участь у дослідженні та на обробку персональних даних. Обстеження жінок проводилося з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА відповідно до протоколу дослідження, який був затверджено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП «ВОКМРЦВВРЗН ВОР») [6]. Наявність менопаузи встановлювали згідно з рекомендаціями NICE NG23 анамнестично – відсутність місячних протягом одного року і більше та лабораторно у жінок віком до 50 років – підвищений рівень фолікулоstimулювального гормону в сироватці крові більше 30 міжнародних одиниць на літр (>30 МО/л), знижений рівень естрадіолу менше 73 пмоль/л. [10].

Контрольна група складалась з 67 жінок, середній вік (56,43±0,64) років, у яких не виявлено захворювань серцево-судинної системи та ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за інших причин. До основної групи увійшли 113 жінок, яким встановлено діагноз гіпертонічної хвороби, з них 62 особи хворіли на гіпертонічну хворобу із сформованою ГЛШ без серцевої

недостатності (ГХ II), 51 особа хворіла на гіпертонічну хворобу з хронічною серцевою недостатністю С стадії за класифікацією ESH/ ESC 2023. Діагноз гіпертонічної хвороби та її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України 2023, Європейського товариства гіпертонії (ESH) 2023 та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2023 на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження [2, 4, 9]. Критерії виключення: порушення серцевого ритму, порушення функції нирок та печінки, наявність бронхіальної астми чи хронічного обструктивного захворювання легень, ревматичні, автоімунні і ендокринні захворювання, хвороби системи крові та новоутворення.

Крім загального клінічного обстеження в дослідженні застосовано метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 у плазмі крові. Генотипування гена *LGALS3* у локусі rs2274273 проводили спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики Полтавського державного медичного університету. Поліморфні алелі гена *LGALS-3* (rs2274273) визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням специфічних праймерів та флуорогенних зондів з VIC та FAM у 25 мкл реакційної суміші, що містила: 12,5 мкл розчину для ампліфікації TaqMan™ Genotyping Master Mix, 1,25 мкл 20x-праймерів і зондів TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, USA) та розчин ДНК у вільній від нуклеаз воді для полімеразної ланцюгової реакції (Thermo Fisher Scientific, USA). Для визначення структурно-функціональних показників міокарда проводили УЗД серця.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Для визначення предикторів розвитку гіпертрофії лівого шлуночка серця при ГХ та ХСН на її тлі застосовували математичні методи: множинний регресійний покроковий аналіз пропорційних ризиків з 95 % СІ довірчим інтервалом, лінійний дискримінантний аналіз за Фішером із створенням математичної прогностичної моделі та кластерний аналіз. За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php (Версія 20.109; станом на 21 травня 2022) перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга (HWE: $p^2+2pq+q^2=1$). Розраховували відношення шансів (OR). OR = 1 розглядали як відсутність асоціації, OR > 1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), OR < 1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології). Результати вважали вірогідними при $p<0,05$.

Усі хворі основної групи отримували базисну терапію згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2023, Європейського товариства гіпертонії (ESH) 2023 та Європейського товариства кардіологів (ECS) 2023 щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та

Оригінальні дослідження

серцевої недостатності [2,4,9]. Схема призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховувалася, не впливала на формування груп дослідження. Заплановані дослідження проводилися на тлі стабілізації стану пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

Як відзначалось у попередніх публікаціях, розподіл частот поліморфних варіантів гена *LGALS-3* (*rs2274273*) серед жінок контрольної групи (GG - 40,30%, n=27; GA - 49,25%, n=33; AA - 10,45%, n=7) та хворих на ГХ II стадії (GG - 38,71%, n=24; GA - 48,39%, n=30; AA - 12,90%, n=8) і при ГХ з ХСН (GG - ГХ 35,29%, n=18; GA - 49,02%,

n=25; AA - 15,69%, n=8) достовірно не відрізнявся ($\chi^2 = 0,8209$, $p=0,9356$) та відповідав рівновазі Харді-Вайнберга [12]. Для зручності статистичного аналізу гетерозигот GA та гомозигот AA об'єднано в групу – носії алеля А, частка яких у загальній популяції становила 61,67% проти 38,33% гомозигот GG.

