

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

ПАШКОВА ЮЛІЯ ПАВЛІВНА

УДК: 577.17:616.12-008.331.1-055.1

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ
ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ М - ТА С - НАТРІЙУРЕТИЧНИХ
ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ,
УСКЛАДНЕНОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.
КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Жебель Вадим Миколайович**,
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2, м. Вінниця

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Воронков Леонід Георгійович**,
Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, завідувач відділу серцевої недостатності, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Березін Олександр Євгенович**,
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішніх хвороб № 2, м. Запоріжжя

Захист відбудеться «28» лютого 2017 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2017 року.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) - є одним із найпоширеніших хронічних захворювань людини, що збільшує ймовірність розвитку інфаркту міокарда, мозкового інсульту, серцевої та ниркової недостатності. Згідно даних офіційної статистики в Україні станом на 2016 рік, найбільший внесок у поширеність та захворюваність хвороб системи кровообігу має ГХ – 55,80 % та 44,00 % відповідно [Коваленко В.М. та ін., 2016]. Враховуючи статеві особливості, показник смертності внаслідок ГХ, домінує серед чоловіків, у віковій категорії до 60 років, у порівнянні з показниками жіночої смертності [Гандзюк В.А., 2014; Філіпець О.О., Теленько Г.О., 2015].

Особливо небезпечними для життя являються ускладнення ГХ, одним із яких є хронічна серцева недостатність (ХСН). Ось чому успіх у своєчасній діагностиці, профілактиці та лікуванні ГХ та ХСН на її тлі, нерозривно пов'язаний із результатами вивчення механізмів їх виникнення та прогресування [Воронков Л.Г., 2014].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при ХСН залишається високою, у зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити серцево-судинний ризик хворих з ХСН на тлі ГХ і ефективність проведеного лікування [Березин А.Е., 2013].

Важлива роль у розвитку ГХ належить спадковій схильності [Милославський Д.К. и др., 2010]. Багаточисельні епідеміологічні дослідження показали, що рівень артеріального тиску (АТ) підлягає впливу як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища [Бочков Н.П. и др., 2011]. Одним із можливих шляхів реалізації генетичної програми регуляції АТ є поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Певний інтерес у цьому плані представляє ген рецептору ангіотензина II першого типу (АТ1-Р). Відомо близько 20 варіантів поліморфізму гена АТ1-Р, але найбільш клінічно значимим є поліморфізм, який полягає у заміні основи аденіну на цитозин в положенні 1166 (A1166C), який пов'язується із зростанням захворюваності на ГХ, ремоделюванням серця з формуванням дисфункції міокарда та серцевої недостатності (СН) у мешканців Подільського регіону України [Бланар О.Л., Жебель В.М., 2009; Сакович О.О. та ін., 2011].

Як відомо, одним із головних антагоністів активності РААС вважається система натрійуретичних пептидів (НУП) - група гормонів, які протидіють підвищенню судинного тонуусу і гіпертрофії судинної стінки, зростанню секреції альдостерону та реабсорбції натрію в нирках, що дає підстави вважати значення змін продукції кардіальних НУП у розвитку ГХ та її ускладнень, зокрема, ХСН [Bishu K. et al., 2012]. Однак, дані відносно спадкового впливу на концентрацію в плазмі крові НУП, як у пацієнтів без патології серцево-судинної системи (ССС) так і в присутності її, є певною мірою суперечливими.

Ген мозкового НУП входить у групу генів, що можуть впливати на регуляцію рівня АТ. Визначений найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) - заміна тиміна на цитозин у

381 положенні (T-381C), також відомий як single nucleotide polymorphism - (SNPrs 198389), однак дані про асоціацію поліморфізму гена МНП із розвитком ГХ і ХСН на її тлі на сьогодні є не чисельними, а в українській популяції він взагалі раніше не досліджувався [Nishikimi T. et al., 2011]. У клінічній практиці зміна плазмової концентрації МНП використовується, як маркер для виключення діагнозу СН [Ponikowski P. et al., 2016].

Клінічне значення змін плазмової концентрації натрійуретичного пептиду типу С (СНП) продовжує вивчатись. СНП належить до класу вазодилататорів, є антагоністом найбільш потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 та має значення не тільки в регуляції АТ, тонуусу судин а і роботі серця, а його роль як можливого маркера серцево-судинних подій продовжує активно вивчатись [Сакович О.О., Жебель В.М., 2011].

Окрім високотехнологічних методів, для оцінки спадкової інформації, продовжують застосовувати дерматогліфи, адже вони є визнаними прогностичними ознаками у людини. На формування ознак дерматогліфіки мають вплив фактори зовнішнього середовища до закінчення формування гребінцевої шкіри, а саме дев'ятнадцятого тижня розвитку людини. Окрім того, цінність інформації, яку несуть дерматогліфи зростає за рахунок того, що саме в цей період пренатального розвитку дитини формується нервова та ССС і зокрема мікроциркуляторне русло, адже вираженість гребінцевих малюнків тісно пов'язана із ними [Гусева І.С., Сорокіна Т.Т., 1998; Ковешников В.Г., Никитюк Б.А., 1992].

Не виключено, що дерматогліфи відбивають носійство поліморфних варіантів гена МНП, що дозволить передбачати активність мозкового і судинного НУП, як у осіб без серцево-судинних захворювань так і при наявності ГХ і ХСН. Останнє буде сприяти більш точній клінічній оцінці стану пацієнтів із вищезгаданою патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової наукової теми кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415).

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження: покращити прогнозування розвитку і діагностику хронічної серцевої недостатності у чоловіків з гіпертонічною хворобою, шляхом визначення носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (T-381C), рівнів плазмової концентрації М - та С - типів натрійуретичних пептидів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити асоціації частоти носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (T-381C) у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, які увійшли до групи контролю. Проаналізувати у них співвідношення частот поліморфних варіантів гена МНП та, відповідно, гена АТ1-Р (A1166C).

2. Встановити розповсюдженість поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (Т-381С), і їх співвідношення з поліморфними варіантами гена АТ1-Р (А1166С) у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і III стадії, що зумовлена хронічною серцевою недостатністю II А стадії. На основі отриманих даних з'ясувати можливість прогнозування серцевої недостатності.
3. Дослідити асоціації поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (Т-381С) та відповідних плазмових концентрацій МНП і СНП у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, представників контрольної групи та хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і III стадії, що зумовлена хронічною серцевою недостатністю II А стадії.
4. Визначити особливості прогностичних (поліморфні варіанти гена мозкового натрійуретичного пептиду (Т-381С) та констатуючих ознак (показники спектру ліпідів, стану системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки) у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, представників контрольної групи та хворих на гіпертонічну хворобу.
5. Дослідити дерматогліфічні малюнки у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України при носійстві поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (Т-381С).

