

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.09>
 УДК: 616.12-008.331.1/46-055.28:575.113(477.44)

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА LGALS-3 (rs2274273) НА ПЛАЗМОВІ РІВНІ ГАЛЕКТИНУ-3 У ЖІНОК ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, МЕШКАНОК ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Поліщук Т.В. <https://orcid.org/0009-0008-0872-1634>

Жебель В.М. <https://orcid.org/0000-0002-6542-9313>

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

tatyanapolischyk99@gmail.com

Актуальність. Індивідуальні генетичні особливості можуть впливати на формування структурних-функціональних змін в органах при гіпертонічній хворобі та спонукають до пошуку біологічних маркерів стану міокарда і висновків їх діагностичної ефективності.

Ціль: покращити ранню діагностику змін структури та функції міокарда і формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), базуючись на показники плазмового рівня галектину-3.

Матеріал та методи. Обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік $57,34 \pm 0,45$, мешканок Подільського регіону України. До основної групи увійшло 113 жінок хворих на гіпертонічну хворобу, з них 62 особи хворіли на ГХ II, 51 особа – на ГХ з ХСН С стадії за класифікацією ESH 2023. До контрольної групи увійшло 67 жінок без ознак серцево-судинної патології. Крім загального клінічного обстеження в дослідженні застосовано 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. За допомогою програмного калькулятора MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator. https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php перевіряли відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваній популяції рівновазі Харді-Вайнберга та розраховували відношення шансів (OR) розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН на тлі ГХ. Методом ROC-аналізу розраховані межові рівні галектину-3 в плазмі крові для діагностики ГЛШ та ХСН.

Результати. При вивченні розподілу частот варіантів генотипів гена LGALS3 (rs2274273) серед жінок мешканок Подільського регіону України виявлено, що як у осіб без серцево-судинної патології, так і хворих на ГХ II та ГХ III переважає генотип GA, хоча достовірної різниці між частотою зустрічаємості генотипів GA та GG не відмічається ($p > 0,05$). Варіант генотипу AA виявляється достовірно рідше ніж як GA так і GG генотипи ($p < 0,01$). Розподіл частот варіантів генотипів відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Причому співвідношення між генотипами у хворих різних стадій достовірно не відрізняється від такого в контрольній групі. Однак при ГХ, що ускладнилась ХСН серед хворих з ФВ ЛШ $< 50\%$ достовірно переважають носії алелі А в порівнянні з GG гомозиготами (79,31%, $n=23$ проти 20,69%, $n=6$). У хворих на ГХ виявлено, що концентрація галектину-3 в плазмі крові у носіїв алелі А достовірно вища ніж у носіїв генотипу GG: ГХ без ХСН – $16,82 \pm 0,54$ нг/мл проти $12,82 \pm 0,54$ нг/мл ($p < 0,01$); ГХ з ХСН – $35,70 \pm 1,53$ нг/мл проти $25,39 \pm 1,38$ нг/мл ($p < 0,001$). Межові рівні плазмових концентрацій галектину-3, що свідчать про наявність ГЛШ та ХСН вищі у носіїв алелі А ніж у носіїв GG генотипу.

Висновок. Носії алелі А гена галектину-3 (rs2274273) мають більше шансів щодо розвитку ХСН з ФВ ЛШ $< 50\%$ (OR 4,60; 95 % CI 1,35 - 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$) та відповідно більш високі показники галектину-3 в плазмі крові порівняно з носіями GG генотипу.

Ключові слова: галектин-3, поліморфізм гена LGALS3, жінки постменопаузального віку, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність.

Актуальність. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є поліетіологічним захворюванням, при її розвитку індивідуальні генетичні особливості можуть впливати на формування структурних змін в органах і відповідно на функціональні показники серця та судин. Зокрема це стосується гіпертрофованого міокарда і клінічних наслідків цього структурно-функціонального феномену у вигляді розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН). Зазначені особливості спонукають до пошуку біологічних маркерів стану міокарда та висновків їх діагностичної ефективності.

Галектин-3, як маркер фіброзу міокарда, включено до європейських та американських рекомендацій щодо СН [2,5,8]. Галектин-3 являє собою розчинний β -галактозид-зв'язуючий лектин довжиною приблизно від 100 до 150 амінокислот, багатий на пролін, гліцин, тирозин і глутамін. [6,7,11]. Галектин-3 кодується геном LGALS-3 у геномі людини та синтезується в цитоплазмі, потім транспортується до ядра, інших органел. Він секретується у зовнішню плазматичну мембрану та позаклітинний матрикс, де взаємодіє з широким спектром білків та вуглеводів, також присутній в кровообігу [6,7,14].

Плазмові рівні галектину-3 демонструють значну кореляцію з параметрами систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. [9,15]. Виявлено взаємозв'язок підвищеного рівня галектину-3 зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ, %), однак внесок галектину-3 у патофізіологію ремоделювання серця залишається до кінця незрозумілим [7].

