

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Жебель Вадим Миколайович,
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	17
1.1. Генетичний поліморфізм ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як антагоністичної системи натрійуретичних пептидів. Вплив на розвиток гіпертонічної хвороби і хронічної серцевої недостатності.....	18
1.2. Сучасний стан вивчення клініко-прогностичного значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду у хворих з серцево-судинною патологією.....	25
1.3. М – та С – типи натрійуретичних пептидів, як маркери у хворих з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю.....	28
1.4. Дерматогліфічні малюнки, як прогностичні маркери при серцево-судинній патології.....	35
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	41
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	41
2.1.1. Обстежені особи з групи контролю.....	41
2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу.....	42
2.2. Методи дослідження.....	49
2.2.1. Методика визначення генотипу гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) шляхом полімеразної ланцюгової реакції	49
2.2.2. Методика визначення генотипу гена рецептора ангіотензину II першого типу (AT1-R) шляхом полімеразної ланцюгової реакції	50
2.2.3. Методика визначення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду шляхом імуно-ферментного аналізу.....	51
2.2.4. Методика визначення концентрації судинного натрійуретичного пептиду шляхом імуно-ферментного аналізу	52
2.2.5. Методика визначення показників спектру ліпідів та концентрації глюкози в крові.....	53

2.2.6. Методи дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.....	54
2.2.7. Методика велоергометричного дослідження.....	55
2.2.8. Методика дерматогліфічного обстеження.....	56
2.2.9. Методи математичної обробки результатів дослідження.....	57

РОЗДІЛ 3. ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ МОЗКОВОГО І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ ПРЕДСТАВНИКІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ.....

3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження.....	60
--	----

3.2. Рівень мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....	65
--	----

3.3. Рівень судинного натрійуретичного пептиду в плазмі крові серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....	66
--	----

3.4. Показники ліпідного обміну і глюкози крові серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....	68
--	----

3.5. Показники центральної гемодинаміки та структури і функції міокарда у чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....	69
--	----

3.6. Дерматогліфічні малюнки у чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....	71
---	----

РОЗДІЛ 4. ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ МОЗКОВОГО І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ

ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІІ СТАДІЇ, ЩО ЗУМОВЛЕНА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІІ А СТАДІЇ.....79

4.1. Розподіл частот генотипів і алелей гена гена мозкового натрійуретичного пептиду серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу.....81

4.2. Плазмові рівні мозкового та судинного натрійуретичних пептидів у чоловіків з ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....86

4.3. Показники ліпідного обміну і глюкози крові у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена МНП93

4.4. Дерматогліфічні малюнки у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена МНП гена МНП.....93

РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ СТРУКТУРИ І ФУНКЦІЇ МІОКАРДА, СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ПЛАЗМОВІ РІВНІ М - ТА С - НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІІ СТАДІЇ, ЩО ЗУМОВЛЕНА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІІ А СТАДІЇ - НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ.....104

5.1. Показники структури та функції міокарда, стан системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ ІІ стадії - носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....105

5.2. Показники структури та функції міокарда, стан системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, що зумовлена ХСН ІІ А стадії - носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....108

5.3. Рівні М - натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з ГХ при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....115

5.4. Рівні С - натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з ГХ при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.....124

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	135
ВИСНОВКИ.....	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

а.з. – амінокислотний залишок

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АТ- II – ангіотензин II

АТ1-Р – рецептор ангіотензину II першого типу

АТ2-Р - рецептор ангіотензину II другого типу

ВР – відносний ризик

ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ВШ – відношення шансів

ГР – гребінцевий рахунок

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ЕГ – есенціальна гіпертензія

ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЕТ-1 – ендотелін -1

ЗГР – загальний гребінцевий рахунок

іКДО - індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка

іКСО - індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуно-ферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІХОК – індекс хвилинного об'єму кровотоку

КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка

КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛК – ліва кисть
ЛПВЩ - ліпопротейди високої щільності
ЛПДНЩ - ліпопротейди дуже низької щільності
ЛПНЩ - ліпопротейди низької щільності
ЛШ – лівий шлуночок
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
МНП – мозковий натрійуретичний пептид
ПК – права кисть
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
п.н. – пари нуклеотидів
ПНП –передсердний натрійуретичний пептид
НУП – натрійуретичні пептиди
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СГР – сумарний гребінцевий рахунок
СІ - серцевий індекс
СНП – судинний натрійуретичний пептид
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССС – серцево – судинна система
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТГ - тригліцеридів
УЗД – ультразвукове дослідження
УІ - ударний індекс
УО - ударний об'єм
ФВ - фракції викиду
ФК – функціональний клас