Об'єкт дослідження: спадкові та вазоактивні чинники виникнення ГХ та розвитку ХСН.

Предмет дослідження: поліморфні варіанти гена МНП (Т-381С) і гена АТ1-Р (А1166С); концентрації М - та С – типів НУП; показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки; дерматогліфічні малюнки пальців рук у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України при відсутності серцево-судинної патології та при ГХ II стадії і при наявності ХСН II А стадії.

Методи дослідження: клінічне обстеження хворих, біохімічні, цитогенетичні - полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для встановлення поліморфного варіанта гена МНП (Т-381С) і гена АТ1-Р (А1166С), імунологічні - імуноферментний аналіз (ІФА) для визначення плазмових рівнів МНП і СНП, інструментальні – електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), вимірювання офісного АТ, велоергометрія, дерматогліфічне обстеження кистей рук, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше уточнено наукові дані відносно зв'язку носійства поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С) та захворюваності на ГХ і ХСН на її тлі у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України. Зокрема, встановлено, що носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП, асоціюється з достовірно високою ймовірністю розвитку ХСН II А стадії в загальній популяції захворівших на ГХ різних стадій осіб чоловічої статі, що проживають на території Подільського регіону України. Враховуючи відому роль поліморфізму гена АТ1-Р (А1166С) у розвитку ГХ, було досліджено співвідношення розподілу його поліморфних варіантів у носіїв поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С). Визначено, що у хворих з ГХ II та III стадій різні генотипи гена АТ1-Р на відміну від представників контрольної групи (особи, які не мали серцево-судинної

патології) практично однаково часто виявляються, як у носіїв генотипу T381T гена МНП, так і у носіїв алелі С (гетерозигот T381C та гомозигот C381C гена МНП).

Доповнено наукові дані про зміни концентрацій М - та С - типів НУП у чоловіків з ГХ II та III стадій при носійстві поліморфних варіантів гена МНП (T-381C). Вперше встановлено, що у чоловіків, які мешкають в Подільському регіоні України, як у представників контрольної групи дослідження так і тих, що хворіють на ГХ II стадії і ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії, плазмова концентрація МНП є вірогідно нижчою у гомозигот T381T гена МНП відповідно ($48,16 \pm 0,63$) пг/мл та ($156,00 \pm 6,99$) пг/мл, ніж у носіїв алелі С гена МНП відповідно ($93,49 \pm 0,94$) пг/мл та ($207,50 \pm 5,70$) пг/мл ($p < 0,0001$). Визначено також, що рівень М - пептиду у чоловіків з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії достовірно вищий, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії, як у носіїв генотипу T381T так і алелі С гена МНП. Як і рівень МНП, плазмова концентрація СНП у чоловіків з ГХ II і III стадій у носіїв генотипу T381T гена МНП відповідно ($4,53 \pm 0,07$) пмоль/мл та ($4,81 \pm 0,94$) пмоль/мл достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП відповідно ($5,74 \pm 0,78$) пмоль/мл та ($6,02 \pm 0,67$) пмоль/мл ($p < 0,0001$), однак не відрізняється у хворих з ГХ різних стадій.

З'ясовано також, що носійство генотипу T381T гена МНП у хворих з ознаками ХСН II А стадії асоціюється з вищими рівнями САТ і ДАТ як при фракції викиду (ФВ) $> 50\%$ так і ФВ $< 50\%$, тяжчими ураженнями лівого шлуночка (ЛШ) у вигляді вираженої ексцентричної гіпертрофії, розвитком діастолічної дисфункції по псевдонормальному та рестриктивному типам, зниженням ФВ ЛШ.

Успадкування генотипу T381T гена МНП у чоловіків 40-60 років, хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України асоціюється з більшою частотою поширеності ульнарної петлі на третьому пальці лівої кисті, ніж у носіїв алелі С гена МНП.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовані можливість і доцільність визначення поліморфізму гена МНП (T-381C), оскільки носійство генотипу T381T асоціюється з високою ймовірністю розвитку ХСН у хворих з ГХ.

Розроблено та запропоновано нові рекомендації для скринінгового обстеження великих контингентів хворих з ГХ для виявлення структурно-функціональних змін у міокарді при наявності обмежень у проведенні Ехо-КГ враховуючи можливість генетичного впливу на плазмову концентрацію мозкового НУП – застосовувати розраховані порогові рівні МНП для тих пацієнтів, що отримують базисну терапію при ГХ.

Впровадження результатів дослідження в практику. Отримані результати впроваджені в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України, кардіологічного відділення-кардіологічної клініки Військово-медичного центру Центрального регіону Військово-повітряних сил України (м. Вінниця), консультативно-діагностичної поліклініки, терапевтичного та кардіологічного

відділень Обласної клінічної лікарні імені О.Ф. Гербачевського Житомирської обласної ради. Результати роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, кафедрі внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, проведено огляд літератури за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого окреслено напрямок наукового дослідження, обрано обсяг дослідження. Особисто проведено клінічне обстеження хворих із використанням загальноклінічних та інструментальних методик. Автором особисто сформовано базу даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані результати, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету» (Харків, 11 вересня 2014); на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 15-16 квітня 2015); на XIII Міжнародній науковій конференції молодих вчених «Перший крок в науку 2016» (Вінниця, 7-8 квітня 2016); на Euro Prevent Meeting 2016 (Sophia Antipolis, France 14-15 June 2016); основні положення дисертації доповідалися та представлялись на 26th Scientific Meeting of the ISH, HYPERTENSION SEOUL (Сеул, Корея 24-29 вересня 2016); на XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016).

Апробацію результатів дисертації було проведено на міжкафедральному засіданні кафедр внутрішньої медицини медичного факультету № 2, внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, внутрішньої та сімейної медицини, пропедевтики внутрішньої медицини, анатомії людини та науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 3 від 18.10.2016 року).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях України – з них 1 одноосібна, 4 статті у виданнях, що включені до наукометричних баз, 1 в іноземному науковому виданні; 6 тез у матеріалах наукових конференцій; 2 патенти України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 184 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 206 найменувань (92 кирилицею, 114 латиницею). Робота ілюстрована 11 рисунками та 41 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 191 чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України. З них 79 чоловіків без серцево-судинної патології, середній вік яких становив $(49,01 \pm 0,73)$ років, склали групу контролю та 112 чоловіків з ГХ: 62 пацієнта з ГХ II стадії, 2-3 ступенів, середній вік $(49,19 \pm 0,66)$ років - перша основна група та 50 хворих з ГХ III стадії з клінічними ознаками ХСН II А стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х. Василенка, середній вік $(50,14 \pm 0,99)$ років яких не відрізнявся від віку чоловіків з ГХ II стадії і осіб групи контролю – друга основна група. Пацієнти із ознаками ХСН II А стадії знаходились в межах II - III функціонального класу (ФК) за NYHA. Усі пацієнти обстежувались у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері радіаційного захисту населення МОЗ України, Військово-медичному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України (м. Вінниця) а також спостерігалися амбулаторно у період з грудня 2013 року по червень 2015 року.

