

© Ружанська В.О., Сивак В.Г., Лозинська М.С., Жебель В.М.
УДК: [612.172+577.112]:575.22-055.1

ГАЛЕКТИН-3 ЯК МАРКЕР ФУНКЦІЇ МІОКАРДУ У ЧОЛОВІКІВ 40-60 РОКІВ БЕЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ, НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ АТ1Р*

Ружанська В.О., Сивак В.Г., Лозинська М.С., Жебель В.М.

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

В роботі вивчалися концентрації галектина-3 і МНП, показателі центральної і системної гемодинамики у носіїв поліморфних генів АТ1Р і структурно-функціональні показателі серця у чоловіків без серцево-судинної патології (n=79) які проживають на території Подільського регіону. Генотипування гена АТ1Р проводилося за допомогою полімеразно-цепної реакції. Рівень галектина-3 і МНП визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу. Виявилось, що у практично здорових чоловіків жителів Подільського регіону домінує генотип А1166А. Все ж рівень галектина-3 і МНП в досліджуваній популяції суттєво не відрізняється від носійства конкретного варіанта гена АТ1Р.

Ключевые слова: поліморфізм гена рецептора ангіотензину II типу 1 (АТ1Р), галектин-3, мозговий натрійуретический пептид, артеріальне тиснення.

Вступ

Вікова перебудова структури серця, розширення його камер, зменшення еластичності кардіальних клітин та зниження рухомості серцевих структур, затримка рідини і ремоделювання судин, що підвищує навантаження на лівий шлуночок (ЛШ), нейрогуморальна атака є одними з можливих ланок патогенезу серцевої недостатності особливо на тлі серцево-судинної патології [13]. Для лікарів всього світу пошук ефективного скринінгового інструменту асимптомної дисфункції ЛШ, стратифікації ризику та загального прогнозу, якості життя слугує предметом багатьох наукових аналізів та обговорень. Одним із напрямків таких пошуків є застосування сучасних біомаркерів стану міокарду. До теперішнього часу визначено велику кількість (понад 100) біомаркерів, які мають тісний зв'язок з погіршенням функції міокарду, проте інтерпретація таких аналізів і їх клінічного значення дуже часто є недостатньою. З них в клінічній практиці для діагностики гострої і загострення хронічної серцевої недостатності (ХСН) найбільш широко застосовують системи предствників натрійуретичних пептидів (НУП), а саме мозковий натрійуретичний пептид (МНП). НУП – група циркулюючих в крові гормонів, що регулюють водно-сольовий гомеостаз та артеріальний тиск (АТ). В фізіологічних умовах так і при формуванні серцево-судинної патології НУП відіграють важливу роль в регуляції структурно-функціонального стану серцево-судинної патології. МНП вважають серцевим гормоном, що регулює об'єм рідини в організмі і АТ, зменшує переднавантаження та постнавантаження на серце. Його дія призводить до збільшення швидкості клубочкової фільтрації, натрійурезу, блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, придушення спонтанної та індукованої ангіотензином II спраги, гальмуванню виділення аргініну і вазопресину, зменшенню вазоконстрикторної дії ендотеліну-1, а також симпатичної іннервації судин. Внаслідок цього відбувається зниження тиску в порожнинах серця, тону судин, загального периферичного опору і АТ [8]. У багатьох дослідженнях показано, що активація синтезу МНП відбувається у пацієнтів з дисфункцією ЛШ, як з

асимптомною, так і з клінічно вираженою дисфункцією міокарду, незалежно від її причини [5]. Встановлено позитивний лінійний зв'язок між рівнем МНП та кінцево-діастолічним тиском у ЛШ [6] і відповідно розвитком діастолічної дисфункції міокарда [18], що дозволяє розглядати МНП, як можливий маркер стану функції серця. Однак, в той же час прогностичне значення даного маркера для стратифікації ризику на сьогодні вважається недостатнім, у зв'язку з чим для визначення більш точного прогнозу у хворих з міокардіальною дисфункцією доцільно як сумісне використання відомих біомаркерів, так і пошук нових.