На сьогодні відомо, що інтенсивність патологічних процесів, які відбуваються в організмі при розвитку ХСН на тлі ГХ, і відповідно плазмова концентрація біомаркера, що використовується для їх об'єктивізації, залежить від поліморфізму кодуєчого даний пептид гена. Під час дослідження асоціації всього генома (GWAS) у 3776 суб'єктів (1927 чоловіків, 1849 – жінок) de Boer R.A. et al. вперше виявили, що ген LGALS-3 в локусі rs2274273 пов'язаний з рівнем галектину-3 в плазмі крові. Домінантна модель LGALS-3 (rs2274273): AA+AG/GG [1].

Поодинокі наукові дослідження стосуються асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з розвитком прогресуючого атеросклерозу сонних артерій і його ускладнень [3], розвитком неадаптивного ремоделювання лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда [4], прогнозом дилатаційної кардіоміопатії [18], ризиком розвитку ревматоїдного артрити (РА) [17]. Але діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена LGALS-3 в маркуванні розвитку гіпертрофії міокарда при ГХ і її наслідку у вигляді хронічної серцевої недостатності не вивчалось.

Ціль: покращити ранню діагностику змін структури та функції міокарда і формування передумов хронічної серцевої недостатності (ХСН) у жінок з ГХ носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273), базуючись на показники плазмового рівня галектину-3.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Вінницького обласного клінічного медичного реабілітаційного центру ветеранів війни та радіаційного захисту населення Вінницької обласної ради. Під час дослідження обстежено 180 жінок постменопаузального віку, середній вік $57,34 \pm 0,45$, мешканок Подільського регіону України, які проживали на даній території у третьому поколінні. Перед дослідженням всі жінки підписали інформовану згоду на участь в дослідженні та на обробку персональних даних. Усі учасниці дослідження були обстежені у відповідності з протоколом дослідження, який був затверджено локальною етичною комісією при лікарні. Наявність менопаузи встановлювали згідно рекомендацій NICE NG23 анамнестично (відсутності місячних протягом одного року і більше) та лабораторно у жінок віком до 50 років (підвищені показники фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові більше 30 міжнародних одиниць на літр (>30 МО/л), знижений рівень естрадіолу менше 73 пмоль/л.) [12]. До основної групи увійшло 113 жінок, яким був встановлений діагноз гіпертонічної хвороби, з них 62 особи

хворіли на гіпертонічну хворобу без ознак серцевої недостатності (ГХ II), 51 особа хворіла на гіпертонічну хворобу з хронічною серцевою недостатністю С стадії за класифікацією ESH 2023. Діагноз гіпертонічної хвороби та її ускладнення у вигляді хронічної серцевої недостатності верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [16], Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 [5] та Європейського товариства гіпертонії (ESH) 2023 [2] на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, враховуючи плазмовий рівень МНП та галектину-3. Критерії виключення: важкі порушення серцевого ритму, наявність бронхіальної астми чи хронічного обструктивного захворювання легень, важкі порушення функції нирок та печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові, ревматичні, автоімунні захворювання та новоутворення. До контрольної групи увійшло 67 жінок, у яких за результатами збору анамнезу, об'єктивного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження не виявили ознак серцево-судинної патології та гіпертрофії міокарда за інших причин. Середній вік обстежуваних осіб даної групи складав $56,43 \pm 0,64$ роки, який достовірно не відрізнявся від середнього віку жінок основної групи ($57,34 \pm 0,45$), ($p > 0,05$).

Усім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск, згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2, 5]. Вимірювання проводили тонометром фірми Microlife BP AG1-20. Заплановані дослідження проводилися на тлі стабілізації стану пацієнтів. Схема призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховувалася, не впливала на формування груп дослідження.

Крім загального клінічного обстеження в дослідженні застосовано метод імуноферментного аналізу для визначення рівня галектину-3 у плазмі крові. Генотипування гена LGALS3 в локусі rs2274273 із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції проводили спільно з НДІ генетичних

та імунологічних основ розвитку патології і фармакогенетики Полтавського державного медичного університету. Забір крові для дослідження проводили натщесерце із ліктьової вени у кількості 4 мл цільної крові одноразовою голкою за допомогою вакуумної системи забору у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили етилендіамінтетраоцтову кислоту (1мг/1мл крові). Пробірки з матеріалом зберігали при температурі -20°C не більше 6 місяців до початку аналізу. Виділення зразків ДНК, для визначення поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273), проводили з периферичної крові обстежуваних з використанням набору для виділення та очистки ДНК за допомогою екстракційних колонок (Ukrainian Genetic Technologies, Україна). Поліморфні алелі гена LGALS-3 (rs2274273) визначали методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням специфічних праймерів та флуорогенних зондів з VIC та FAM в 25 мкл реакційної суміші, що містила: 12,5 мкл розчину для ампліфікації TaqMan™ Genotyping Master Mix, 1,25 мкл 20х-праймерів і зондів TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, USA) та розчин ДНК в вільній від нуклеаз воді для полімеразної ланцюгової реакції (Thermo Fisher Scientific, USA). Детекцію специфічних продуктів проводили в режимі реального часу при реєстрації флуорогенного сигналу від продуктів ампліфікації, що накопичуються впродовж циклів ПЛР, наступним чином: перший цикл – 95 /10 хвилини; 40 циклів – 95 /15 секунд; 60 /60 секунд, безпосередньо в ході реакції за каналами флуоресценції VIC та FAM з використанням системи для ПЛР у реальному часі CFX96™ Real Time PCR Detection System (BIO-RAD, USA).