До групи контролю були включені чоловіки, результати об'єктивного та загально-клінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку ССС, а саме ГХ, та на момент огляду дані пацієнти не висловлювали відповідних скарг. У дослідження не було включено осіб із симптоматичною артеріальною гіпертензією (АГ), наявністю заздалегідь відомих ендокринологічних, аутоімунних, гематологічних, паранеопластичних захворювань, порушенням функції печінки та нирок, хронічного обструктивного захворювання легень.

Обов'язковими критеріями включення в дослідження були відсутність в анамнезі та за даними медичної документації даних про перенесені такі ускладнення ГХ, як інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів та анамнестичних вказівок на ішемічну хворобу серця, розвиток якої передував виникненню ГХ.

Діагноз ГХ і ХСН встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження (Наказ МОЗ України від 24.05.2012 року № 384; Наказ МОЗ України від 03.07.2006 року № 436) та рекомендацій Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2012) та рекомендацій з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2016).

Обстеженим пацієнтам з ГХ, діагноз супутньої ішемічної хвороби серця виключали після оцінки пре-тестової імовірності захворювання на базі простих клінічних показників – скарг, даних анамнезу захворювання, детального аналізу даних амбулаторних карт пацієнтів, результатів ЕКГ у спокої та Ехо-КГ в спокої, навантажувального тесту «ВОЗ» на велоергометрі «VKK-12» (Україна).

Усім хворим призначали базисну терапію у відповідності з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2014) щодо профілактики та лікування АГ, уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при АГ, затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384 та клінічних рекомендацій з АГ Європейського товариства гіпертензії та Європейського

товариства кардіологів 2013 року. Усі пацієнти отримували однакову стандартну терапію. Дослідження проводили при стабілізації стану пацієнтів.

Визначення алелей поліморфної ділянки гена МНП і гена АТ1-Р проводили за допомогою ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Росія) із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові (НПФ «ЛиТех», Росія) спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фарматогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава). Для визначення плазмових рівнів МНП, СНП шляхом ІФА на імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) використовували стандартний набір фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США) для МНП, реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина) для СНП.

Для оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували Ехо-КГ на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA» (Україна). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention. Помірну гіпертрофію лівого шлуночку (ГЛШ) встановлювали при значенні індексу ММЛШ (іММЛШ) до 170 г/м^2 , виражену ГЛШ – вище 170 г/м^2 [Купчинська О.Г. та ін., 2002]. За допомогою показників відносної товщини стінок (ВТС) міокарда ЛШ та іММЛШ оцінювали геометричну модель ЛШ [Chairperson G.M. et al., 2013]. Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою імпульсної доплер - Ехо-КГ. Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювався за показником ФВ ЛШ. Вимірювання офісного АТ здійснювали відповідно до (Наказу МОЗ України від 24.05.2012 року № 384) із використанням тонометра фірми Rossmax GB 102 (Швейцарія).

Усім пацієнтам, які увійшли в дослідження проводили дерматогліфічне обстеження пальців обох кистей за допомогою сучасного прокатного сканера Futronic FS50 (Корея). Розшифровку дерматогліфічних малюнків проводили за методикою Гладкової Т.Д. [Гладкова Т.Д., 1964].

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10. При визначенні межового рівня МНП в плазмі крові використовували формулу, запропоновану Антомоновим М.Ю. у співавторстві з Жебелем В.М. та ін. [Антомонов М.Ю., 2004; Жебель В.М. та ін., 2012]. Відповідність розподілу частот генотипів рівновазі Харді-Вайнберга у досліджуваних популяціях та відношення шансів (ВШ) перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль" (http://gen-expert.ru/calculator_or.php).

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл частот поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С) серед чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Встановлено, що серед чоловіків групи контролю і хворих з ГХ різних стадій переважно зустрічається генотип Т381С і алель С, ніж генотипи Т381Т та С381С і алель Т гена МНП (рис. 1).

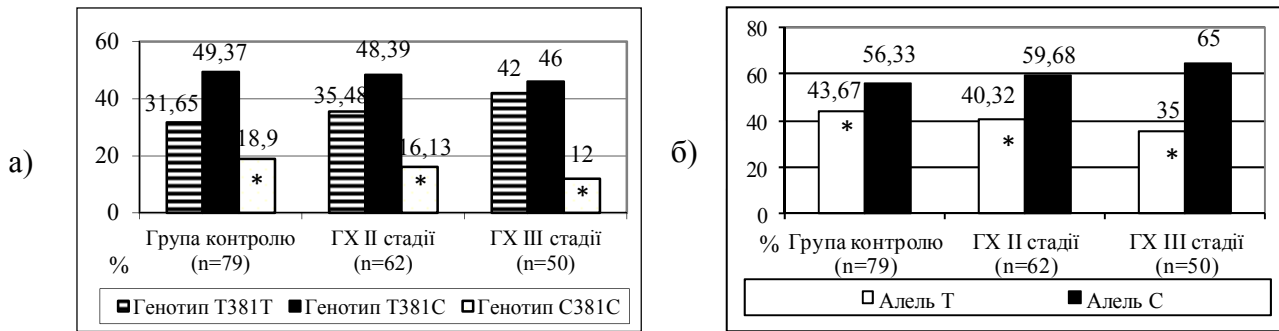


Рис. 1 Розподіл частот генотипів (а) та алелей (б) гена МНП (Т-381С) серед чоловіків, 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, (%)

Примітка: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом Т381С/алелю С гена МНП в межах групи.

В ході статистичного аналізу в зв'язку з відносною малою чисельністю носіїв генотипу С381С - було об'єднано гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП в спільну групу – носіїв алелі С.

Враховуючи можливу асоціацію поліморфізму гена МНП та активності РААС, фізіологічним антагоністом якої є цей пептид, аналіз співвідношення між частотою розповсюдження поліморфних варіантів генів МНП та АТ1-Р показав, що серед 25 чоловіків гомозигот Т381Т гена МНП групи контролю в 60,00 % ($n=15$) визначений генотип АА гена АТ1-Р та 40,00 % ($n=10$) осіб є носіями алелі С гена АТ1-Р ($p \leq 0,05$); серед 54 чоловіків носіїв алелі С гена МНП – 62,96 % ($n=34$) є носіями генотипу АА гена АТ1-Р і 37,04 % ($n=20$) носіями алелі С гена АТ1-Р ($p < 0,05$). Серед 22 чоловіків з ГХ II стадії, які є носіями генотипу Т281Т гена МНП в однаковій кількості осіб визначений генотип АА - 50,00 % ($n=11$) та 50,00 % ($n=11$) осіб - носії алелі С гена АТ1-Р; серед 40 пацієнтів, носіїв алелі С гена МНП – 55,00 % ($n=22$) осіб є носіями генотипу АА гена АТ1-Р та 45,00 % ($n=18$) – носії алелі С гена АТ1-Р ($p > 0,05$). У чоловіків з ГХ III стадії у 21 носія генотипу Т281Т гена МНП в 57,14 % ($n=12$) визначений генотип АА та 42,86 % ($n=9$) - є носіями алелі С гена АТ1-Р. Серед 29 носіїв алелі С гена МНП – 48,28 % ($n=14$) є носіями генотипу АА гена АТ1-Р та 51,72 % ($n=15$) – носіями алелі С гена АТ1-Р ($p > 0,05$).