Одним з таких біомаркерів є галектин-3, який являється представником родини галектинів, є індуктором міграції макрофагів, проліферації фібробластів та синтезу колагену. Галектин-3 може бути одним з можливих показників синдрому серцевої недостатності, адже відображає активність процесу запалення та фіброзу, практично не виявляється у кардіоміоцитах, тоді як фібробласти міокарда експресують його високий рівень [17]. При потрапленні у міокард він через паракринний ефект стимулює швидке збільшення міофібробластів та вивільнення проколагену 1 у позаклітинну матрицю, що призводить до серцевого фіброзу [23]. Експресія галектину-3 має достовірну кореляцію з ФВ ЛШ підвищується у пацієнтів зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка незалежно від етіології міокардіальної дисфункції, коли ще немає клінічних проявів [16]. Ці дані можуть свідчити про більш виражений фіброз міокарду у осіб зі зниженою ФВ, що призводить до прогресування діастолічної дисфункції ЛШ [4]. Рівень галектину-3 у хворих на ХСН на тлі артеріальної гіпертензії був у 1,5 разів вищим порівняно з хворими без такої відповідно [14]. У плазмі крові рівень галектину-3 найбільше корелює з високим ризиком кардіоваскулярної смертності та повторної госпіталізації у пацієнтів з ХСН [20]. Галектин-3 був затверджений, як біомаркер з незалежним прогностичним значенням у пацієнтів з гострою та хронічною серцевою недостатністю, а також з його допомогою можна спрогнозувати короткочасну (60-денну) смертність, адже біомаркер МНП краще використовувати для довготривалого прогнозу (4 роки) [26]. З

* Цитування при атестації кадрів: Ружанська В.О., Сивак В.Г., Лозинська М.С., Жебель В.М. Галектин-3 як маркер функції міокарду у чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1Р. // Проблеми екології та медицини. – 2018. – Т. 22, № 1-2. – С. 33–37.

2013 року галектин-3 включений до чинної клінічної угоди Американської асоціації серця з профілактики та лікування ХСН, як додатковий маркер стратифікації високого ризику виникнення несприятливих клінічних результатів (смерть і повторна госпіталізація) [27].

Вищезгадані патологічні процеси в міокарді маркером яких є МНП та галектин-3, стимулюються, як відомо, норадреналіном, альдостероном та ангіотензином II [7]. Останній реалізує свій вплив через АТ1Р, отже, поліморфізм цих рецепторів може стати «умовним тригером» регуляції рівня МНП та галектину-3.

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень дозволяють стверджувати, що у патогенезі дисфункції міокарду одна з основних ланок – активація компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та її ефекторного гормону ангіотензину II [12]. Ген АТ1Р картований у 3-й хромосомі (3q21-3q25), він містить 5 екзонів і на сьогодні описано близько 16 структурних поліморфізмів цього гена. Проте, виявилось, що саме поліморфізм-заміна у положенні 1166 аденіну (А) на цитозин (С) пов'язаний з функціональною активністю АТ1Р [21]. Для представників Подільського регіону України показаний зв'язок розвитку ГХ з поліморфізмом АТ1Р серед чоловіків 40-60 років, у ході досліджень встановлено, що для носіїв алелі С ймовірність розвитку вираженої ексцентричної ГЛШ та діастольної дисфункції серця в процесі перебігу ГХ є суттєво вищою, ніж для носіїв лише алелі А [3,9,11]. Вірогідність захворіти на гіпертонічну хворобу при наявності у пацієнта генотипу А1166С підвищується в 1,3 рази [23].

Таким чином, знаходячи можливі асоціативні зміни носійства поліморфних генів АТ1Р та рівнів галектина-3 і МНП у осіб, які не мають серцево-судинної патології можливо в подальшому опиратись на ці маркери в прогнозуванні структурних змін міокарду у хворих з ГХ та ХСН аналогічного віку та статі.

Раніше подібні дослідження в Україні не проводились. В статті представлений перший етап у вигляді результатів обстеження чоловіків 40-60 років без серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України.

Мета роботи: вивчити рівні біомаркерів галектину-3 і МНП в плазмі крові та відповідний стан структурно-функціональних показників міокарду у чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології, носіїв поліморфних генів АТ1Р.