УЗД серця проводили в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS, STATISTICA v. 10.0. Первинні показники вносили в створену таблицю Microsoft Excel, де розраховували проміжні результати. Достовірність різниці відсотків кількісних величин між групами розрахована за критерієм χ^2 .

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 досліджуваній популяції рівновазі Харді-Вайнберга та розраховували відношення шансів (OR) розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН. 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 $p < 0,05$. Метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis) із визначенням площі під ROC-кривою (AUC - Area under the ROC curve) був використаний для розрахування межових рівнів галектину-3 в плазмі крові, які дозволяють діагностувати гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) та ХСН. Побудована графічна характеристика якості моделі по розподілу двох класів та чутливість і специфічність даної моделі. Для оцінки якості моделі використовували показник ROC AUC (площа під кривою): значення 0,9-1,0 – якість моделі відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра, 0,7-0,8 –

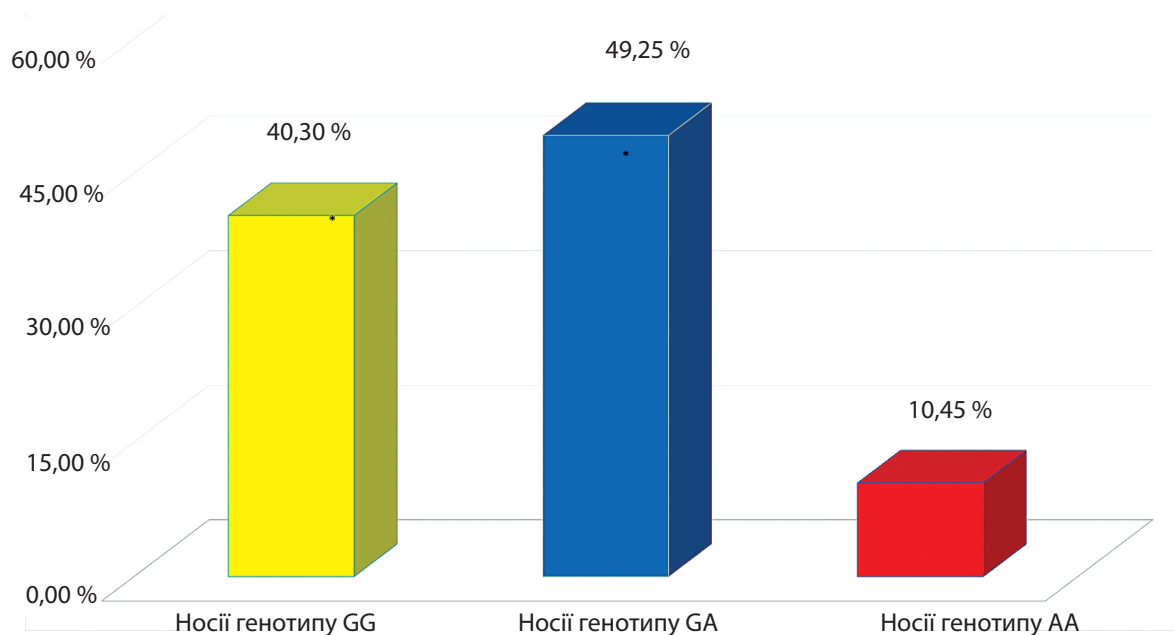
добра, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – незадовільна.

Проведене дослідження є складовою частиною планової науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України на тему «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ державної реєстрації 0116U005376).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології виявлений наступний розподіл частот варіантів генотипів гена LGALS-3 (rs2274273), який відповідає рівновазі Харді-Вайнберга: GG – 40,30%, GA – 49,25%, AA – 10,45% (рис 1).

В зв'язку з низькою чисельністю носіїв генотипу AA, їх об'єднали з носіями генотипу GA в групу 2 – носії алелі A, 1 – група включала носіїв генотипу GG. Виявлено, що як у осіб без



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

Рис. 1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку мешканок Подільського регіону України без ознак серцево-судинної патології

ознак серцево-судинної патології так і у хворих на ГХ II і ГХ III носії алелі А зустрічаються достовірно частіше ніж носії GG генотипу, але достовірної різниці у їх співвідношенні у всіх досліджуваних групах не виявлено. Більша часта зустрічаємості носіїв алелі А та менша частота носіїв генотипу GG у хворих на ГХ не є достовірною (табл. 1).

Проведено розрахунок відношення шансів ризику розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та ХСН на тлі ГХ у разі носійства певного генотипу за допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php). Виявлено, що у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону варіант успадкованого гена LGALS-3 (rs2274273) не асоціюється із згаданим перебігом хвороби: OR = 0,88; 95 % CI 0,47 – 1,63; z statistic 0,417; $\chi^2=0,31$; p=0,86.

Отримані результати співзвучні з даними Ana Djordjevic et al., які також не встановили асоціації поліморфізму гена LGALS-3 (rs2274273) з розвитком прогресуючого атеросклерозу сонних артерій і його ускладнень [3].