Аналіз розподілу частот поліморфних варіантів гена МНП у чоловіків з ознаками ХСН II А стадії встановив, що серед осіб із ФВ > 50 % достовірно переважають носії алелі С – 85,00 % ($n=17$), ніж гомозиготи Т381Т - 15,00 % ($n=3$) ($p < 0,05$). В групі хворих із ФВ < 50 % домінують гомозиготи Т381Т – 60,00 % ($n=18$), ніж носії алелі С - 40,00 % ($n=12$) ($p \leq 0,05$).

Розрахунок ВШ з метою оцінки ризику розвитку ХСН II А стадії на тлі ГХ у разі носійства певного генотипу гена МНП у чоловіків 40-60 років показав, що носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП асоціюється з розвитком СН у загальній популяції захворівших на ГХ різних стадій (для генотипів загальна модель наслідування достовірна $\chi^2=15,15$; $p < 0,01$; ВШ 3,36; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,65-6,82; для алелей мультиплікативна модель наслідування $\chi^2=15,37$; $p < 0,01$; ВШ 2,54; 95 % ДІ 1,58-4,09).

Застосовуючи регресійний аналіз пропорційних ризиків в ході роботи було визначено спектр показників – предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ із розрахунком відносного ризику (ВР) з 95 % ДІ. Розрахунок ВР для кожного показника з метою оцінки його вагомості впливу на ризик розвитку ХСН на тлі ГХ у чоловіків, 40 - 60 років показав, що носійство генотипу Т381Т гена МНП ($\chi^2=15,15$; $p<0,01$; ВР 3,36; 95 % ДІ 1,65-6,82), рівень плазмової концентрації МНП при носійстві генотипу Т381Т гена МНП ($\chi^2=29,39$; $p<0,01$; ВР 3,05 95 % ДІ 2,01-4,64), ожиріння ($\chi^2=9,152$; $p<0,01$; ВР 1,947; 95 % ДІ 1,31-2,884), паління ($\chi^2=10,417$; $p<0,05$; ВР 2,028; 95 % ДІ 1,365-3,013), обтяжена спадковість по ГХ ($\chi^2=5,094$; $p<0,05$; ВР 3,152; 95 % ДІ 0,900-11,460), початок захворювання на ГХ до 40 років ($\chi^2=5,203$; $p<0,05$; ВР 1,632; 95 % ДІ 1,056-2,520), рівень АТ – 2 і 3 ступенів ($\chi^2=4,597$; $p<0,05$; ВР 2,119; 95 % ДІ 0,988-4,542; $\chi^2=19,112$; $p<0,01$; ВР 2,846; 95 % ДІ 1,706-4,749), ФВ ЛШ < 50 % ($\chi^2=47,79$; $p<0,01$; ВР 4,1; 95 % ДІ 2,801-6,002), діастолічна дисфункція ЛШ ($\chi^2=32,878$; $p<0,01$; ВР 5,15; 95 % ДІ 2,556-10,837), наявність вираженої ексцентричної ГЛШ ($\chi^2=33,43$; $p<0,01$; ВР 3,606; 95 % ДІ 2,251-5,77; $\chi^2=12,316$; $p<0,01$; ВР 2,204; 95 % ДІ 1,418-3,427), розмір лівого передсердя > 40 мм ($\chi^2=45,420$; $p<0,01$; ВР 4,902; 95 % ДІ 2,741-8,766), ВТС ЛШ > 0,42 ($\chi^2=9,958$; $p<0,01$; ВР 2,15; 95 % ДІ 1,313-3,519), іММЛШ ≥ 115 г/м² ($\chi^2=11,315$; $p<0,01$; ВР 5,0; 95 % ДІ 1,329-18,807) - асоціюється з розвитком СН у загальній популяції захворілих на ГХ.

Вперше встановлено, що у чоловіків, які мешкають в Подільському регіоні України у представників групи контролю та хворих з ГХ, плазмова концентрація МНП і СНП є вірогідно нижчою у носіїв генотипу Т381Т, ніж у носіїв алелі С (табл. 1).

Таблиця 1

**Плазмові рівні МНП, СНП у чоловіків, 40-60 років, мешканців
Подільського регіону України, (М±m)**

Групи	МНП, пг/мл	СНП, пмоль/мл
Група контролю (n=79)		
Гомозиготи Т381Т (n=25)	15,95 ± 0,69	2,26 ± 0,56
Носії алелі С (n=54)	24,41 ± 0,48+	2,67 ± 0,54
ГХ II стадії (n=62)		
Гомозиготи Т381Т (n=22)	48,16 ± 0,63*	4,53 ± 0,07*
Носії алелі С (n=40)	93,49 ± 0,94*+	5,74 ± 0,78*+
ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії (n=50)		
Гомозиготи Т381Т (n=21)	156,00 ± 6,99*#	4,81 ± 0,94*
Носії алелі С (n=29)	207,50 ± 5,70*##+	6,02 ± 0,67*+

Примітки: різниця показників достовірна при порівнянні з: * - відповідним генотипом гена МНП контрольної групи ($p<0,0001$); # - відповідним генотипом гена МНП пацієнтів з ГХ II стадії ($p<0,0001$); + - гомозиготами Т381Т гена МНП в межах кожної групи ($p<0,05$).

Сучасні керівництва Європейського товариства кардіологів (2016) пропонують для діагностики СН з гострим початком використовувати пороговий рівень МНП ≥ 100 пг/мл, для пацієнтів з поступовим початком і стабільним перебігом ХСН - межовий рівень МНП ≥ 35 пг/мл [Ponikowski P. et al., 2016]. Однак, при визначенні цих рівнів не враховувались етіологія ХСН, вікові, статеві характеристики пацієнтів. Про те, слід враховувати можливість і генетичного впливу на концентрацію МНП в плазмі крові. Як показано вище, носійство генотипу Т381Т гена МНП асоціюється із меншою концентрацією пептиду в плазмі крові, тому було вирішено провести розрахунок порогових рівнів МНП для гомозигот Т381Т і носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С). Зокрема, у чоловіків носіїв генотипу Т381Т пороговий рівень МНП $\geq 45,34$ пг/мл (чутливість 91,00 %); у носіїв алелі С межовий рівень МНП $\geq 82,41$ пг/мл (чутливість 82,00 %) дозволяє діагностувати ГХ II стадії. При ГХ III стадії у гомозигот Т381Т пороговим є рівень МНП $\geq 79,68$ пг/мл (чутливість 86,56 %); у носіїв алелі С межовий рівень МНП $\geq 110,74$ пг/мл (чутливість 96,32 %).