Матеріали і методи дослідження

При проведенні дослідження було обстежено 79 чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології, що проживають на території Подільського регіону. Середній вік обстежуваних становив $57,06 \pm 0,50$ років. Усі чоловіки знаходились на обстеженні у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері радіаційного захисту населення МОЗ України і Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України, а також спостерігались амбулаторно з грудня 2013 року по липень 2014 року. Усі чоловіки, що увійшли в групу дослідження на момент огляду скарг з боку серцево-судинної системи не пред'являли і не

мали об'єктивних патологічних ознак. Для визначення алелей поліморфної ділянки (А1166С) гена АТ1Р використовувався метод полімеразної ланцюгової реакції. Генотипування гена АТ1Р проводилось спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник професор Кайдашев І.П.). Для визначення алелей поліморфної ділянки (А1166С) гена АТ1Р проводилось виділення геномної ДНК із лейкоцитів венозної крові. Концентрація МНП у плазмі крові у обстежуваних визначалась за допомогою імуноферментного методу на стриповому імуноферментному аналізаторі "Humanareader single" (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації МНП використовували стандартний набір фірми "Peninsula laboratories Inc." (США). Концентрацію галектину-3 в плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою апарату «Stat Fact 330» при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Для визначення плазмової концентрації галектину-3 використовували стандартний набір реактивів фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія). Було проведено перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга за допомогою калькулятора ген експерт для розрахунку ряду статистичних параметрів у дослідженнях «випадок-контроль», що використовують SNP (Государственный Научный Центр Российской Федерации "ГосНИИ генетика", gen-exp.ru). Оцінку параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили за допомогою УЗД серця, яке виконувалось на ехограмі "Sim5000 Plus". Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) – розраховувалась за формулою Penn Convention, індекс маси міокарда лівого шлуночка ($г/м^2$) (iММЛШ). Реєстрація ЕКГ проводилась за загальноприйнятою методикою у 12 стандартних відведеннях. Вимірювання артеріального тиску здійснювали згідно рекомендаціям експертів ВООЗ. Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10,0.

Результати та їх обговорення

В обраній популяції осіб було визначено частоту носійства різних варіантів гена АТ1Р поліморфізмом із заміною аденіна на цитозин в 1166 положенні.

Встановлено, що у осіб чоловічої статі частота генотипу А1166А гена АТ1Р складає 62,03% (n=49), генотипу А1166С - 30,38% (n=24), а генотипу С1166С - 7,59% (n=6) ($p_{aa-cc} \leq 0,05$; $p_{ac-cc} > 0,05$; $p_{ac-aa} \leq 0,05$). При вивченні частотного розподілу алелей гена АТ1Р було встановлено, що серед чоловіків без серцево-судинної патології алель А зустрічається у 75,16% осіб, алель С – у 24,84%. При порівнянні частот алелей гена АТ1Р також виявлені достовірні розбіжності ($p < 0,05$). Таким чином, у чоловіків без серцево-судинної патології переважає генотип А1166А гена АТ1Р (Рис. 1). Подібну частоту зустрічаємості поліморфних генів АТ1Р та алелей відзначали у мешканців Поділля і раніше [1,2,10,11,12].

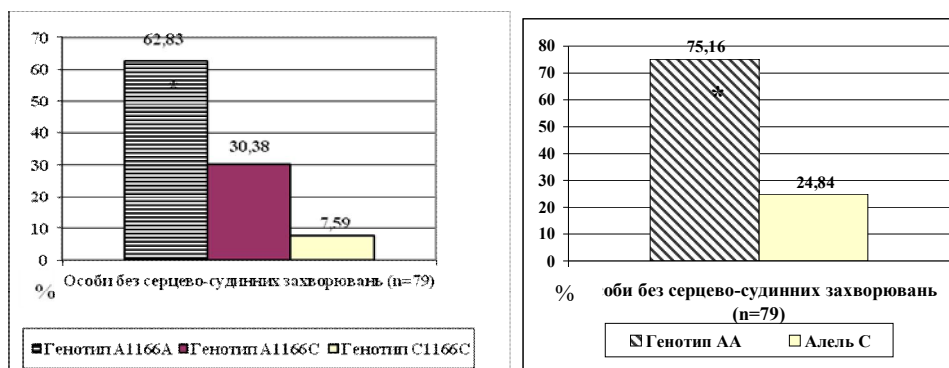


Рис. 1. Розподіл частот генотипів та алелів гена AT1P серед чоловіків без серцево-судинної патології 40-60 років мешканців Подільського регіону, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом A1166C/алеллю C в межах групи.