Згідно з отриманими даними у хворих на ГХ з ХСН носійство алеля А гена *LGALS-3* (*rs2274273*) асоціювалося з більш тяжким ступенем діастолічної дисфункції (рис.1) та зниженою фракцією лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (рис. 2) порівняно з носіями GG генотипу.

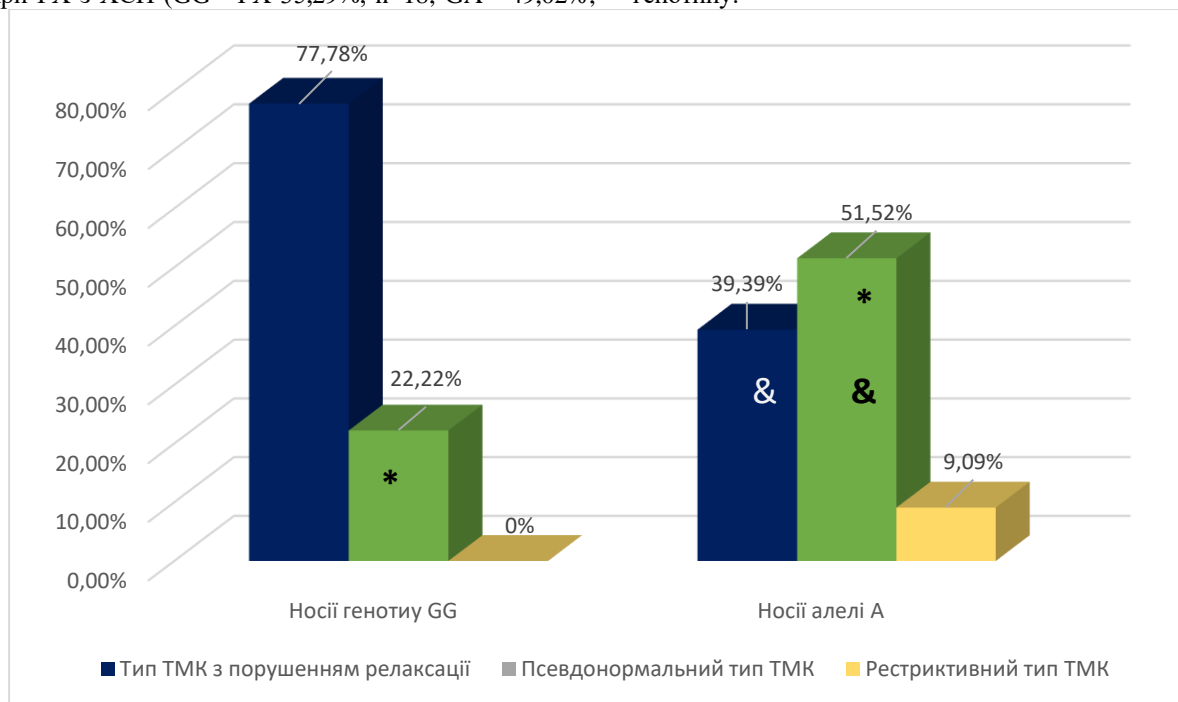


Рис. 1. Частота виявлення різних типів ТМК у жінок, хворих на ГХ з ХСН, носіїв різних поліморфних варіантів гена *LGALS-3* (*rs2274273*) (%)

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

У хворих на ГХ з ХСН носіїв алеля А гена *LGALS-3* (*rs2274273*) за допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php виявили позитивну асоціацію, тобто підвищений ризик розвитку ХСН з ФВ ЛШ < 50%. OR 4,60; 95% CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$.

Крім того, встановлено, що за наявності в генотипі алеля А гена *LGALS-3* (*rs2274273*) у жінок з ГХ рееструвалися вищі плазмові рівні галектину-3, які асоціювалися з більш значим погіршенням структурно-функціональних показників міокарда порівняно з носіями генотипу GG (рис. 3).