ХОК – хвилинний об'єм кровотоку

ХСК - хвороби системи кровообігу

ХС – холестерин загальний

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

A - швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E - швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E/A - співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка

NYHA – функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів

S – фракція передньо-заднього укорочення лівого шлуночка

SNP - однонуклеотидні заміни (single nucleotide polymorphism)

Ta - час пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Te - час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

TD – час сповільнення фази раннього діастолічного наповнення

ВСТУП

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 [45]. Враховуючи статеві особливості, показник смертності внаслідок ГХ, домінує серед чоловіків, у віковій категорії до 60 років, у порівнянні з показниками жіночої смертності [20, 87].

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 [18].

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 [6].

Важлива роль у розвитку ГХ належить спадковій схильності [58]. Багаточисельні епідеміологічні дослідження показали, що рівень артеріального тиску (АТ) підлягає впливу як генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища [14]. 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'язують із зростанням захворюваності на ГХ, ремоделюванням серця з формуванням дисфункції міокарда та серцевої недостатності у мешканців Подільського регіону України [10, 70].

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 [96]. 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 (Т-381С), 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 [131]. У клінічній практиці зміна плазмової концентрації МНП використовується, як маркер для виключення діагнозу серцевої недостатності [179].

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 [69].

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'ятого 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 [29, 48].

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 (Т-381С), рівнів плазмової концентрації М - та С - типів натрійуретичних пептидів.

У зв'язку з цим були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити асоціації частоти носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (Т-381С) 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 (А1166С).
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 гіпертонічної хвороби та розвитку хронічної серцевої недостатності.

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:

1. Загальноклінічні методи – для оцінки стану хворих та пацієнтів без серцево-судинної патології;
2. Біохімічні методи дослідження крові – визначення ліпідного спектру крові, рівня сечовини і креатиніну, глюкози, електролітів крові, білкового спектру крові;

3. Цитогенетичні методи – встановлення поліморфного варіанта гена МНП і гена АТ1-Р за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
4. Імунологічні методи – визначення рівня МНП та СНП у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА);
5. Інструментальні методи – електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження серця в М, В та доплерівському режимах для визначення структурно-функціональних показників міокарда; вимірювання офісного АТ; велоергометрія;
6. Дерматогліфічне обстеження кистей рук;
7. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів з використанням програми Statistica 10.

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 Т381Т гена МНП, так і у носіїв алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С 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 (Т-381С). 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, плазмовею концентрація МНП є вірогідно нижчою у гомозигот Т381Т 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 Т381Т так і алелі С гена МНП. Як і рівень МНП, плазмовею концентрація СНП у чоловіків з ГХ II і III стадій у носіїв генотипу Т381Т 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 Т381Т 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 Т381Т 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 (Т-381С), оскільки носійство генотипу Т381Т 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 плазмовею 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 напрямки 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хвороби системи кровообігу (ХСК) є актуальною медико-соціальною проблемою у сфері охорони здоров'я в більшості країн світу [50]. У структурі причин втрат населення України, передусім внаслідок зменшення тривалості здорового життя та підвищення передчасної смертності, у 2014 році ХСК становили 66,3 % [20, 92]. У структурі первинної захворюваності населення України на ХСК провідні місця посіли ГХ – 47,2 %, ішемічна хвороба серця (ІХС) – 31,1 % та цереброваскулярні захворювання – 18,3 % [59, 53, 26, 27].

Відомо, що в основі розвитку ГХ лежить дисбаланс між факторами, які відповідають за регуляцію АТ, так званих пресорних – це симпато-адреналова система, ЕТ-1, вазопресин, пролактин, адренокортикотропний гормон, РААС, тромбоксан A_2 і вазоконстрикторні простагландини (група А і F) та депресорних систем таких, як сімейство НУП, калікреїн-кінінова система (брадикінін), простацикліни і простагландини, які володіють вазодилатуючими властивостями (групи Е і І) [78, 201]. У здорової людини ці системи працюють злагоджено, а у хворих з ГХ спостерігаються порушення їх взаємодії і зсув у бік активації пресорних чинників.

Не менш актуальною вважається і проблема ХСН, провідну роль в механізмі розвитку якої займає РААС та симпато-адреналова система, що ускладнює перебіг ГХ, обумовлена насамперед зростанням тривалості життя населення промислово розвинутих країн. Зрозуміло, що при цьому збільшується поширеність ХСН, яка стає невід'ємною частиною, однією із складових захворюваності та смертності від патології ССС. І хоча переважна більшість нових випадків ХСН обумовлена ІХС, не менш важливою залишається проблема виникнення та прогресування даного патологічного стану і на тлі ГХ [2].