Аналіз показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки показав, що у чоловіків хворих з ГХ у гомозигот Т381Т - індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (іКДО) відповідно у хворих з ГХ II стадії – $(61,07 \pm 1,67)$ мл/м²; у пацієнтів з ГХ, що зумовлена ХСН II А стадії – $(82,57 \pm 2,49)$ мл/м², індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ (іКСО) – відповідно $(26,28 \pm 1,26)$ мл/м²; $(49,78 \pm 2,95)$ мл/м², серцевий індекс (СІ) – відповідно $(3,26 \pm 0,51)$ л/м²; $(3,31 \pm 0,08)$ л/м², іММЛШ – відповідно $(176,24 \pm 3,43)$ г/м²; $(204,61 \pm 6,69)$ г/м² та індекс хвилинного об'єму крові (ІХОК) – відповідно $(3364,21 \pm 162,77)$ мл/м²; $(2795,45 \pm 122,04)$ мл/м², показників товщини міокарда задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) – відповідно $(1,32 \pm 0,02)$ см; $(1,37 \pm 0,01)$ см та міжшлуночкової перегородки (ТМШП) – відповідно $(1,36 \pm 0,03)$ см; $(1,39 \pm 0,02)$ см достовірно вищі, ніж у носіїв алелі С - іКДО відповідно $(53,20 \pm 0,92)$ мл/м²; $(37,46 \pm 0,87)$ мл/м², іКСО – відповідно $(21,14 \pm 0,80)$ мл/м²; $(37,46 \pm 0,87)$ мл/м², СІ – відповідно $(2,43 \pm 0,14)$ л/м²; $(2,51 \pm 0,19)$ л/м², іММЛШ – відповідно $(142,13 \pm 4,65)$ г/м²; $(183,53 \pm 3,19)$ г/м², ІХОК – відповідно $(2528,75 \pm 121,14)$ мл/м²; $(2068,62 \pm 73,88)$ мл/м², ТЗСЛШ – відповідно $(1,18 \pm 0,02)$ см; $(1,30 \pm 0,01)$ см, ТМШП – відповідно $(1,22 \pm 0,02)$ см; $(1,31 \pm 0,01)$ см ($p < 0,05$).

У чоловіків з ознаками ХСН II А стадії, гомозигот Т381Т такі показники, як ВТС ЛШ та ФВ вірогідно нижчі відповідно - $(0,43 \pm 0,002)$ ум.од.; $(42,08 \pm 0,53)$ %, ніж у носіїв алелі С – $(0,47 \pm 0,006)$ ум.од; $(48,62 \pm 0,68)$ % ($p < 0,05$). Носії генотипу Т381Т мають більші рівні систолічного артеріального тиску (САТ) – $(177,64 \pm 4,29)$ мм рт. ст. і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – $(109,22 \pm 4,09)$ мм рт. ст., ніж носії алелі С відповідно $(166,52 \pm 1,64)$ мм рт. ст.; $(101,13 \pm 1,99)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Серед чоловіків з ГХ II стадії носіїв генотипу Т381Т – концентрична ГЛШ виявлена у 14 (63,64 %) осіб проти 8 (36,36 %) із ексцентричною ГЛШ ($p \leq 0,05$), серед носіїв алелі С – концентрична ГЛШ у 30 (75,00 %) чоловіків проти 10 (25,00 %) із ексцентричною ГЛШ ($p < 0,01$). У 18 (81,82 %) гомозигот Т381Т визначалась помірна ГЛШ та у 4 (18,18 %) чоловіків – виражена ГЛШ

($p < 0,01$), серед носіїв алелі С у 35 (87,50 %) осіб помірна ГЛШ та у 5 (12,50 %) виражена ГЛШ ($p < 0,001$). У хворих з ознаками ХСН II А стадії серед носіїв генотипу Т381Т у 3 (14,23 %) чоловіків реєструвалась концентрична ГЛШ та у 18 (85,72 %) ексцентрична ГЛШ ($p < 0,05$), серед носіїв алелі С, частота зустрічальності концентричної ГЛШ становила 51,73 % ($n=15$) а ексцентричної ГЛШ - 48,27 % ($n=14$) ($p > 0,05$). Серед чоловіків з ГХ III стадії у 2 (9,52 %) осіб гомозигот Т381Т виявлена помірна ГЛШ та у 19 (90,48 %) виражена ГЛШ ($p < 0,05$), серед носіїв алелі С – помірна ГЛШ визначалась у 13 (44,82 %) хворих проти 16 (55,18 %) з вираженою ГЛШ ($p > 0,05$).

Відомо, що в більшості випадків першим етапом формування ХСН у хворих з ГХ є розвиток діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ. Виявлено, що у хворих з ГХ II стадії із порушень трансмітрального кровотоку (ТМК) – гіпертрофічний тип зареєстрований у 6 осіб (27,27 %) гомозигот Т381Т та 12 (30,00 %) носіїв алелі С ($p > 0,05$). У чоловіків з ГХ III стадії із усіх типів ТМК достовірно частіше реєструється псевдонормальний тип ТМК – у 10 (47,62 %) пацієнтів гомозигот Т381Т та 23 (79,31 %) носіїв алелі С ($p < 0,05$). Частота зустрічальності рестриктивного типу ТМК у носіїв генотипу Т381Т становить – 19,08 % ($n=4$).

Встановлено, що рівні МНП в плазмі крові у чоловіків з ГХ II стадії гомозигот Т381Т та носіїв алелі С гена МНП незалежно від стану діастолічної функції вірогідно більші, ніж у представників контрольної групи дослідження ($p < 0,05$), однак достовірно нижчі, ніж у хворих з ГХ III стадії – носіїв відповідних генотипів ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники плазмової концентрації МНП у хворих з ГХ із різним станом діастолічної функцій ЛШ із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, носіїв поліморфних варіантів гена МНП, (пг/мл)

Групи	Гомозиготи Т381Т, пг/мл	Носії алелі С, пг/мл
1. Група контролю ($n=79$)	$15,95 \pm 0,69$ ($n=25$)*	$24,41 \pm 0,48$ ($n=54$)
2. ГХ II стадії без ДД ($n=42$)	$47,77 \pm 0,64$ ($n=15$)*#	$94,51 \pm 1,26$ ($n=27$) #
3. ГХ II стадії з ДД ($n=20$)	$49,00 \pm 1,49$ ($n=9$)*#	$91,36 \pm 1,12$ ($n=11$) #
4. ГХ III стадії з ДД та ФВ > 50 % ($n=20$)	$132,40 \pm 11,25$ ($n=7$)*# +&	$193,50 \pm 5,70$ ($n=13$) # +&
5. ГХ III стадії з ДД та ФВ < 50 % ($n=30$)	$189,36 \pm 6,71$ ($n=14$)*# +&^	$245,03 \pm 9,15$ ($n=16$) #+&^

Примітки: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - носіями алелі С в межах кожної групи; # - групою контролю в межах одного генотипу; + - хворими з ГХ II стадії без ДД в межах одного генотипу; & - хворими з ГХ II стадії з ДД в межах одного генотипу; ^ - хворими з ГХ III стадії з ДД та ФВ > 50 % в межах кожного генотипу.