За допомогою множинного регресійного покрокового аналізу пропорційних ризиків з 95 % СІ довірчим інтервалом встановлено, що з виникненням ХСН асоціюються такі показники, як ожиріння, обтяжена спадковість по ГХ, початок захворювання на ГХ до 40

років, тривалість захворювання більше 10 років, артеріальна гіпертензія III ступеня, наявність діастолічної дисфункції ЛШ, систолічної дисфункції (ФВ ЛШ < 50), ексцентрична гіпертрофія ЛШ, неадекватна ММЛШ, розмір лівого передсердя > 40 мм, концентрація в плазмі крові галектину-3 $\geq 17,95$ нг/мл та МНП ≥ 100 пг/мл. Причому найбільш вагомими показниками є систолічна та діастолічна дисфункція, збільшення розмірів ЛП > 40 мм, концентрація в плазмі крові галектину-3 $\geq 17,95$ нг/мл, МНП ≥ 100 пг/мл та обтяжена спадковість стосовно ГХ (рис.4).

Для перевірки важливості врахування носійства певного варіанта гена *LGALS-3* (*rs2274273*) проведено лійнійний дискримінантний аналіз за Фішером із створенням математичної моделі прогнозу розвитку ХСН на тлі ГХ. У матрицю для дискримінантного аналізу ГХ та ХСН, що розвинулася на її тлі, включені наступні інтервальні (кодові) показники: варіант генотипу гена

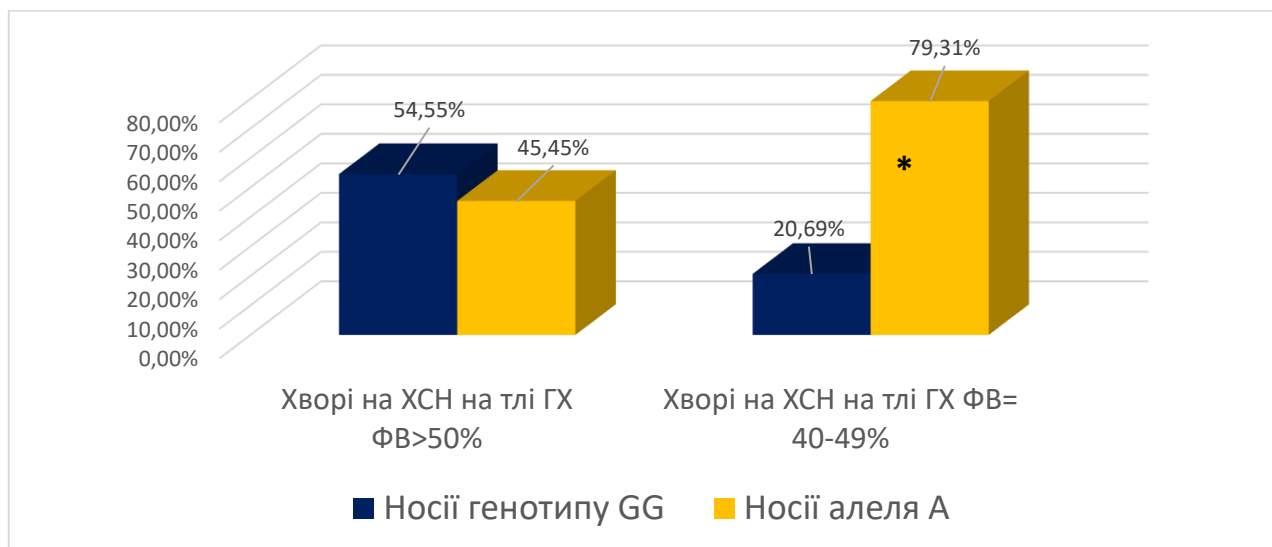


Рис. 2. Розподіл частот поліморфних варіантів гена *LGALS-3* (*rs2274273*) серед жінок, хворих на ГХ з ХСН з різною ФВ ЛШ (%)