Однак в проведеному дослідженні при ГХ, що ускладнилась ХСН, виявлена достовірна відмінність між зустрічаємостю поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) та станом

систолічної функції лівого шлуночка (табл. 2). Серед хворих з помірним зниженням ФВ ЛШ (40% – 49%) 79,31% (n=23) є носії алелі А, і тільки 20,69% (n=6) – носії GG генотипу (p<0,001). В той час як серед хворих з ФВ≥50% носії генотипу GG та носії алелі А зустрічаються майже з однаковою частотою: 54,55% (n=12) проти 45,45% (n=10) (p>0,05).

За допомогою MedCalc Software Ltd. (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) виявлено, що варіант успадкування алелі А гена LGALS-3 асоціюється з ризиком розвитку ХСН зі ФВ ЛШ < 50%, що розвинулась на тлі ГХ: OR 4,60; 95 % CI 1,35 – 15,73 z statistic 2,43 p<0,01 $\chi^2=6,28$; p=0,0122.

Отже алель А гена LGALS-3 (rs2274273) не є предиктором ризику розвитку ГХ, але, якщо хвороба виникає, носії алелі А мають більше шансів щодо розвитку ХСН зі зниженням ФВ ЛШ.

Поодинокі наукові дослідження також вказують на асоціацію алелі А гена LGALS-3 (rs2274273) з більш вираженими структурно-функціональними порушеннями міокарда в порівнянні з носіями гомозигот алелі G. Так Ana Djordjevic et al. спостерігали за пацієнтами (167 осіб), протягом 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда. За допомогою доплерівського-ехокардіографічного дослідження у носіїв

Таблиця 1

Розподіл частот поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку мешканців Подільського регіону без ознак серцево-судинної патології та хворих на ГХ різних стадій (%)

Групи	Носії генотипу GG (n=69)	Носії алелі А (n=111)	p
1. Група осіб без ознак серцево-судинної патології (n=67)	40,30% (n=27) (1)	59,70% (n=40) (2)	p<0,01
2. Хворі на ГХ II ст. (n=62)	38,71% (n=24) (3)	61,29% (n=38) (4)	p<0,01
3. Хворі на ГХ з ХСН ІІА ст. (n=51)	35,29% (n=18) (5)	64,71% (n=33) (6)	p<0,01
p	$p_{3-1}>0,05$ $p_{3-5}>0,05$ $p_{5-1}>0,05$	$p_{4-2}>0,05$ $p_{4-6}>0,05$ $p_{6-2}>0,05$	
χ^2 , p	$\chi^2=0,3125$; p=0,8554		

Розподіл частот поліморфних варіантів гена LGALS-3 (rs2274273) серед жінок постменопаузального віку хворих на ГХ з ХСН при різній ФВ (%)

Групи	Носії генотипу GG (n=18)	Носії алелі А (n=33)	p
1. Хворі на ГХ з ХСН та ФВ $\geq$ 50%, 43,14% (n=22)	54,55% (n=12)	45,45% (n=10)	p > 0,05
2. Хворі на ГХ з ХСН та ФВ 40 – 49% ,56,86% (n=29)	20,69% (n=6)	79,31% (n=23)	p < 0,001
p > 0,05	p < 0,01	p < 0,01	
χ^2 , p	$\chi^2=6,28$; p=0,0122		

рідкісних варіантів rs2274273, rs17128183 гена LGALS-3 було виявлено більш виражене збільшення розмірів ЛШ (діаметр $p = 0,037$ і об'єм $p = 0,034$), зниження систолічної функції ЛШ в порівнянні з гомозиготами частой алелі [4].

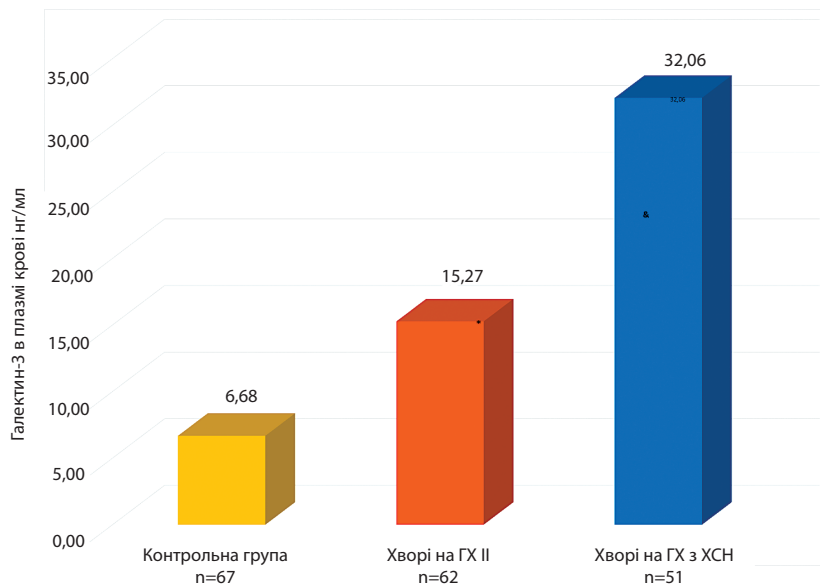
Yuhui Zhang et al. вивчали вплив поліморфізму гена LGALS3 на сприйнятливості і прогноз дилатаційної кардіоміопатії в популяції північно-ханських китайців [18]. Загалом досліджено 642 неспоріднених учасників, що склалися з 279 пацієнтів (219 чоловіків і 60 жінок, середнє вік – 49,5 років; $SD \pm 15,5$ років) і 363 особи контрольної групи (249 чоловіків і 114 жінок, середнй вік – 63,3 роки; $SD \pm 7,7$ років). Автори виявили, що генотип AA гена LGALS3 (rs2274273) був пов'язаний з нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (рецесивна модель – $p = 0,018$; адитивна модель – $p = 0,039$), з більшими значеннями кінцевого діастолічного діаметру лівого шлуночка (LVEDD) та діаметром лівого передсердя (LDA) (домінантна модель – $p = 0,05$; адитивна модель – $p = 0,033$) в порівнянні з носіями GG генотипу.