Досліджено, що у чоловіків з ГХ II стадії гомозигот Т381Т плазмові рівні СНП при відсутності ДД ЛШ – ($4,46 \pm 0,27$) пмоль/мл ($n=15$) і при наявності ДД ЛШ – ($5,03 \pm 0,61$) пмоль/мл ($n=9$) нижчі, ніж у носіїв алелі С відповідно – ($5,60$

$\pm 0,14$) пмоль/мл ($n=27$) і ($5,83 \pm 0,26$) пмоль/мл ($n=11$) ($p<0,05$). У чоловіків з ГХ III стадії носіїв генотипу T381T гена МНП плазмозна концентрація СНП в присутності ДД ЛШ і ФВ $> 50\%$ дорівнює ($4,48 \pm 0,25$) пмоль/мл ($n=7$) і є достовірно меншою, ніж у осіб з ДД ЛШ і ФВ $< 50\%$ - ($5,60 \pm 0,62$) пмоль/мл ($n=14$) ($p<0,05$). Серед чоловіків з ознаками ХСН II А стадії у носіїв алелі С з ДД ЛШ і ФВ $> 50\%$ плазмований рівень СНП - ($5,71 \pm 0,16$) пмоль/мл ($n=13$) вірогідно нижчий, ніж у хворих з ДД ЛШ і ФВ $< 50\%$ - ($6,29 \pm 0,12$) пмоль/мл ($n=16$) ($p<0,05$).

При дослідженні дерматогліфічних малюнків встановлено, що як у чоловіків групи контролю так і хворих з ГХ домінує малюнок типу ульнарна петля (U). Застосовуючи метод рангової кореляції Спірмена встановлений позитивний кореляційний зв'язок між носійством поліморфного варіанта гена МНП та малюнком на третьому пальці лівої кисті (ЛК) ($p<0,05$) у чоловіків хворих з ГХ II стадії. Цікавим є той факт, що у носіїв генотипу T381T частота зустрічальності U на третьому пальці ЛК - 86,36% вірогідно більша, ніж у носіїв алелі С - 62,50% гена МНП ($p<0,05$).

Таким чином, поліморфізм гена МНП (T-381C) може виступати одним із факторів реалізації перебігу ГХ, оскільки носійство генотипу T381T асоціюється із швидшим формуванням ХСН на її тлі. Разом з тим, поліморфізм гена МНП певною мірою визначає шлях та ступінь розвитку ремоделювання міокарда та функціональних змін у серці в процесі перебігу захворювання. Так, носійство генотипу T381T гена МНП асоціюється із нижчими рівнями плазмової концентрації М – та С – типів НУП, більш вираженими змінами структурно-функціональних показників міокарда у хворих з ГХ, формуванням вираженої ексцентричної ГЛШ, порушенням діастолічної функцій ЛШ, зниженням ФВ ЛШ, що особливо чітко простежується у чоловіків з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії. Отримані дані, щодо порогових рівнів МНП при носійстві поліморфних варіантів гена МНП, можуть бути використані для скринінгового обстеження чоловіків 40-60 років, в умовах виявлення доклінічних проявів не лише ГХ II стадії а і ризику розвитку ХСН II А стадії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове рішення актуальної задачі кардіології, щодо покращення діагностики ГХ і ХСН шляхом визначення поліморфних варіантів гена МНП (T-381C) і відповідних плазмових рівнів мозкового і судинного НУП.

1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена МНП (T-381C) серед представників контрольної групи: 31,65% є носіями генотипу T381T, 68,35% - алелі С (гетерозигот T381C та гомозигот C381C гена МНП) ($p<0,001$). При гіпертонічній хворобі II стадії - 35,48% осіб є носіями генотипу T381T, 64,52% обстежених є носіями алелі С ($p<0,001$), серед хворих з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії - 42,00% пацієнтів є носіями генотипу T381T, 58,00% - алелі С ($p\leq 0,05$). Встановлено, що розвиток ХСН асоційований з носійством генотипу T381T та алелі Т гена МНП (для генотипів модель достовірна при $\chi^2=15,15$; $p<0,01$; ВШ 3,36; для алелей мультиплікативна модель достовірна при

$\chi^2=15,37$; $p<0,01$; ВШ 2,54). Визначено, що у чоловіків контрольної групи, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП, домінує генотип АА гена АТ1-Р (А1166С), однак при ГХ, генотипи гена АТ1-Р практично однаково часто виявляються при всіх поліморфних варіантах гена МНП (Т-381С).

2. При ГХ, незалежно від носійства поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С), плазмова концентрація мозкового пептиду є достовірно вищою ($p<0,001$), ніж в осіб, які увійшли до контрольної групи дослідження. При цьому, звертає увагу те, що у гомозигот Т381Т гена МНП, як у представників групи контролю, так і у хворих з ГХ, плазмові рівні МНП вірогідно нижчі, ніж у носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП) ($p<0,05$).

3. У чоловіків 40-60 років з ГХ, рівні СНП в плазмі крові більші, ніж у контрольній групі ($p<0,0001$); вони вищі у носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП) гена МНП, ніж у гомозигот Т381Т. У чоловіків з ГХ ІІІ стадії, що зумовлена ХСН ІІ А стадії, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП, рівень пептиду в плазмі крові більший у осіб із ФВ < 50 % ($p<0,05$).

4. У хворих з ХСН ІІ А стадії на тлі ГХ, носійство генотипу Т381Т гена МНП асоціюється із вищими рівнями САТ і ДАТ, ніж у носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП). Серед структурно-функціональних показників міокарда переважають гемодинамічно менш ефективні види ремоделювання серця у вигляді вираженої ($\chi^2=33,43$; $p<0,01$; ВР 3,606; 95% ДІ 2,251-5,77) ексцентричної ГЛШ ($\chi^2=12,316$; $p<0,01$; ВР 2,204; 95% ДІ 1,418-3,427), розвивається діастолічна дисфункція ($\chi^2=32,878$; $p<0,01$; ВР 5,15; 95% ДІ 2,556-10,837) по псевдонормальному та рестриктивному типам, знижується ФВ ЛШ ($\chi^2=47,79$; $p<0,01$; ВР 4,1; 95% ДІ 2,801-6,002).