Подібний зв'язок виявлений у жителів Москви алель A та генотип AA гена AT1P зустрічається значно частіше у практично здорових людей [15]. У представників французької популяції алель A також достовірно частіше виявлялась серед осіб без серцево-судинної патології [25]. Є дані, що для японської популяції існує асоціація між носійством CC-генотипу та підвищеним індексом маси міокарда ЛШ як при нормальному АТ, так і у гіпертензивних осіб [24]. Кореляція носійства генотипу CC з розвитком АГ знайдена і у китайській популяції [19]. В Україні також проводились дослідження серед мешканців Полтави хворих на гіпертонічну хворобу частота виявлення генотипів AC та CC вдвічі більша, а питома вага носіїв генотипу AA у 4 рази менша ($p < 0,05$) у порівнянні зі здоровими особами. Подібний зв'язок розвитку неускладненої ГХ з поліморфізмом AT1R серед чоловіків зрілого віку, мешканців Вінницької області прослідковувався у дослідженні проведеному співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова. Як і у жителів Полтави, у мешканців Вінниччини була доведена достовірно більша частота розповсюдженості генотипів A1166C та C1166C та алелі C у хворих з ГХ. Також встановлена асоціація носійства генотипу A1166C та алелі C у хворих на ГХ із формуванням вираженої ЕГЛШ, систолічної та діастолічної дисфункції міокарда ЛШ та формуванням ХСН [11,12].

Встановлено, що у жінок без серцево-судинної патології переважає генотип A1166A гена AT1P, а успа-

дкування жінками постменопаузного віку мешканок м. Вінниці та Вінницької області, генотипів гена AT1P із наявністю алелі C – A1166C та C1166C, асоціюється з вищою ймовірністю виникнення ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA на тлі ГХ [10].

За нашими даними у носіїв генотипу A1166A виявлено достовірно меншу частоту зустрічаємості обтяженої спадковості порівняно з носіями алелі C (20,61% і 83,33% відповідно).

Отже, поліморфізм AT1R є фактором, який може бути використаним для пошуку можливої безсимптомної дисфункції міокарду асоціації патології з активацією РААС. Відповідно, як зазначалось вище, з таким поліморфізмом очікуються зміни в концентрації біомаркерів, які відображають активність систем протидії РААС (МНП) або наслідки її впливу. На структурну морфологію міокарду зокрема на процеси у сполучній тканині, які певною мірою відбиває концентрація галектину-3.

Враховуючи фактори які можуть відбивати активацію РААС було досліджено зміни частоти зустрічаємості різних категорій АТ (в рамках «нормальних величин»).

У носіїв алелі A оптимальний АТ зустрічається у 26,03% (1) осіб, нормальний АТ - 49,32% (2), високий нормальний АТ - 24,65% (3) ($p_{2-1} < 0,05$, $p_{3-1} > 0,05$, $p_{3-2} < 0,05$). У носіїв алелі C оптимальний АТ визначається у 33,33% (1) чоловіків, нормальний АТ - 16,67% (2), високий нормальний АТ - 50% (3) ($p_{2-1} < 0,05$, $p_{3-1} > 0,05$, $p_{3-2} > 0,05$). Отже, у носіїв алелі C високий нормальний АТ виявляється вірогідно частіше, ніж у носіїв алелі A гена AT1P ($p < 0,05$). (Рис. 2).

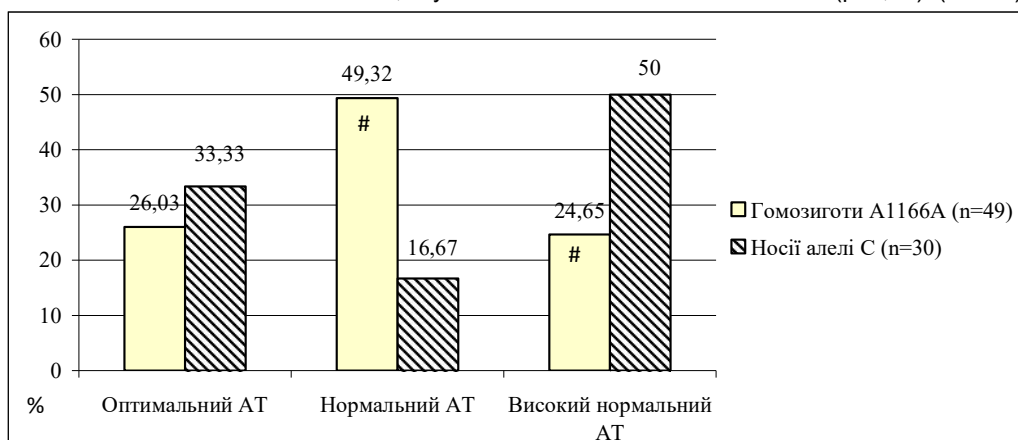


Рис. 2. Частота розподілу окремих категорій нормального АТ у чоловіків без серцево-судинної патології 40-60 років мешканців Подільського регіону, носіїв різних алелів гена AT1P, (%).