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

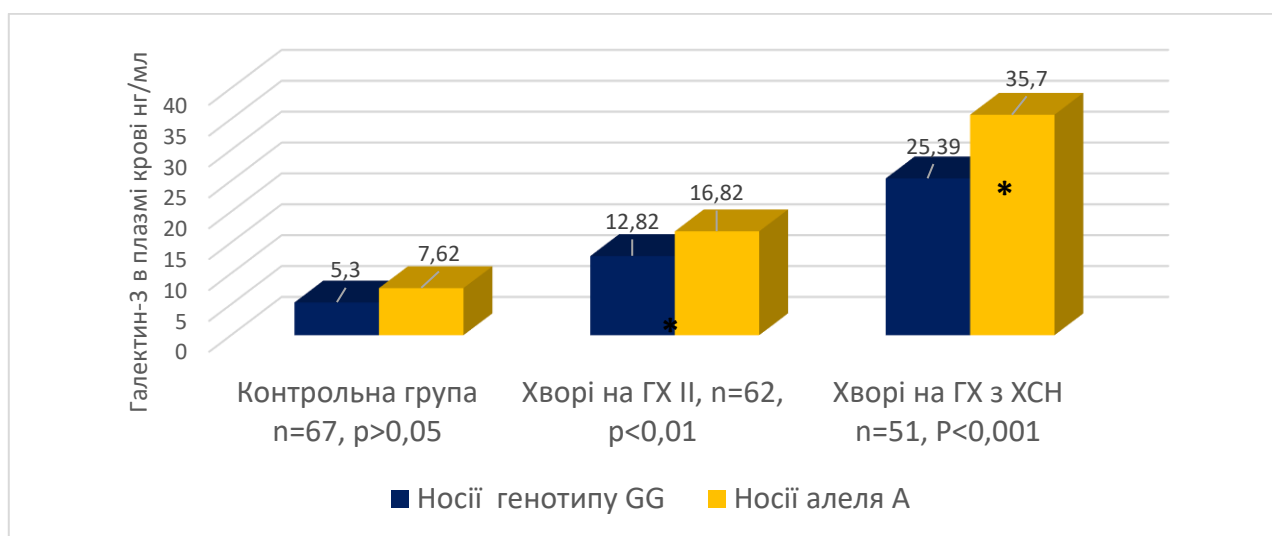


Рис. 3. Рівні галектину-3 у плазмі крові у жінок, хворих на ГХ, носіїв різних варіантів гена *LGALS-3* (*rs2274273*), (нг/мл)

Примітка: * Різниця показників достовірна при порівнянні носіїв алеля А з носіями генотипу GG у хворих на ГХ II $p < 0,01$, у хворих на ГХ з ХСН $p < 0,001$.

LGALS-3 (*rs2274273*), концентрація галектину-3 і МНП у плазмі крові, обтяжена спадковість по ГХ, індекс маси тіла (ІМТ), ступінь АГ, початок та тривалість захворювання, наявність діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ. Виявлено, що усі перелічені фактори з однаковою силою можуть впливати на розвиток ХСН у жінок.

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

ранжовані у вигляді кодів:

- плазмовий рівень галектину-3 за розрахованим межовим рівнем для діагностики ХСН (1 - $< 17,95$ нг/мл, 2 - $\geq 17,95$ нг/мл);
- плазмовий рівень МНП за межовим рівнем для діагностики ХСН визнаним ESH/ESC 2023 [2,4] (1 - < 100 пг/мл, 2 - ≥ 100 пг/мл.);
- дисліпідемія (1- немає, 2- є);
- ступінь АГ (1 – I ступінь АГ, 2 – II ступінь АГ, 3 – III ступінь АГ);
- передньо-задній розмір лівого передсердя (1 - $\leq 4,0$ см, 2 - $> 4,0$ см);
- маса міокарда лівого шлуночка за формулою De

