



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66443** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/50 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РАДІОІНДУКОВАНОГО ІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО ФІБРОЗУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ВІДНОСНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІНСУЛІНУ**

1

2

(21) u201104514

(22) 13.04.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) КОВАЛЕНКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ,  
МУРАВЬОВА ІРИНА МИКОЛАЇВНА, ЧИКАЛОВА  
ІРИНА ГРИГОРІВНА, САМОЙЛОВ ОЛЕКСАНДР  
ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ПРОНІН ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИ-  
МИРОВИЧ(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАМН УКРАЇНИ"(57) Спосіб діагностики інтерстиціального фіброзу  
міокарда у хворих з відносною недостатністю інсу-  
ліну, що включає ехокардіографічне дослідження з  
визначенням типу структурно-геометричного ре-  
моделювання міокарда та діагностуванням радіоі-

ндукованого інтерстиціального фіброзу міокарда, коли показник індексу маси міокарда лівого шлуночка та відносна товщина стінки лівого шлуночка перевищує норму, який **відрізняється** тим, що додатково вимірюють концентрації інтактного амінотермінального пропептиду проколагену I типу (PINP) та карбокситермінального телопептиду колагену I типу (ICTP) в сироватці крові з наступним розрахуванням об'ємної фракції інтерстиціального колагену та враховують відносну недостатність інсуліну, радіоіндукований інтерстиціальний фіброз міокарда у хворих з відносною недостатністю інсуліну діагностують, коли відбувається підвищення вище норми показників синтезу та деградації колагену I типу на тлі концентричної перебудови міокарда лівого шлуночка.

Корисна модель належить до медицини, зокрема радіобіології та ендокринології, і може бути використана в діагностиці інтерстиціального фіброзу міокарда (ІФМ) при цукровому діабеті в осіб, що зазнали дії іонізуючого випромінювання (ІВ).

В своїй більшості популяційні дослідження та аналіз структурно-функціонального стану міокарда залучали лише пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ізольованим ожирінням при виключенні пацієнтів з цукровим діабетом [1-3] та зовсім не торкались вивчення радіаційного впливу. Проте низкою досліджень доведено підвищення розвитку гіпертрофічних процесів міокарда у осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС [4-6], що потребує вивчення їх патогенетичного механізму. З іншого боку, це свідчить про обмежений набір факторів, котрі мають потенційне значення в регуляції процесів гіпертрофії міокарда. Практично дослідження були обмежені аналізом демографічних детермінант гіпертрофії міокарда та рівнем гемодинамічного навантаження, що відповідало меті попередніх концепцій кластерів ризику кардіоваскулярних захворювань та подій, але безумовно звужувало спектр досліджуваних параметрів та можливості багатфакторного аналізу.

Сьогодні визначено, що не тільки рівень артеріального тиску та маса тіла, а також активація синтезу і секреції різних гормонів сприяють формуванню гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), при цьому дані фактори мають синергічний ефект щодо посилення процесів ремоделювання серця [7-9]. Серед гуморальних чинників, що стимулюють ріст кардіоміоцитів та міокардіальних фібробластів, найбільше значення надається симпатичній нервовій системі, ренінангіотензиновій системі, а також інсуліну та інсуліноподібним факторам росту [10-12].

Особливо необхідно підкреслити, що всяка ГЛШ завжди пов'язана з гіпертрофією кардіоміоцитів, але не в кожному випадку супроводжується зростанням інтерстиціального компоненту. Так, якщо при патологічних станах, обумовлених об'ємним перевантаженням серця (хронічна анемія, тиреотоксикоз), гіпертрофія кардіоміоцитів не супроводжується збільшенням фібробластів і концентрація колагену залишається в межах норми, то при інших артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті гіпертрофія кардіоміоцитів поєднується з реактивним фіброзом та підвищенням концентрації колагену. Отже, гіпертрофічне ремоделювання може бути як гомогенним, так й гетерогенним в

(19) **UA** (11) **66443** (13) **U**

залежності від того, супроводжується міоцитарна гіпертрофія пропорційним чи диспропорційним ростом неміоцитарного компоненту, відповідно [13].

Будь-які структурні зміни інтерстиціального матриксу означають по суті порушення стійкого балансу між швидкостями синтезу білків та їх розпадом. Розвитку міокардіального фіброзу - збільшенню білків позаклітинного простору, головним чином колагену I та III типів, а також фібронектину - неодмінно передують часткова деструкція колагенової сітки. Неінвазивне визначення обміну міокардіального колагену за допомогою серологічних маркерів виявило придатність методу стосовно моніторингу відновлення серцевої тканини та ступеня фіброзу [14-16].