Примітки: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: # - оптимальним АТ в межах групи носіїв алелі C гена AT1P.

В результаті проведеного дослідження було встановлено що при носійстві алелі С реєструється найвищий середній показник систолічного артеріального тиску (САТ).

Цікавим виявився той факт, що рівень галектину-3 у чоловіків без серцево-судинної патології, при різних

категоріях нормального АТ були суттєво відмінними. Зокрема концентрація галектину-3 на відміну від вмісту МНП у осіб з нормальним та високим нормальним АТ була вищою ніж при оптимальному АТ. (Рис.3).

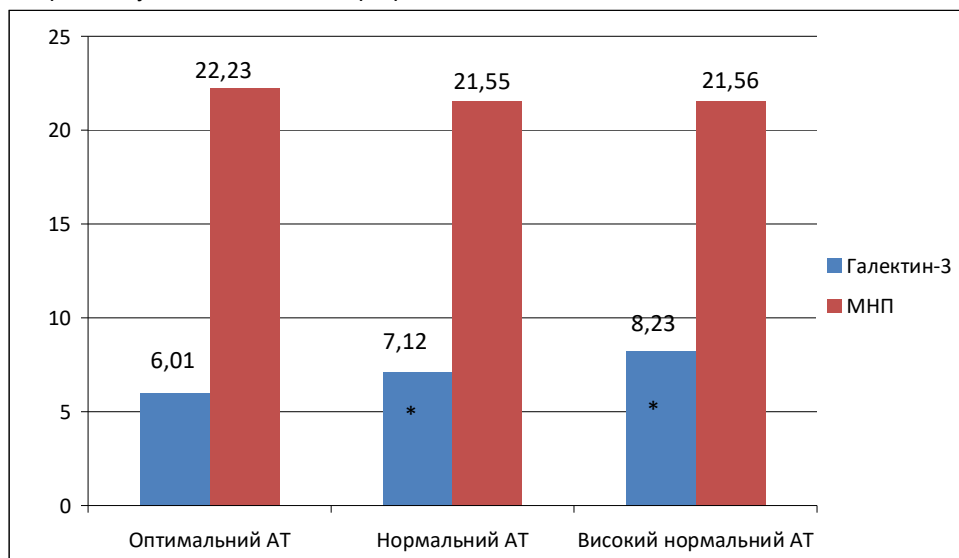


Рис. 3. Рівень галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків без серцево-судинної патології, носіїв різних генотипів гена АТ1R при різних категоріях нормального АТ (нг/мл; пг/мл).

Примітка: різниця показників достовірна ($p \leq 0,05$) при порівнянні з:

* - в межах групи при різних категоріях АТ для показників галектину-3.

За даними літератури відома залежність концентрацій МНП в плазмі крові та ожиріння при ХСН було вирішено дослідити рівні плазмової концентрації галектину-3 та МНП у чоловіків без серцево-судинної патології при різному ІМТ. Достовірної різниці в рівнях МНП при наявності або відсутності ожиріння не виявлено ($p > 0,05$), що відповідає результатам досліджень які проведено раніше [1].

На відміну від МНП, рівень галектину-3 при надмірній масі тіла становив – $(7,31 \pm 0,27)$ нг/мл ($n=29$), а при нормальній масі тіла відповідно – $(6,40 \pm 0,36)$ нг/мл ($n=50$) ($p < 0,05$). Таким чином при проведенні досліджень з використанням галектину-3 потрібно враховувати знайдений феномен.

Висновки

1. Серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років без серцево-судинної патології переважає генотип А1166А гена АТ1R.

2. Рівень галектину-3 та МНП у дослідженій популяції суттєво не залежав від носійства певного варіанту гена АТ1R.

3. Концентрація галектину-3 у чоловіків без ознак серцево-судинної патології з нормальним та високим нормальним АТ була вищою ніж при оптимальному АТ.