Згідно з клінічними рекомендаціями Української асоціації кардіологів [16], Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 [5], Європейського товариства гіпертонії (ESH) 2023 [2] та Американської асоціації серця, Асоціації фахівців з серцевої недостатності (ACC/ANA/HFSA, 2022) [8] було досліджено рівні галектину-3 в плазмі крові у хворих на ГХ з ГЛШ різних стадій. Виявлено, що плазмові концентрації галектину-3 у хворих на ГХ II стадії

були достовірно вищими ніж в контрольній групі ($15,27 \pm 0,46$ нг/мл проти $6,68 \pm 0,30$ нг/мл $p < 0,0001$), а у хворих з ХСН достовірно вищими, ніж при неускладненому перебігу хвороби ($32,06 \pm 1,30$ нг/мл проти $15,27 \pm 0,46$ нг/мл, $p < 0,0001$) (рис. 2).

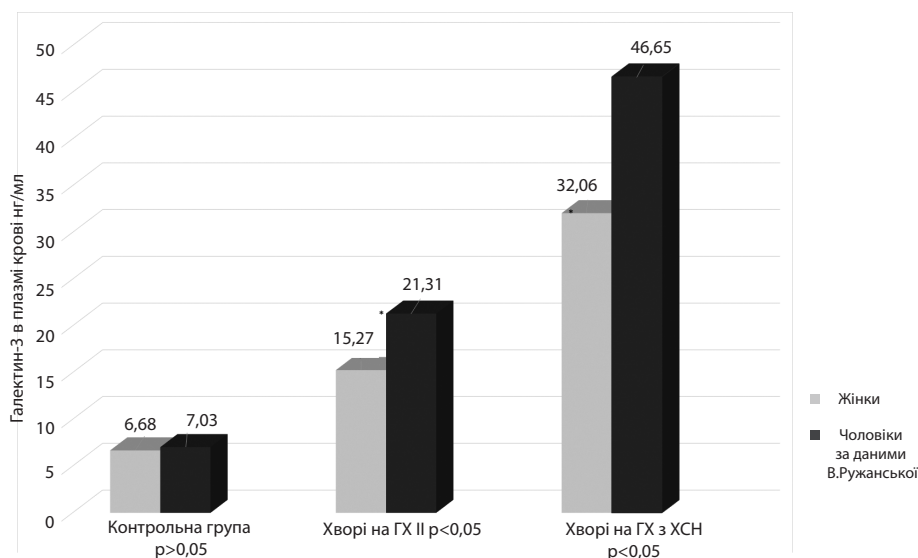
Ряд досліджень виявили, що плазмові концентрації біологічних маркерів в тому числі галектину-3 мають статевий диморфізм [10]. Зокрема Вікторія Ружанська дослідила плазмовий рівень галектину-3 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, середнй вік $50,14 \pm 0,99$ років, без ознак серцево-судинної патології та хворих на ГХ II і ГХ, що ускладнилася ХСН [13]. У чоловіків без ознак серцево-судинної патології концентрація галектину-3 в плазмі крові ($7,03 \pm 0,12$ нг/мл) достовірно не відрізнялась від такої у жінок ($6,68 \pm 0,30$ нг/мл), мешканок Подільського регіону України, тобто, статевих відмінностей у мешканців цього регіону України не виявлено. У чоловіків, хворих на ГХ різних стадій, автор виявила достовірно вищі показники галектину-3 в плазмі крові ніж отримані показники у жінок (ГХ II – $21,31 \pm 0,22$ нг/мл проти $15,27 \pm 0,46$ нг/мл; ГХ III – $46,65 \pm 2,18$ нг/мл проти $32,06 \pm 1,30$ нг/мл) що, на нашу думку, пов'язано з більш тяжким перебігом хвороби (рис.3).

Як зазначалось вище, концентрація біомаркерів залежить від кодуєчих генів. Залежність плазмового рівня галектину-3 від гена, який його кодує, у хворих з ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, раніше не досліджувалася.