Оригінальні дослідження

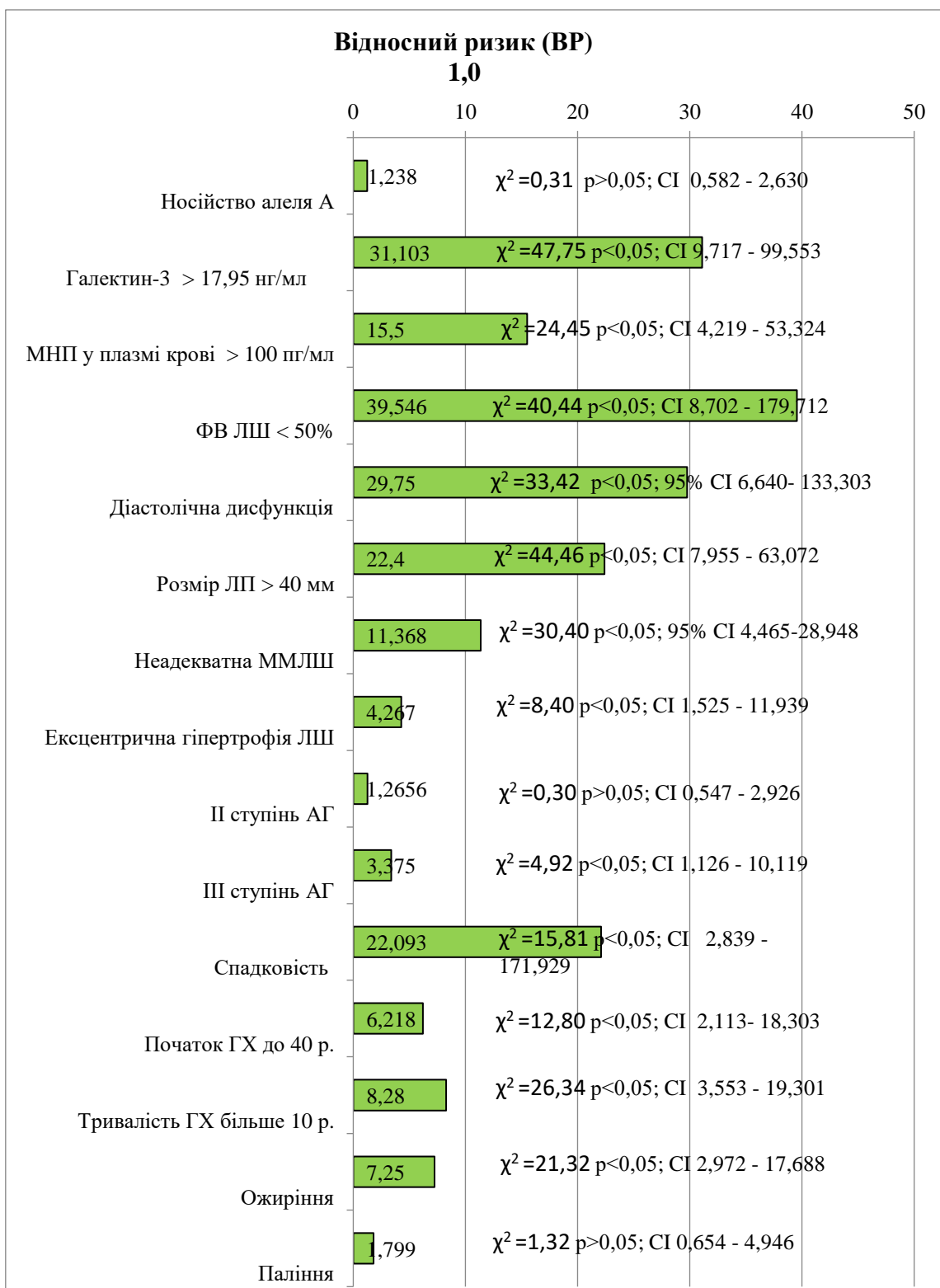


Рис. 4. Показники відносного ризику (BP) розвитку ХСН у жінок постменопаузального віку хворих на ГХ, мешканок Подільського регіону України (BP = 1 - відсутність асоціації, BP > 1 – підвищений ризик патології, BP < 1 – негативна асоціація)

- Simone, (1- адекватна 2 –неадекватна);
 - ФВ ЛШ (1- ФВ ≥50%, ФВ<50%);
 - діастолічна дисфункція (0 - немає, 1- ДД за типом порушення релаксації, 2- ДД за псевдонормальним типом, 3- ДД за рестриктивним типом);
 - тривалість ГХ (1- до 10 років, 2- більше 10 років).
- Наявність дисліпидемії встановлювали за рекомендаціями Асоціації кардіологів України [8]. Рівень ліпідів крові рекомендовано вважати патологічним, якщо

показники:

- загального ХС $\geq 6,2$ ммоль/л,
- ХС ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л,
- ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л.

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

До фенотипу 1 (кластер 1) увійшли 57 жінок, з них 6 осіб з неускладненою ГХ та 51 особа з ХСН, що розвинулась на тлі ГХ. До фенотипу 2 (кластер 2)

увійшли 56 осіб з неускладненою ГХ. Кількісний склад у кластерах відповідає існуючим сформованим групам: 62 особи з ГХ II стадії та 51 жінка з ГХ, що ускладнилася ХСН. Дисперсійний аналіз запропонованих параметрів показав високу достовірність їх відмінностей за критерієм Фішера ($p < 0,01$), що свідчить про ефективність проведеного аналізу та доречність його використання в практичних цілях.