Таким чином, всебічне вивчення механізмів формування різних структурно-геометричних типів ремоделювання міокарда має особливу цінність щодо розробки ефективних засобів попередження ускладнень та поліпшення якості життя пацієнтів з цукровим діабетом, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС та інших радіаційних інцидентів.

Відомо спосіб діагностики ІФМ у хворих на гіпертонічну хворобу, який включає оцінку структурно-функціонального стану лівого шлуночка за допомогою ехокардіографії відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та визначення плазмової концентрації одного із специфічних ферментів обміну колагену I типу - латентної форми матриксної металопротеїнази-1 (проММП-1) [14]. На основі отриманих результатів, було встановлено, що рівень проММП-1 відображає ступінь ремоделювання екстрацелюлярного матриксу міокарда.

Зазначений спосіб є найбільш близьким по технічній суті, тому він був обраний як прототип. Проте вказаний спосіб не враховує модифікуючої ролі радіаційного чинника та впливу гуморальних факторів, а саме відносної недостатності інсуліну.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу діагностики ІФМ при цукровому діабеті з урахуванням його радіоіндукованого генезу.

Технічною задачею є створення способу визначення радіоіндукованого ІФМ в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після опромінення при цукровому діабеті, який враховує можливість визначення ролі обміну колагену інтерстиціального простору міокарда.

Об'єкт дослідження - найбільш критичні за дією ІВ групи постраждалих внаслідок аварії на ЧА-

ЕС - особи, котрі перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) різного ступеня тяжкості з дозами опромінення понад 1,0 Гр (n=50), та УЛНА на ЧАЕС 1986 р. з дозами опромінення 0,3-0,9 Зв (n=50); особи, що не зазнали радіаційного впливу, з аналогічною соматичною патологією (n=37) - нозологічний контроль.

Технічна задача вирішується за рахунок того, що для визначення обміну колагену інтерстиціального простору міокарда проводиться визначення концентрації сироваткових біомаркерів екстрацелюлярного матриксу: амінотермінального пропептиду проколагену I типу (PINP) та карбокситермінального телопептиду колагену I типу (ICTP). Методом радіоімуннологічного аналізу в сироватці венозної крові визначався інтактний амінотермінальний пропептид проколагену I типу (PINP, мкг/л) та карбокситермінальний телопептид колагену I типу (ICTP, мкг/л). Для кількісного визначення PINP "in vitro" використовували стандартний набір реактивів "UniQ PINP RIA kit" з референтними інтервалами 22-87 мкг/л для чоловіків у віці 22-65 років, а для визначення ICTP - набір реактивів "UniQ ICTP RIA kit" (фірми "Orion Diagnostica", Фінляндія) з нормативами для чоловіків у віці 19-72 роки в межах 2,1-5,0 мкг/л.

Згідно з критеріями Європейського товариства гіпертензії (2001 р.), ГЛШ діагностували при значенні індексу маси міокарда (ІММЛШ), яке перебільшувало 125 г/м<sup>2</sup> або 51 г/м<sup>2,7</sup> незалежно від статі пацієнтів. Визначення типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ проводилося за класифікацією, що була запропонована А. Ganau та R. Devereux (1992 р.). Вона базується на визначенні величини ІММЛШ та відносної товщини його стінок (ВТСЛШ). Згідно з цією класифікацією виділяють 4 основні геометричні моделі ЛШ: нормальна геометрія ЛШ (ІММЛШ < 125 г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ < 0,45); концентричне ремоделювання ЛШ (ІММЛШ < 125 г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ > 0,45); концентрична гіпертрофія ЛШ (ІММЛШ > 125 г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ > 0,45); ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ІММЛШ > 125 г/м<sup>2</sup>, ВТСЛШ < 0,45).

Об'ємну фракцію інтерстиціального колагену (ОФІК) обчислювали за формулою J. Shirani (1992 р.), яка була ним введена на основі зіставлення змін на ЕКГ та ЕхоКГ з даними прижиттєвої ендоміокардіальної біопсії у хворих з кардіальною патологією. У 12 стандартних відведеннях ЕКГ вимірювали та підсумовували загальну амплітуду усіх зубців комплексів QRS (вольтаж QRS).

$$\text{ОФІК(\%)} = (1 - 1,3 \times \frac{\text{загальний вольтаж QRS (мм)} \times \text{зріст (м)}}{\text{ІММЛШ}}) \times 100$$

де: 1,3 - коефіцієнт перерахунку для справжньої ІММЛШ.