5. Встановлено, що у чоловіків з ГХ ІІ стадії існує позитивний кореляційний зв'язок (за даними методу рангової кореляції Спірмена) між носійством поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С) та малюнком на третьому пальці ЛК. Окрім того, у носіїв генотипу Т381Т частота зустрічальності ульнарної петлі на третьому пальці ЛК вірогідно більша, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується для розробки заходів профілактики розвитку СН у хворих з ГХ при проведенні масового скринінгу серед чоловіків 40-60 років, визначати поліморфізм гена МНП (Т-381С), оскільки носійство генотипу Т381Т асоціюється з високою ймовірністю розвитку цього ускладнення ГХ та більш низьким плазмовим рівнем МНП.

2. При проведенні обстежень з використанням в якості біомаркера МНП (в тому числі скринінгових оглядів значних контингентів хворих на гіпертонічну хворобу) для тих пацієнтів, що отримують терапію при ГХ, слід враховувати те, що у гомозигот Т381Т гена МНП концентрація мозкового пептиду в плазмі крові нижча:

- Зокрема, у осіб чоловічої статі гомозигот Т381Т гена МНП рівень МНП $\geq 45,34$ пг/мл (чутливість – 91,00 %, специфічність - 81,30 %, безпомилковість -

96,10 %, хибнонегативна відповідь – 8,13 %, хибнопозитивна відповідь – 5,26 %) дозволяє діагностувати ГХ II стадії. В той же час, у носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП) гена МНП пороговим є рівень МНП $\geq 82,41$ пг/мл (чутливість – 82,00 %, специфічність – 75,70 %, безпомилковість – 84,14 %, хибнонегативна відповідь – 4,00 %, хибнопозитивна відповідь – 9,56 %).

- При ГХ III стадії і носійстві генотипу Т381Т пороговим рівнем МНП є $\geq 79,68$ пг/мл (чутливість – 86,56 %, специфічність – 75,20 %, безпомилковість – 88,00 %, хибнонегативна відповідь – 6,71 %, хибнопозитивна відповідь – 4,53 %); а у носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП) рівень МНП $\geq 110,74$ пг/мл (чутливість – 96,32 %, специфічність – 79,24 %, безпомилковість – 82,00 %, хибнонегативна відповідь – 6,40 %, хибнопозитивна відповідь – 15,21 %).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пашкова Ю.П. Варіанти SNPs – поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та відповідні структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю / Ю.П. Пашкова // Галицький лікарський вісник. - 2016. - Т. 23, № 3 (2). – С. 101-105.
2. Жебель В.М. Особливості структурної організації гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків, мешканців Подільського регіону / В.М. Жебель, Ю.П.Пашкова // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2015. - № 25. – С. 12-16. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
3. Пашкова Ю.П. Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду / Ю.П. Пашкова, Г.О. Палагнюк, В.М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1, Ч. 2 (Т. 20). – С. 165-171. *(Здобувач провела обстеження хворих, узагальнила отримані результати, проводила статистичне обчислення результатів).*
4. Пашкова Ю.П. Що до генетичної регуляції рівня мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з есенціальною гіпертензією / Ю.П.Пашкова, В.М. Жебель // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 1-2. – С. 3–6. *(Здобувач провела обстеження хворих, узагальнила отримані результати, провела статистичну обробку даних, підготувала матеріали до друку).*
5. Палагнюк Г.О. Успадкування поліморфних генотипів гена ендотеліна-1 та показники серцевої і системної гемодинаміки у чоловіків з есенціальною гіпертензією, мешканців Поділля / Г.О. Палагнюк, Ю.П. Пашкова, В.М. Жебель // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Том 19, № 5-6. – С. 3-11. *(Здобувачем проведено підбір хворих для дослідження, участь в обстеженні хворих).*

6. Жебель В.М. Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи / В.М. Жебель, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.Г. Сивак // Серцева недостатність. – 2016. – № 1. – С. 14-18. *(Здобувачем проведено збір літературного матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку).*
7. Pashkova I. The BNP gene polymorphism as a regulator of brain natriuretic peptide plasma level in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy / I. Pashkova, V. Zhebel, H. Palahniuk, O. Sakovych, O. Starzhynska, A. Gumenyuk, O. Datsyuk, N. Zhebel // Biological Markers and Guided Therapy. – 2015. - Vol. 2 (1). – P. 13-23. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*
8. Пат. 112123 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років / Пашкова Ю.П., Жебель В.М., Антомонов М.Ю., Сакович О.О., Старжинська О.Л., Жебель Н.В., Палагнюк Г.О., Сивак В.Г.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № а201500795; заявл. 02.02.15; опубл. 25.07.16, Бюл. № 14. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення та подання до друку заявки, реферату та формули винаходу).*
9. Пат. 112124 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01). Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків віком 40-60 років / Палагнюк Г.О., Жебель В.М., Антомонов М.Ю., Старжинська О.Л., Ружанська В.О., Пашкова Ю.П., Майко О.В., Антонюк Я.О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № а201500796; заявл. 02.02.15; опубл. 25.07.16, Бюл. № 14. *(Здобувачем проведено оформлення та подання до друку заявки, реферату та формули винаходу).*
10. Пашкова Ю.П. Визначення наявності поліморфних генотипів гена МНП як шлях до більш ефективної діагностики серцевої недостатності у чоловіків з гіпертонічною хворобою / Ю.П. Пашкова // Український кардіологічний журнал. – 2016. - Додаток 3. - С. 199-200.
11. Пашкова Ю.П. “ Нове ” – “ Старе ” у скринінговій діагностиці артеріальної гіпертензії / Ю.П. Пашкова, В.М. Жебель, Г.О. Вуколова, Н.В. Жебель // Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету. Матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю. – 2014. – С. 107-108. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
12. Палагнюк Г.О. Спосіб прогнозування ризику розвитку неускладненої гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років / Г.О. Палагнюк, Ю.П. Пашкова, В.О. Ружанська, В.М. Жебель // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції. – 2015. – С. 56-57. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, та статистична обробка даних).*
13. Пашкова Ю.П. Зміни артеріального тиску при носійстві різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків без кардіоваскулярних захворювань, мешканців Подільського регіону України / Ю.П. Пашкова, Г.О.

Палагнюк, В.О. Ружанська // Перший крок в Науку 2016. Матеріали XIII Міжнародної науково конференції студентів і молодих вчених. – 2016. – С. 263. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

14. Pashkova I. The levels of brain natriuretic peptide plasma concentrations in men with essential hypertension citizens of Podillia region in Ukraine with different BNP gene variants. / I. Pashkova // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34. – P. 126.