Примітка: * – Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні з контрольною групою;
 & – Різниця показників достовірна ($p < 0,001$) при порівнянні з ГХ II

Рис. 2. Рівні галектину-3 в плазмі крові (нг/мл) у жінок, хворих на ГХ різних стадій



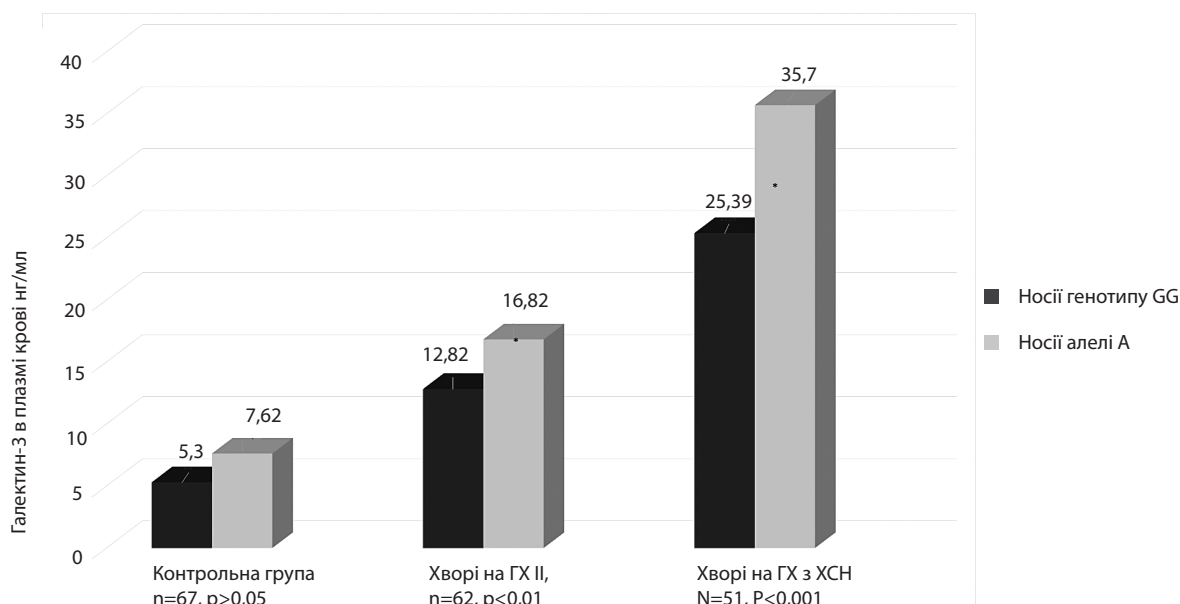
Примітка: * Різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні жінок з чоловіками.

Рис. 3. Рівні галектину-3 в плазмі крові (нг/мл) у жінок та чоловіків хворих на ГХ різних стадій

У жінок без ознак серцево-судинної патології плазмовий рівень галектину-3 достовірно не відрізнявся у носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS3 (rs2274273) ($p > 0,05$). Але у хворих на ГХ виявлено, що цей показник у носіїв алелі А має достовірно вищі значення в плазмі крові ніж у носіїв генотипу GG: ГХ без ХСН – $16,82 \pm 0,54$ нг/мл проти $12,82 \pm 0,54$

нг/мл ($p < 0,01$); ГХ з ХСН – $35,70 \pm 1,53$ нг/мл проти $25,39 \pm 1,38$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 4).

Аберантні дані представлено в дослідженні Yuhui Zhang et al. у хворих з дилатаційною кардіоміопатією в популяції північно-ханських китайців, варіант генотипу гена LGALS3 (rs2274273), що містить алель А асоціювався з нижчим плазмовим рівнем галектину-3 ніж



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

Рис. 4. Рівні галектину-3 в плазмі крові у жінок, хворих на ГХ, носіїв різних поліморфних варіантів гена LGALS3, rs2274273, (нг/мл)

GG генотип за адитивної моделі – $p = 0,032$ і домінантної – $p = 0,012$ [18]. Суперечність між нижчою ФВ ЛШ та зниженням рівня галектину-3 в плазмі крові у носіїв мінорного варіанту А алелі автори пояснюють можливою відмінністю його концентрації в тканинах. Одним із пояснень було те, що генна мутація не є єдиний фактор для визначення рівня галектину-3 в сироватці крові. Рівень галектину-3 також визначається тяжкістю самого захворювання.

Для оцінювання передбачуваної здатності діагностики ГЛШ та ХСН, використовували метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis). За результатами розрахунку площі під ROC-кривою визначено межові рівні галектину-3 в плазмі крові, які можуть свідчити про наявність ГЛШ та ХСН, що розвинулися на тлі ГХ. Отримані значення AUC свідчили про відмінну якість отриманої моделі та достовірність отриманих результатів ($p < 0,05$).

Встановлено перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові $\geq 11,35$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86%) для діагностики наявності ГЛШ, що розвинулась на тлі ГХ (площа під кривою AUC складає $0,94 \pm 0,026$

при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,89 до 99). Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові $\geq 17,95$ нг/мл (чутливість – 90 %, специфічність – 86 %) дозволяє діагностувати ХСН, що розвинулась на тлі ГХ (площа під кривою AUC складає $0,976 \pm 0,011$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,95 до 0,997).