Позитивний ефект полягає в тому, що визначені кількісні критерії рівнів PINP та ICTP для діагностики ІФМ при відносній недостатності інсуліну в осіб, що зазнали дії ІВ.

Вплив ІВ на процеси обміну колагену I типу підтверджується наявністю тісного кореляційного зв'язку між дозою зовнішнього опромінення і рів-

нем карбокси-термінального телопептиду колагену I типу у діапазоні доз від 1,0 до 7,1 Зв. В УЛНА на ЧАЕС, які перенесли ГПХ, при проведенні кореляційно-регресійного аналізу виявлено помірний прямий зв'язок між дозою та PINP (r=0,338; p=0,041), ICTP (r=0,689; p=0,0001) при цукровому діабеті (рис. 1-2).

Достовірність кількісних критеріїв обумовлена тим, що рівень PINP в когорті УЛНА на ЧАЕС, які

перенесли ГПХ, прямо пов'язаний з ВТСЛШ ( $r=0,44$ ;  $p=0,016$ ), ВТЗСЛШ ( $r=0,45$ ;  $p=0,015$ ) та ВТМШП ( $r=0,44$ ;  $p=0,018$ ); у неопромінених осіб рівень ІСТР зворотно пов'язаний з ТМШП ( $r=-0,44$ ;  $p=0,033$ ) та ВТМШП ( $r=-0,41$ ;  $p=0,049$ ). В УЛНА на ЧАЕС, які перенесли ГПХ, підвищення колагеноутворення призводить до порушення конфігурації ЛШ за рахунок потовщення стінок, а у неопромінених осіб гіпертрофічні процеси пов'язані з пригніченням процесів деградації колагену I типу.

В УЛНА на ЧАЕС, які перенесли ГПХ, підвищення деградації колагену супроводжується відносною недостатністю інсуліну (рис. 3). В УЛНА на ЧАЕС з концентричною гіпертрофією підвищення деградації колагену відбувається у відповідь на надмірне його накопичення в екстрацелюлярному просторі на тлі відносної недостатності інсуліну (рис. 4).

Для оцінки залежності результативної ознаки (відгуку) від декількох предикторів (факторів) нами було застосовано множинний регресійний аналіз. Залежною змінною обрано розрахунковий показник об'ємної фракції інтерстиціального колагену, а незалежними - ехокардіографічні показники, які були визначені на основі попереднього кореляційного аналізу, С-пептид, біомаркери синтезу та деградації колагену, доза опромінення. Таким чином, побудована регресійна модель свідчить про наявність сильної залежності між відгуком та предикторами ( $R^2=0,87$ ), в якій незалежний внесок у прогнозування інтерстиціального фіброзу виявила величина ВТМШП ( $\beta=0,39$ ,  $p=0,0005$ ), С-пептид ( $\beta=1,24$ ,  $p=0,000003$ ), PINP ( $\beta=0,23$ ,  $p=0,015$ ), ІСТР ( $\beta=0,27$ ,  $p=0,016$ ), доза опромінення ( $\beta=0,26$ ,  $p=0,011$ ), що доводить внесок змін синтезу та деградації колагену I типу на фібропластичні процеси міокарда при відносній недостатності інсуліну за умов дії ІВ.

Технічний результат від провадження корисної моделі полягає в підвищенні ефективності оцінки значення ІФМ в ремодельованні серцевого м'яза при порушеннях обміну колагену I типу. Запропонований спосіб здійснюється наступним чином. У осіб, що в радіаційних інцидентах (аваріях) постраждали внаслідок впливу ІВ, і в яких через певний час розвинулась відносна недостатність інсуліну, встановлена за рівнем С-пептиду, проводять ЕКГ, ехокардіографічне дослідження з розрахунками параметрів структурно-геометричного ремодельовання міокарда, об'ємної фракції інтерстиціального колагену на тлі кількісного дослідження в сироватці крові концентрації термінальних білкових фрагментів колагену I типу. Після забору венозної крові та центрифугування в сироватці крові методом радіоімунологічного аналізу визначають концентрації PINP та ІСТР. Якщо концентрація PINP підвищена (більше 87 мкг/л) та може супроводжуватися підвищенням ІСТР (більше 5,0 мкг/л), то це прямо вказує на накопичення колагену в інтерстиціальному просторі міокарда шляхом збільшення його метаболізму в залежності від поглинутої дози зовнішнього опромінення на тлі концентричної гіпертрофії міокарда та відносній недостатності інсуліну. При підстановці даного значення в рівняння регресії, яке було одержано в

результаті кореляційного аналізу, були отримані відповідні значення PINP при концентричній перебудові міокарда.  $ВТСЛШ=0,4058+0,0014 \times PINP$ .  $PINP=47,158+4,6035 \times \text{доза опромінення}$ .  $ВТСЛШ=0,3928+0,00589 \times \text{ОФК}$ .