15. Zhebel V.M. The polymorphism of brain natriuretic peptide gene in men with essential hypertension citizens of Podillia region in Ukraine / V.M. Zhebel, I.P. Pashkova, N.V. Zhebel, O. Sakovych, H. Palahniuk, O. Starzhynska, O. Maiko // Euro Prevent Meeting. – 2016. – 11124. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Пашкова Ю.П. Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмові концентрації М - та С - натрійуретичних пептидів у чоловіків з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю. Клінічне значення. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, 2017.

Дисертація присвячена вивченню поліморфізму гена МНП (Т-381С), рівнів плазмової концентрації МНП і СНП, внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ, що ускладнена ХСН II А стадії.

Встановлено, що у чоловіків, 40-60 років, носійство генотипу Т381Т гена МНП асоціюється з високою ймовірністю розвитку ХСН II А стадії на тлі ГХ, нижчими рівнями плазмової концентрації МНП і СНП, більш вираженими змінами структурно – функціональних показників міокарда.

Ключові слова: поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду, М – натрійуретичний пептид, С – натрійуретичний пептид, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність.

АННОТАЦИЯ

Пашкова Ю.П. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида и плазменные концентрации М - и С - натрийуретических пептидов у мужчин с гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Клиническое значение. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев, 2017.

Диссертация посвящена изучению полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида (МНП) (Т-381С) и выяснению соотношения частот его полиморфных вариантов и известного прогнозирующего фактора -

генотипа гена рецептора ангиотензина II первого типа (AT1-R) (A1166C), уровней плазменной концентрации М - и С - типов натрийуретических пептидов (НУП), внутрисердечной и системной гемодинамики у мужчин без сердечно-сосудистой патологии и у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и больных с ГБ III стадии, обусловленной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II А стадии, с целью усовершенствования диагностики наследственной предрасположенности мужчин к ГБ и возникновению у них ХСН.

Таким образом установлено, что среди мужчин 40-60 лет, жителей Подольского региона Украины при анализе распределения генотипов и аллелей гена МНП у пациентов группы контроля и больных с ГБ разных стадий преобладает генотип T381C и аллель С гена МНП. В частности, установлено, что носительство генотипа T381T и аллели Т гена МНП, ассоциируется с достоверно высокой вероятностью развития ХСН II А стадии в общей популяции заболевших с ГБ разных стадий лиц мужского пола, проживающих на территории Подольского региона Украины.

Вместе с тем, полиморфизм гена МНП (Т-381С) в определенной мере предопределяет путь и степень развития ремоделирования миокарда и функциональных изменений в сердце в процессе течения заболевания. Так, наследование генотипа T381T гена МНП ассоциируется с более выраженными изменениями структурно-функциональных показателей миокарда у больных с ГБ, формированием выраженной эксцентричной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), нарушением диастолической функций ЛЖ, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, что особенно четко прослеживается у мужчин с ГБ III стадии, обусловленной ХСН II А стадии.

Впервые установлено, что у мужчин, проживающих в Подольском регионе Украины которые болеют ГБ II и III стадии, плазменная концентрация МНП является достоверно меньшей у носителей генотипа T381T гена МНП, чем у носителей аллели С. Определено также, что уровень пептида у мужчин с ГБ III стадии, обусловленной ХСН II А стадии достоверно выше, чем у пациентов с ГБ II стадии и лиц контрольной группы исследования, как у носителей генотипа T381T так и аллели С гена МНП. Можно предположить, что носительство генотипа T381T гена МНП и соответственно низкая плазменная концентрация мозгового и сосудистого НУП – есть одним из патогенетических факторов развития ГБ и ХСН на ее фоне, что требует проведения дальнейших дополнительных исследований у лиц с ГБ и сердечной недостаточностью различных стадий и этиологии.

Полученные данные, по пороговым уровням МНП при носительстве полиморфных вариантов гена МНП (Т-381С), могут быть использованы для скринингового обследования мужчин 40-60 лет. В настоящее время это актуально в условиях выявления доклинических проявлений не только ГБ II стадии а и риска развития ХСН II А стадии, что облегчит выявление лиц с дисфункцией миокарда при отсутствии четких ее клинико-инструментальных признаков. С клинической точки зрения, это дает возможность диагностировать ГБ и ХСН на ее фоне на ранних этапах, чтобы в дальнейшем

усовершенствовать медикаментозное лечение и улучшить прогноз у таких пациентов.

Ключевые слова: полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида, М - натрийуретический пептид, С - натрийуретический пептид, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность.

SUMMARY

Pashkova I.P. The brain natriuretic peptide gene polymorphism and plasma concentrations of M - and C - natriuretic peptides in men with essential hypertension complicated by chronic heart failure. Clinical significance. - In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 - cardiology. – State institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko” National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

The dissertation is devoted to the study of the BNP (T-381C) gene polymorphism, the plasma levels of BNP and CNP, changes in the structural and functional state of the heart and systemic hemodynamics in men with EH, complicated by CHF stage II A.

It was found that the inheritance of the genotype T381T of the BNP gene in men, 40-60 years is associated with a high probability of CHF stage II A on the background of EH, lower plasma levels of BNP, CNP, more negative structural and functional changes in myocardium.

Key words: brain natriuretic peptide gene polymorphism, M - natriuretic peptide, C - natriuretic peptide, essential hypertension, chronic heart failure.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АТ1-Р	– рецептор ангіотензину II 1-го типу
ВР	– відносний ризик
ВТС	– відносна товщина стінок лівого шлуночку
ВШ	– відношення шансів
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДД	– діастолічна дисфункція
ДІ	– довірчий інтервал
ЕКГ	– електрокардіографія
Ехо-КГ	– ехокардіографія
іКДО	– індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночку
іКСО	– індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночку
іММЛШ	– індекс маси міокарду лівого шлуночка
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІХОК	– індекс хвилинного об'єму кровотоку

ЛК	– ліва кисть
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарду лівого шлуночка
МНП	– мозковий натрійуретичний пептид
НУП	– натрійуретичні пептиди
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СІ	– серцевий індекс
СН	– серцева недостатність
СНП	– судинний натрійуретичний пептид
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМК	– трансмітральний кровотік
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ХСН	– хронічна серцева недостатність
U	– дерматогліфічний малюнок ульнарна петля

Підписано до видання 24.01.2017 р.
Формат 60х90/16. Друк офсетний.
Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 шт.

Виготовлено у ТОВ «ВІННИЦЬКА МІСЬКА ДРУКАРНЯ»
м. Вінниця, вул. Р.Скалецького, 15
Тел.: 53-50-23, факс 53-22-93, e-mail: vmdruk@gmail.com, www.vmdruk.com
Свідоцтво про державну реєстрацію суб'єкта видавничої діяльності
Серія ВЦ №24 від 20.08.2003 р.