Оскільки плазмозна концентрація галектину-3 відрізняється у носіїв різних поліморфних варіантів гена галектину-3 потрібно очікувати також можливі відхилення межових рівнів у відповідних підгрупах. Перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові для діагностики наявності ГЛШ, що розвинулась на тлі ГХ, для носіїв варіанту генотипу GG становить $\geq 10,5$ нг/мл (чутливість – 79 %, специфічність – 100 %) (площа під кривою AUC складає $0,99 \pm 0,007$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,98 до 1,0), для носіїв алелі А – $\geq 11,85$ нг/мл (чутливість – 84 %, специфічність – 100 %) (площа під кривою AUC складає $0,98 \pm 0,009$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,962 до 0,997).

За даним ROC-аналізу перехідне значення рівня галектину-3 в плазмі крові, що дозволяє діагностувати ХСН, що розвинулась на тлі ГХ, у носіїв варіанту генотипу GG становить $\geq 15,5$

нг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %) (площа під кривою AUC складає $0,98 \pm 0,016$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,94 до 1,0), а для носіїв алелі А – $\geq 23,95$ нг/мл (чутливість – 91 %, специфічність – 97 %) (площа під кривою AUC складає $0,986 \pm 0,010$ при 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 0,967 до 1,0).

ВИСНОВКИ

1. Серед жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону України варіанти генотипів GG та GA гена LGALS3 (rs2274273) зустрічається майже з однаковою частотою ($p > 0,05$), а варіант генотипу AA – достовірно рідше ($p < 0,01$)
2. Носійство жінками алелі А гена LGALS3 (rs2274273) асоціюється з ризиком розвитку ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинулась на тлі ГХ (OR=4,60; 95 % CI 1,35 – 15,73 z statistic 2,43 $p < 0,01$ $\chi^2=6,28$; $p=0,0122$).
3. У хворих на ГХ різних стадій виявлено, що плазмозна концентрація галектину-3 у носіїв алелі А достовірно вища ніж у жінок з генотипом GG.
4. Встановлені межові рівні галектину-3 для діагностики ГЛШ та ХСН, що розвинулись на тлі ГХ, які можуть бути використано під час скринінг-дослідження населення для відбору осіб, яким в подальшому необхідно провести повне обстеження, в тому числі ехокардіографію серця.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

Подяка. Я, Тетяна Поліщук, виражаю подяку своєму науковому керівникові професору, доктору медичних наук, завідувачу кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Вадиму Жебелю за допомогу в проведенні наукового дослідження. Завдяки його порадам, тер-

плячості та працездатності я опанувала всі методи дослідження, які були використані в моїй роботі. Він навчив мене аналізувати матеріал, знаходити раціональний шлях розв'язання поставлених завдань. Приймав активну участь в обговоренні та редагуванні представленої статті.

REFERENCES

1. de Boer R.A., Verweij N., van Veldhuisen D.J., Westra H.J., Bakker S.J.L., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Franke L., Leach I.M., van der Harst P. A genome-wide association study of circulating galectin-3. *PLoS One*. 2012; 7(10), e47385. DOI: 10.1371/journal.pone.0047385.
2. Chairperson G.M., Co-Chair R.K., Brunstrom M., Burnier M. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*. Published by American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2023; 473-5598; 0263-6352. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Djordjevic A., Živkovic M., Stankovic A., Zivotic I., Koncar J., Davidovic L., Alavantic D., Djuric T. Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016; 30(6): 1150–1157. DOI: 10.1002/jcla.21996.
4. Djordjevic, A., Dekleva, M., Živković, M., Stanković, A., Markovic, N., Alavantic, D., Djuric, T. Left ventricular remodeling after the first myocardial infarction in association with LGALS-3 neighbouring variants rs2274273 and rs17128183 and its relative mRNA expression: a prospective study. *Molecular Biology Reports*. 2018; 45(6): 2227-2236. DOI: 10.1007/s11033-018-4384-4.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 42:3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
6. Dong T., Li H., Wang S., Chen W. Efficacy evaluation of serum galectin-3 in hypertension complicat-