Спосіб пояснюється наступними прикладами:

Приклад 1. Хворий В., 50 років, історія хвороби №128. Об'єктивний статус: зріст 175 см, вага 78 кг, окіл талії 99 см, індекс маси тіла 25,47 кг/м<sup>2</sup>. Загальний стан хворого відносно задовільний. Шкіра блідо-рожевого кольору. Над поверхнею легенів вислуховується везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону на ЧСС 69 удари за хвилину (за даними ЕКГ). АТ 140/90 мм рт. ст. Периферичних набряків не відмічається. Встановлений діагноз: Гостра променева хвороба I ст. (1986 р.), період віддалених наслідків: пострадіаційна енцефалопатія II-III ст. з хронічною недостатністю мозкового кровообігу в вертебро-базиллярному басейні, залишковими явищами ГПМК (1995 р.) з лівобічною пірамідною недостатністю, стато-координаторними порушеннями, церебрастенічним синдромом. Ранній церебральний атеросклероз. Ішемічна хвороба серця: атеросклероз аорти. Кардіосклероз. СН 0 ст. Цукровий діабет, II тип. На електрокардіограмі ознаки гіпертрофії міжшлуночкової перетинки. За даними ехокардіографічного дослідження були визначені та розраховані наступні кардіогемодинамічні показники лівого шлуночка: ВТСЛШ 0,49. ІММЛШ 138,89 г/м<sup>2</sup>; 59,28 г/м<sup>2,7</sup>. Ехо-КГ заключення: аортальний, мітральний клапани ущільнені; ущільнення стінки висхідної аорти та аортального кільця. Помірно виражена концентрична гіпертрофія стінок лівого шлуночка, міжшлуночкової перетинки з ділянками дрібновогнищового фіброзу. ОФК 15,31 %. PINP 98,39 мкг/л та ІСТР 5,96 мкг/л. С-пептид 3,99 нг/мл. На підставі отриманих даних було діагностовано концентричну гіпертрофію лівого шлуночка, інтерстиціальний фіброз. При виписці із стаціонару пацієнту надані рекомендації щодо тактики лікування, а саме, постійний прийом антигіпертензивних препаратів (інгібіторів АПФ).

Приклад 2. Хворий Ц., 68 років, історія хвороби №1354, учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Об'єктивний статус: зріст 180 см, вага 83 кг, окіл талії 90 см, індекс маси тіла 25,62 кг/м<sup>2</sup>. Загальний стан хворого не задовільний. Шкіра блідо-рожевого кольору. Над поверхнею легенів вислуховується везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону на ЧСС 80 удари за хвилину (за даними ЕКГ). АТ 140/90 мм рт. ст. Периферичних набряків не відмічається. Встановлений діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, тяжка форма, стадія декомпенсації. Ішемічна хвороба серця: стенокардія напруги, ФК III. Постінфарктний (1986 р.) і атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти, коронарних артерій.

СН-IIA ст. Гіпертонічна хвороба II ст. Церебральний атеросклероз. Дисциркуляторна енцефалопатія 2 ст. з хронічною недостатністю мозкового кровообігу в вертебро-базиллярному басейні, вестibuлоатактичними порушеннями. Діабетична полінейроангіопатія нижніх кінцівок. На електрокардіограмі даних за гіпертрофію лівого шлуночка

немає. За даними ехокардіографічного дослідження були визначені та розраховані наступні кардіогемодинамічні показники лівого шлуночка: ВТСЛШ 0,56. ІММЛШ 122,53 г/м<sup>2</sup>; 50,8 г/м<sup>2,7</sup>. Ехо-КГ заключення: аортальний та мітральний клапани фіброзовані; ущільнення стінки висхідної аорти та аортального кільця. Камери серця не розширені. Помірно виражена концентрична гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція І ст. ОФК 10,49 %. PINP 88,53 мкг/л та ICTP 5,65 мкг/л. С-пептид 0,13 нг/мл. На підставі отриманих даних було діагностовано концентричне ремоделювання лівого шлуночка. На підставі отриманих даних було діагностовано концентричну гіпертрофію лівого шлуночка, інтерстиціальний фіброз. При виписці із стаціонару пацієнту надані рекомендації щодо тактики лікування, а саме, постійний прийом антигіпертензивних препаратів (інгібіторів АПФ), інсулінотерапія постійно.