Графік параметрів виділених кластерів представлено на рис. 5.

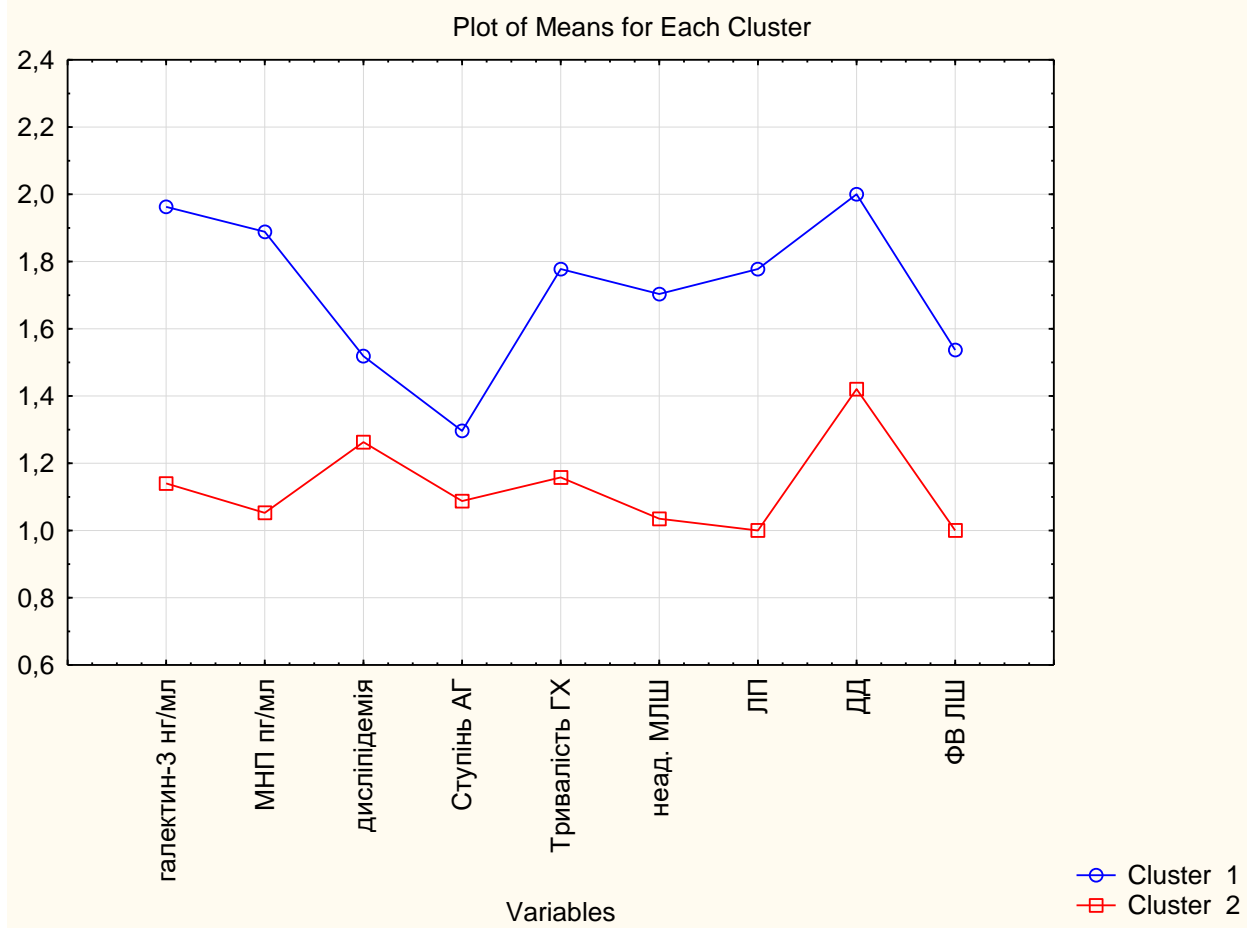


Рис. 5. Значення параметрів виділених кластерів

За допомогою кластерного аналізу (рис. 5) можна визначити, що до 1-го кластеру відносяться жінки з більшою тривалістю захворювання, з вищим ступенем АГ, більшими розмірами ЛП, неадекватною МЛШ, нижчою ФВ ЛШ, більш вираженою ДД, вищою плазмовою концентрацією галектину-3 і МНП та показниками, що свідчать про наявність дисліпідемії. Варто відзначити, що найбільшу розбіжність між кластерами зафіксовано щодо плазмових рівнів галектину-3, МНП, розмірів лівого передсердя та наявності неадекватної маси лівого шлуночка, що в даному випадку робить їх ключовими параметрами використаної моделі фенотипування. Отже, фенотип 1-го кластеру вказує про несприятливий перебіг ГХ.

Під час вивчення частоти розподілу поліморфних варіантів гена *LGALS-3* (*rs2274273*) у даних кластерах визначено, що до несприятливого кластеру 1 достовірно

частіше входять носії алеля А гена *LGALS-3* (*rs2274273*), у той час як у кластері 2 з більш сприятливим перебігом хвороби носії генотипу GG та носії алеля А трапляються майже з однаковою частотою (табл. 1).

Висновки

У жінок постменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка, мешканок Подільського регіону України, носійство алеля А гена *LGALS-3* (*rs2274273*) асоціюється з більш вираженими структурно-функціональними змінами міокарда порівняно з носіями GG генотипу та формуванням хронічної серцевої недостатності зі зниженою ФВ ЛШ.

У представниць вищезазначеної популяції носіїв алеля А гена *LGALS-3* (*rs2274273*) визначається вища концентрація галектину-3 у плазмі крові порівняно з

Оригінальні дослідження

носіями GG генотипу, що необхідно враховувати при його використанні як біомаркера.

Таблиця 1

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

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

References

1. de Boer RA, Verweij N, van Veldhuisen DJ, Westra HJ, Bakker SJL, Gansevoort RT, et al. A genome-wide association study of circulating galectin-3. *PLoS One*. 2012;7(10):e47385. DOI: 10.1371/journal.pone.0047385.
2. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Cheng Z, Cai K, Xu Ch, Zhan Q, Xu X, Xu D, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:783707. DOI: 10.3389/fcvm.2022.783707.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vambach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun J,

Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.

6. Helsinki Declaration of the World Medical Association. *Morphology*. 2010;4(2):65-8. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2010.2.65-68>.

7. Kochi AN, Pimentel M, Andrades M, Zimerman T, Zimerman LI, Rohde LE. Predictors of Total Mortality and Serious Arrhythmic Events in Non-Ischemic Heart Failure Patients: The Role of Galectin-3. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Sep;117(3):531-41. DOI: 10.36660/abc.20200353.

8. Mitchenko OI, Lutai MI. Dyslipidemias: diagnosis, prevention and treatment National Scientific Center "Institute of Cardiology named after M.D. Strazheska" National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv Methodological recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine. 2012. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-4-uk/glava-2-dislipidemiya-diagnostika-profilaktika-ta-likuvannya>. (in Ukrainian).

9. XXIV National Congress of Cardiologists of Ukraine. All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine [Internet]. Kyiv 19-21. 09.2023.

10. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published November 2015, last updated December 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.

11. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genetics of Hypertension and Heart Failure. *Hypertension and Heart Failure*. 2019. p. 15-29. DOI: 10.1007/978-3-319-93320-7_2.

12. Polishchuk TV, Zhebel VM. Indicators of intracardiac hemodynamics in women with hypertension and CHF, carriers of various polymorphic variants of the galectin-3 gene. "Reports of Vinnytsia National Medical University. 2023;27(2):258-63. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2).

13. World day of fight against arterial hypertension [Internet]. 17.05.2023. Available from: <https://8pol.city.kharkov.ua>.

Відомості про авторів

Поліщук Тетяна Віталіївна – асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0009-0008-0872-1634>

Жебель Вадим Миколайович – завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2, д-р мед.наук, професор; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-6542-9313>

Polishchuk Tetyana – assistant at the Department of Internal Medicine, Medical Faculty №2, the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0008-0872-1634>

Zhebel Vadym – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-6542-9313>

Надійшла до редакції 10.09.23
Рецензент – проф. С.В. Білецький
© Т.В. Поліщук, В.М. Жебель, 2023