- ed with diastolic dysfunction. *Exp Ther Med*. 2020; 19(1):147-152. DOI: 10.3892/etm.2019.8215.
7. Hara A., Niwa M., Kanayama T., Noguchi K., Ayumi A., Matsuo M., Kuroda T., Hatano Y., Okada H., Tomita H. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020; 10(9):1277. DOI: 10.3390/biom10091277.
8. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C. 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
9. Lala R.I., Lungeanu D., Darabantiu D., Pilat L. Pus-chita, M. Galectin-3 as a marker for clinical prognosis and cardiac remodeling in acute heart failure. *Herz*. 2018; 43 (2): 146-155. DOI: 10.1007/s00059-017-4538-5 PMID: 28235980
10. Lau E.S., Liu E., Paniagua S.M., Sarma A.A., Zampierollo G., López B., Díez J. Wang T.J. Ho J.E. Galectin-3 Inhibition With Modified Citrus Pectin in Hypertension. *JACC Basic Transl Sci*. 2021; 6(1):12-21. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.10.006.
11. Lui F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1572(2-3):263-273. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00313-6.
12. NICE. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. Published 12 November 2015, last updated 05 December 2019. Available on: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
13. Ruzhanskaya, V.O., Sivak, V.G., Sakovych, O.O., Pashkova, J.P., Zhebel, V.M. Galectin- 3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical research & therapy*. (Ukraine). 2018; 5(8), 2633-2644. DOI: 10.15419/bmrat.v5i8.471.
14. Suthahar N., Meijers W. C., Silljé H. H. W., Ho J. E., Liu F.-T. F.-T., de Boer R. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics*. 2018; 8(3): 593–609. DOI: 10.7150/thno.22196.
15. Vértés V., Porpáczy A., Nógrádi A., Tőkés-Füzesi M., Hajdu M. Czirkak L. Galectin-3 and sST2: associations to the echocardiographic markers of the myocardial mechanics in systemic sclerosis - a pilot study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2022; 20(1):1. DOI: 10.1186/s12947-022-00272-7.
16. Voronkov L., Berezin A.E. Consensus of the Ukrainian Association of Cardiologists, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists on the Use of Biomarkers in Heart Failure. Kyiv. 2019: 33. Ukraine. Available on: <https://www.researchgate.net> > 332.
17. Xu, W.D., Wu, Q., He, Y.W., Huang, A.F., Lan, Y.Y., Fu, L., Zhou, J., Liu, X.Y. Gene polymorphisms of LGALS2, LGALS3 and LGALS9 in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunology*. 2021; 368:104419. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104419.
18. Zhang Y., Wang Y., Zhai M., Gan T., Zhao X., Zhang R., An T., Huang Y., Zhou Q., Zhang J. Influence of LGALS3 gene polymorphisms on susceptibility and prognosis of dilated cardiomyopathy in a Northern Han Chinese population. *Gene*. 2018; 5 (642): 293-298. DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.026.

INFLUENCE OF LGALS-3 GENE POLYMORPHISM (rs2274273) ON THE PLASMA LEVELS OF GALECTIN-3 IN WOMEN WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE IN RESIDENTS OF THE PODILLYA REGION OF UKRAINE

Polishchuk T.V., Zhebel V.M.

Vinnitsia National Medical University named after E. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine

tatyanapolischyk99@gmail.com

Background. Individual genetic features can influence to formation of structural and functional changes in organs during EH and encourage the search for biological markers of the state of the myocardium and conclusions about their diagnostic effectiveness.

Aim: to improve the early diagnosis of changes in the structure and function of the myocardium and the formation of prerequisites for chronic heart failure (CHF) in women with EH carriers of various polymorphic variants of the LGALS-3 gene (rs2274273), based on galectin-3 plasma level.

Materials and methods. 180 postmenopausal women, average age $57,34 \pm 0,45$, residents of the Podillya region of Ukraine were examined. The main group included 113 women with EH, of which 62 people had EH II, 51 people – EH with CHF C stage according to the ESH 2023 classification. The control group included 67 women without signs of cardiovascular pathology. In addition to the general clinical examination, the research used the enzyme immunoassay method to determine the level of galectin-3 in blood plasma, genotyping of the LGALS3 gene (rs2274273) by means of polymerase chain reaction, and ultrasound of the heart. The statistical processing of the obtained results was carried out using the package of statistical programs SPSS, STATISTICA v. 10.0. Using the MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) the conformity of the frequency distribution of genotypes in the studied population to the Hardy-Weinberg equilibrium was checked and calculated the odds ratio (OR) of the development of left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) and CHF on the background of EH. The threshold levels of galectin-3 in blood plasma for the diagnosis of LVH and CHF were calculated using the ROC analysis method.

Results. During study the frequency distribution of genotype variants of the galectin-3 gene (rs2274273) among women residents of the Podillya region of Ukraine, it was found that both in people without cardiovascular pathology and in patients with EH II and EH III, the GA genotype predominates, although there is a significant difference between the frequency of occurrence genotypes GA and GG are not noted ($p > 0.05$). The AA genotype variant is significantly less frequent than both the GA and GG genotypes ($p < 0.01$). The frequency distribution of genotype variants corresponds to the Hardy-Weinberg equilibrium. Moreover, the ratio between genotypes in patients of different stages of EH does not reliably differ from that in the control group. However, in EH complicated by CHF among patients with LVEF $< 50\%$ A allele carriers significantly predominate compared to GG homozygotes (79.31%, $n=23$ vs. 20.69%, $n=6$). In patients with EH, it was found that the concentration of galectin-3 in blood plasma in carriers of the A allele is significantly higher than in carriers of the GG genotype: EH without CHF – 16.82 ± 0.54 ng/ml vs. 12.82 ± 0.54 ng/ml ($p < 0.01$); EH with CHF – 35.70 ± 1.53 ng/ml vs. 25.39 ± 1.38 ng/ml ($p < 0.001$). The threshold levels of galectin-3 plasma concentrations, which indicate the presence of LVH and CHF, are significantly higher in carriers of the A allele than in carriers of the GG genotype.

Conclusion. The carriers of the A allele of the LGALS3 gene (rs2274273) have a greater chance of developing CHF with a LVEF $< 50\%$ (OR 4.60; 95% CI 1.35 – 15.73 z statistic 2.43 $p < 0.01$ $\chi^2=6.28$; $p=0.0122$) and correspondingly higher levels of galectin-3 in blood plasma compared to carriers of the GG genotype.

Key words: galectin-3, LGALS3 gene polymorphism, postmenopausal women, essential hypertension, chronic heart failure.