Приклад 3. Хворий Я., 60 років, історія хвороби №1235, учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. Об'єктивний статус: зріст 173 см, вага 112 кг, окіл талії 102 см, індекс маси тіла 37,42 кг/м<sup>2</sup>. Загальний стан хворого відносно задовільний. Шкіра блідо-рожевого кольору. Над поверхнею легенів вислуховується везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент ІІ тону на. ЧСС 65 удари за хвилину (за даними ЕКГ). АТ 130/70 мм рт. ст. Периферичних набряків не відмічається. Встановлений діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, тяжка форма, стадія медикаментозної субкомпенсації. Церебральний атеросклероз. Дисциркуляторна енцефалопатія 2 ст. з хронічною недостатністю мозкового кровообігу в вертебробазиллярному басейні, наслідками ГПМК (2002 р.) у вигляді правобічної пірамідної недостатності, вестибuloатактичних порушень.

Остеохондроз хребта з нейродистрофічними проявами, правобічним плече-лопатковим периартритом. На електрокардіограмі даних за гіпертрофію лівого шлуночка немає. За даними ехокардіографічного дослідження були визначені та розраховані наступні кардіогемодинамічні показники лівого шлуночка: ВТСЛШ 0,46. ІММЛШ 123,42 г/м<sup>2</sup>; 54,28 г/м<sup>2,7</sup>. Ехо-КГ заключення: клапани серця не змінені, камери не розширені; гіпертрофії стінок лівого шлуночка не виявлено. ОФК 10,12 %. PINP 32,74 мкг/л та ICTP 2,06 мкг/л. С-пептид 0,8 нг/мл. На підставі отриманих даних було діагностовано концентричне ремоделювання лівого шлуночка. На підставі отриманих даних було діагностовано концентричну перебудову лівого шлуночка. При виписці із стаціонару пацієнту надані рекомендації щодо тактики лікування, а саме, інсулінотерапія.

Запропоновано практичні рекомендації по обстеженню УЛНА на ЧАЕС з цукровим діабетом з включенням до комплексу досліджень визначення біомаркерів синтезу та деградації колагену І типу, показника об'ємної фракції інтерстиціального колагену, що дозволить одержати додаткову інформацію про спрямованість метаболічних процесів в екстрацелюлярному матриці міокарда з метою вдосконалення діагностики та підвищення надійності прогнозування перебігу серцево-судинних

захворювань. Даний спосіб неінвазивний, може бути рекомендований щодо визначення тактики лікування. Добре зарекомендував себе у клінічній практиці.

Джерела інформації:

1. Impact of obesity on left ventricular mass and function in subjects with chronic volume overload / P. Ballo, A. Motto, S. Mondillo [et al.] // *Obesity*. - 2007. - Vol. 15, № 8. - P. 2019-2026.

2. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass / E. Avelar, T. V. Cloward, J. M. Walker [et al.] // *Hypertension*. - 2007. - Vol. 49, № 1. - P. 34-39.

3. Impact of metabolic syndrome on left ventricular mass in overweight and obese hypertensive subjects / G. Mule, E. Nardi, S. Cottone [et al.] // *Int. J. Cardiol.* - 2007. - Vol. 121, № 3. - P. 267-275.

4. Хомазюк І.М. Особливості і чинники, що приводять до розвитку гіпертрофії лівого шлуночка в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи при гіпертонічній хворобі / І.М. Хомазюк; Н.В. Курсіна // *Кровообіг та гемостаз*. - 2007. - № 4. - С. 36-40.

5. Cardiovascular system / I.N. Khomazjuk, A.S. Kovalyov, S.V. Chebanjuk, E. M. Nastina, L.I. Goncharenko // *Health effects of Chornobyl accident: Monograph in 4 parts* / Ed. A. Vozianov, V. Bebeskko, D. Bazyka. - Kyiv: DIA, 2003. - P. 219-224.

6. Хомазюк І.М. Структурно-геометричне ремоделювання серця в залежності від змін добового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу / І.М. Хомазюк, Ж.М. Златогорська // *Кровообіг та гемостаз*. - 2005. - № 2. - С. 45-51.

7. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population / Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. [et al.] // *J. Hypertens.* - 2008. - Vol. 26, № 8. - P. 1602-1611.

8. Shirwany A. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease / A. Shirwany, K. T. Weber // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 48, № 1. - P. 97-98.

9. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao [et al.] // *Hypertension*. - 2007. - Vol. 49, № 1. - P. 40-47.

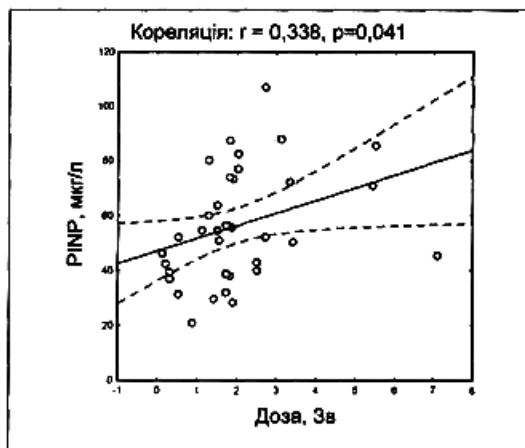
10. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome / G. Grassi, R. Dell'Oro, F. Quarti-Trevano [et al.] // *Diabetologia*. - 2005. - Vol. 48. - P. 1359-1365.

11. Devereux R. B., Roman M. J. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In Laragh J.H., Brenner B.M. editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd edition. - New York: Raven Press. - 1995. - P. 409-431.

12. Galderisi M. Risk factor-induced cardiovascular remodeling and the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors / M. Galderisi, O. de Divitiis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2008. - Vol. 51, № 6. - P. 523-531.

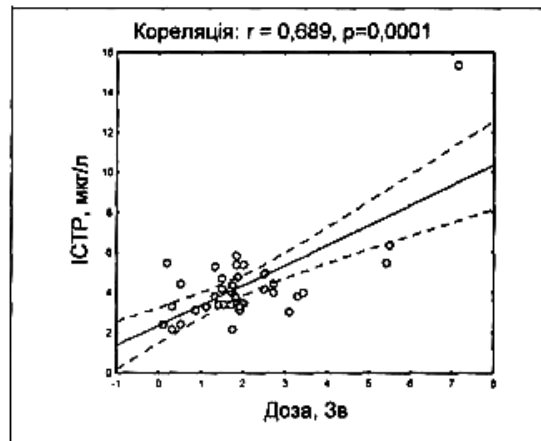
13. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и сос-

тояния углеводного обмена / А.О. Конради, А.В. Жукова, Т.А. Винник [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т. 8, № 1. - С. 37-46.



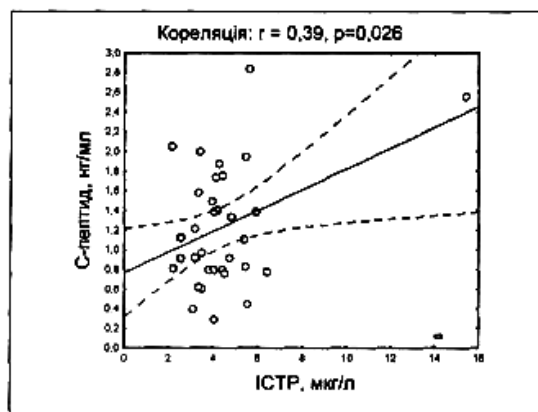
Залежність концентрації PINP від дози опромінення.

Рис.1



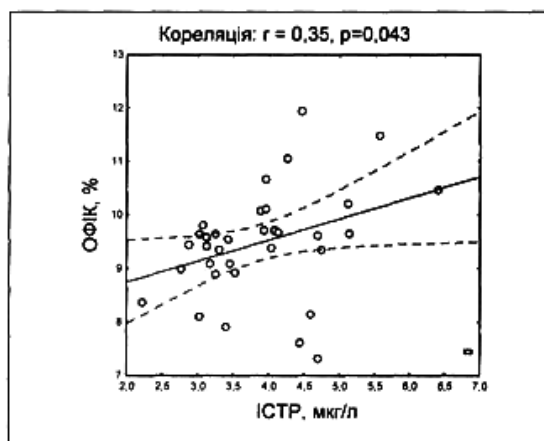
Залежність концентрації ІСТР від дози опромінення.

Рис. 2



Залежність концентрації С-пептиду від концентрації ІСТР

Рис. 3



Залежність ОФІК від концентрації ІСТР

Рис. 4