Патогенез ГХ та ХСН, що ускладнює її перебіг, складний та багаторівневий. Можна виділити ряд важливих патогенетичних ланок, які здатні допомогти розкрити особливості розвитку даної патології. До них відносяться

генетично обумовлені варіанти гіперактивації РААС, робота системи НУП, а також ЕД [137].

Особливо важливим є вивчення взаємозв'язків вказаних патогенетичних механізмів у виникненні та прогресування ГХ та ХСН у чоловіків мешканців Подільського регіону України. Актуальність такої проблеми, насамперед, обумовлена демографічною ситуацією ХХІ сторіччя, яка характеризується зростанням смертності чоловіків працездатного віку від захворювань органів кровообігу, яка як і раніше перевищує смертність жінок аналогічного віку в 3 – 4 рази. На сьогодні відкритим залишається питання про те, яким чином взаємодія пресорних систем призводить до ураження тих чи інших органів-мішеней і на яку ланку слід у першу чергу скеровувати лікувальні заходи у кожного конкретного пацієнта [68].

1.1. Генетичний поліморфізм ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як антагоністичної системи натрійуретичних пептидів. Вплив на розвиток гіпертонічної хвороби і хронічної серцевої недостатності.

В останні роки в світі проведена велика кількість клінічних досліджень, під час яких проводилось вивчення ролі спадкових факторів, що сприяють виникненню ГХ та обумовлюють її несприятливий перебіг. Більшість вчених вважають, що патогенетичну основу ГХ складає певна молекулярна організація цілого ряду генів, продукти експресії яких беруть участь у регуляції АТ [57].

Більшість відомих генетичних маркерів ГХ являють собою одонуклеотидні заміни, а саме поліморфізми (single nucleotide polymorphism - SNP). На відміну від мутацій, які призводять до рідкісних спадкових захворювань, поліморфізми мають невисоку пенетрантність і часто досить широко поширені в популяції [76].

Можна виділити два основних підходи, що використовуються для пошуку генів, що беруть участь в патогенезі комплексних мультифакторіальних захворювань, до яких відноситься ГХ. По-перше - це дослідження генів-кандидатів, які виходячи з нашого уявлення про патофізіологічні механізми

формування гіпертензивного статусу, можуть бути пов'язані з розвитком ГХ; по-друге - це скринінг всього генома людини [58].

Насамперед вивчається можливий внесок в патогенез ГХ генів, що безпосередньо беруть участь у детермінації роботи основних систем регуляції рівня АТ. До них відносяться РААС (ниркова) система регуляції транспорту іонів і води, загальні (ендокринні) та місцеві (ендотелій-залежні) гормональні системи регуляції тону судин та симпато-адреналова система, що безпосередньо керує роботою серця і судин. Хоча внесок кожного ген-кандидата в гіпертензивний процес передбачається несуттєвим, і більше того в значній мірі залежать від дії факторів середовища та інших генів, проте в окремих дослідженнях вдається ідентифікувати ці гени і встановити зв'язок між їх алельними варіантами і гіпертензивним статусом [51].

Оскільки РААС є важливою патогенетичною ланкою ССЗ, зокрема, і ГХ, детальне вивчення її компонентів вкрай необхідне для виявлення осіб з підвищеним ризиком розвитку ГХ і такого ускладнення ГХ, як ХСН, прогнозування перебігу хвороби, вибору подальшої тактики лікування [6, 13, 34, 83].

Досі не отримано достатньо переконливих даних, щодо функціональної значимості поліморфізму гена реніну, який розміщений на довгому плечі першої хромосоми в локусах 32 - 42 (1q32 - 1q42) та альдостерону, поліморфізм гена якого полягає у заміні цитозина на тимін у положенні 344 (С344Т), а також їх асоціації з розвитком як ГХ, так і з ураженням органів-мішеней [21, 73, 90].

Невелика кількість досліджень присвячена ролі гена альдостеронсинтази – каталізатора останньої фази синтезу альдостерону з дезоксикортикостерону. Ген розташований в області q21 восьмої хромосоми. В наш час визначено декілька поліморфізмів гена альдостеронсинтази, але саме поліморфізм - заміна цитозину на тимін у положенні 334 асоціюється із підвищенням ренін-альдостеронової активності в плазмі, розвитком артеріальної гіпертензії (АГ), діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ГХ [42].