4. Рівень галектину-3 на відміну від МНП в плазмі крові вищий при надмірній масі тіла.

Перспективи подальших розробок

1. Є досить актуальним вивчення фенотипових маркерів, як найбільш простих, доступних і прийнятних в практичній діяльності лікаря критеріїв ризику розвитку ГХ.

2. Зрозуміло виникає питання змін концентрації галектину-3 в сполученні з МНУП при успадкуванні

різних варіантів АТ1R, враховуючи асоціацію останніх з тими ж самими процесами в міокарді від яких може залежати вміст в плазмі крові цього біомаркера.

Література

- Бланар О. Л. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у осіб з ожирінням.. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії: від гіпотез до фактів»: 2005 Тези доповідей, 346.
- Бланар О. Л. Спадковість та структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю // Сімейна медицина. – 2009. - № 2. – С. 79-85.
- Гефтер, Ю.О. Стан міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанту генотипу рецепторів ангіотензину II 1-го типу та наявності судинних ускладнень // Галицький вісник. – 2006. - № 1 (13). – С. 20-24.
- Драпкина, О. М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная недостаточность. - №12 (6). С. 364–372.
- Коваленко В.М., Камінський О.Г. Академік М.Д.Стражеско і розвиток вітчизняної кардіології та ревматології. - 2001: Київ. МОПІОН.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. 2009, Аналітично-статистичний посібник. Київ. Медінформ.
- Коваленко В.Н., Талаева Т.В. Сердечно-сосудистые заболевания и ренин-ангиотензиновая система.- 2013, Київ. Морион.
- Корнацький В.М., Дорогой А.П., Манойленко Т.С. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращання здоров'я в сучасних умовах. – 2012, Київ.
- Лозинський, С.Е. Роль поліморфізму А1166С гена рецепторів до ангіотензину-II першого типу (АТ1R) у виникненні артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка у мешканців Поділля // Общяя медицина. – 2012. -№ 5. – С. 87-101.

10. Сакович О. О. Успадкування поліморфних генотипів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області // Запорозький медичний журнал. – 2011. - №4(13). С. 44-47.
11. Старжинська, О.Л. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II 1-го типу // Biomedical and Biosocial Anthropology/ - 2005. - №4. – С. 171-177.
12. Старжинська О.Л. (2013). Поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в кардіології. // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. - № 20. – С. 204-207.
13. Токарь, А.В., Ена Л.М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. 1989, Киев. Здоровье.
14. Целуйко, В.Й. Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність // Український кардіологічний журнал. – 2014. - № 3. -С. 77-81.
15. Чистяков Д.А. Поліморфізм гена судинного рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания // Терапевтический архив. – 2000. - № 4. – С. 27-30.
16. De Boer R.A. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression // Eur J Heart Fail. -2009. - №11, 811-817.
17. De Filippi, C.R. Galectin-3 in heart failure – linking fibrosis, remodeling, and progression. US // Cardiology. – 2010. - Vol.7. – P. 67-70.
18. Edelmann, F. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF // European Journal of Heart Failure. – 2015. – Vol.17. – P. 214-223.
19. Feng, X. A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2012. - Vol.23. – P. 1-9.
20. Milting, H. (2008). Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices // J Heart Lung Transplant. – 2008. - Vol.27. – P. 589–596.
21. Poirier, O. (1998). New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde // J. Hypertens. -1998. – Vol.10. – P.- 1443-1447.
22. Roig E.(2000). Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. // Eur Heart J. – 2000 – Vol.21(1). – P. 53-57.
23. Suarez, G. Heart failure and galectin 3. // Annals of Translational Medicine. – 2014. –Vol. 2 (9). – P. 86-92.
24. Takami, S. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. // Am. J. Hypertension. -1998. – Vol. 11. – P. 316-321.
25. Tiret L.,Blanc H., Ruidavets J.B. et al. Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: PEGASE study. Project d'Etude des Genes de l'Hypertension Arterielle Severe a Moderee Essentielle // J Hypertens.-1998.- Vol.16. – P. 37-44.
26. E.Wilson Grandin. Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22. // Clinical Chemistry. – 2012. – Vol. 58(1). – P. 267-273.
27. Yancy C.W. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // J. Am. Coll. Cardiol, 2013. – Vol.62(16). – P. 147-239.

Матеріал надійшов до редакції 22.02.2018