Іншим дослідженим геном-кандидатом являється ген ангіотензиногена - білка, від молекули якого при дії ферменту реніну відщеплюється попередник ангіотензину II (АТ-II) - ангіотензин I, що розташований на довгому плечі першої хромосоми у локусах 42 - 43 (1q42-1q43). На даний час визначено та вивчено два найбільш фізіологічно значимих поліморфізма гена ангіотензиногена - заміна метіоніну на треонін у положенні 174 та 235 (M174T, M235T) і аденіну на гуанін у шостому положенні [60]. На сьогодні дані про асоціацію поліморфізму гена ангіотензиногена із розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ) є нечисельними та суперечливими. При цьому, невелика кількість досліджень поліморфізму гена ангіотензиногена та розбіжність отриманих результатів не дають можливості обґрунтовано вважати даний структурний поліморфізм значимим фактором виникнення або прогресування захворювань ССС [191, 158, 204, 116].

Одним із найбільш вивченим геном РААС є ген ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ), результатами діяльності якого є синтез АТ-II та катаболізм брадикініну–пептидів, що задіяні у регуляції АТ [162]. Ген АПФ розміщений на довгому плечі сімнадцятої хромосоми в локусі 23 (17q23). Поліморфізм гена АПФ визначається наявністю або відсутністю (делеція/вставка – D/I) фрагменту 287 в шістнадцятому інтроні гена. Наявність D - алелі асоціюється з більш високим рівнем циркулюючого АПФ (від 14 до 50 %) та більш високою активністю тканьового ферменту [99]. Показана асоціація цього поліморфізму з наявністю АГ [125, 154], концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (КГЛШ) у пацієнтів з АГ в японській [186], російській популяціях [32] та з ексцентричною гіпертрофією лівого шлуночка (ЕГЛШ) - в італійській [140].

Особливий інтерес для науковців представляють гени специфічних рецепторів основного ефектора РААС – АТ-II. На даний час достатньо вивчено та описано 5 типів рецепторів АТ-II, із них найбільш дослідженими є рецептори ангіотензину II першого та другого типів (АТ1-Р та АТ2-Р). АТ1-Р виявлені в гладком'язових клітинах стінки судин, клітинах серця, печінки, головного мозку, коркового шару наднирників, гіпофізі. Концентрація АТ2-Р найбільша в

мозковому шарі наднирників, також ці рецептори визначаються і в клітинах головного мозку, матки, яєчниках. Стимуляція AT1-R та AT2-R призводить до протилежних ефектів. Визначено, що через AT1-R опосередковуються основні ефекти AT-II, які зумовлюють ключові ланки патогенезу ГХ. Рівень експресії гена AT1-R знижується при введенні ендогенних нітратів, естрогенів. Збільшення експресії гена AT-1R визначається при гіперінсулінемії, надмірному сольовому навантаженні. Навпаки, активація AT2-R стримує дію AT-II. Зрозуміло, що дія AT-II залежить як від його кількості та активності, так і станом рецепторів до нього. Визначено, що зміни структури AT1-R за рахунок поліморфізму його гена можуть призводити до змін у регуляції судинного тонуусу та сприяти розвитку ССЗ, зокрема, ГХ та ХСН на її тлі [141, 191, 118, 166].

Ген AT1-R локалізується на довгому плечі третьої хромосоми (3q21-25). Відомо близько 20 варіантів поліморфізму гена AT1-R, але найбільш клінічно значимим є поліморфізм, який полягає у заміні основи аденіну на цитозин в положенні 1166 (A1166C), який пов'язують із змінами активності AT1-R у формуванні ГХ [202].

На сьогодні встановлений та описаний зв'язок успадкування певних генів AT1-R із зростанням захворюваності на ГХ у мешканців Франції [97], Австралії [203], Москви [89], Японії [193], в Україні – серед жителів Полтави [39], Вінницької [37] та Одеської областей [86], Дніпропетровщини [32], Буковини [72].

Вперше поліморфізм A1166C описаний у роботі A. Bonnardeaux та співав. під час якої проводилось визначення частоти його виявлення у мешканців Франції. Під час даного дослідження поліморфізм гена AT1-R визначався як у хворих на ГХ, так і у здорових людей із обтяженою спадковістю по ГХ, а також у контрольній групі. В результаті дослідження була встановлена достовірно більша частота виявлення алелі С у групах хворих на ГХ та з обтяженою спадковістю [97, 199]. Подібний зв'язок із носійством алелі С, як фактора ризику розвитку ГХ у осіб із сімейним гіпертонічним анамнезом, був підтверджений також серед жителів Австралії та Канади [103, 138].

У дослідженнях, які проводились в Англії та Голландії, була виявлена асоціація із носійством алелі С та генотипу С1166С гена АТ1-Р зі схильністю до ГХ. Показано, що у носіїв функціонально ослабленого алеля С - підвищений ризик формування ГХ [49].

Кореляція генотипу С1166С з ГХ знайдена у китайській популяції, мешканців Єгипту, Сербії, Бразилії, Польщі [118, 206, 192, 151, 117, 122]. Також при дослідженні великої групи мешканців Японії, хворих з ГХ, була встановлена асоціація між генотипом С1166С та зростанням індексу міокарда лівого шлуночка (іММЛШ), як у осіб із нормальним АТ, так і у хворих з ГХ [175, 174]. Вивчення розповсюдженості різних варіантів генотипу гена АТ1-Р було проведено у мешканців Російської Федерації, в результаті чого було показано достовірно вищу частоту носійства алелі С та генотипу С1166С у пацієнтів з ГХ, та алелі А і генотипу А1166А у осіб, які входили до контрольної групи, що дало науковцям підстави зробити висновок про роль алелі А та генотипу А1166А у зниженні ризику розвитку ГХ [43].

Однак, у роботах інших авторів асоціація із носійством алелі С та генотипу С1166С із розвитком ГХ не була підтверджена. У дослідженнях російських авторів серед молодих жінок з ГХ І стадії розподіл алелей А та С не відрізнявся достовірно від розподілу у групі контролю, а носійство генотипу А1166А асоціювалося з більш високими показниками АТ [79]. Одночасно у чоловіків молодого віку, хворих на ГХ І стадії, навпаки, спостерігалась достовірно більша частота виявлення генотипу С1166С та зменшення генотипу А1166А у порівнянні з групою контролю. Також не було відмічено зв'язку поліморфізму гена АТ1-Р з показниками АТ та маси міокарда ЛШ у мешканців Італії та Нігерії [183, 146]. Можна припустити, що протилежність даних щодо зв'язку поліморфізму гена АТ1-Р із розвитком ГХ пов'язана із тим, що більша частина вищевказаних досліджень проводилась без урахування статі та віку пацієнтів, клініко – патогенетичних форм АГ.

На Україні дослідження поліморфізму гена АТ1-Р проводилось серед мешканців Полтави та Вінницької області, Одещини, Дніпропетровська,

Харкова, Чернівців. Результати, отримані І. П. Кайдашевим та співавторами у Полтаві, показали наявність асоціації успадкованого носійства алелі С у хворих на ГХ, зменшення в 4 рази частоти носійства генотипу А1166А у порівнянні зі здоровими особами [40]. Генотип С1166С визначався частіше у пацієнтів із раннім (до 35 років) виникненням ГХ. Було зроблено припущення про те, що у носіїв генотипу С1166С не обов'язково розвинеться ГХ, але якщо людина має таку комбінацію алелей, в неї під впливом комплексу інших етіопатогенетичних факторів дане захворювання з більшою вірогідністю розвинеться в молодому віці [4]. В 2010 році І. П. Кайдашевим та співавторами було проведено дослідження особливості перебігу гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії залежно від поліморфізму (А1166С) гена АТ1-Р у жителів Полтавської області. Показано, що для носіїв генотипу С1166С характерні більш виражені прояви суб'єктивних клінічних симптомів і патологічних змін в неврологічному статусі. Наявність генотипу С1166С впливає на важкість гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії [52].

У дослідженні проведеному співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова був показаний зв'язок розвитку неускладненої ГХ з поліморфізмом АТ1-Р серед чоловіків зрілого віку, мешканців Вінницької області. Як і у жителів Полтави, у мешканців Вінниччини була доведена достовірно більша частота розповсюдженості генотипів А1166С та С1166С та алелі С у хворих з ГХ. Також встановлена асоціація носійства генотипу А1166С та алелі С у хворих на ГХ із формуванням вираженої ЕГЛШ, систолічної та діастолічної дисфункцій міокарда ЛШ та формуванням ХСН [37, 80, 83].

У дослідженні проведеному О. Л. Бланар визначено, що серед чоловіків віком від 40 до 60 років, мешканців Вінницької області, хворих на ГХ, генотипи А1166С та С1166С гена АТ1-Р зустрічається достовірно частіше, ніж серед здорових осіб. У хворих з ГХ та ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA частота виявлення осіб з генотипом А1166С у 1,5 рази вище, ніж у чоловіків з ГХ II стадії. Носійство генотипу А1166С гена АТ1-Р у хворих на ГХ чоловіків

визначає найбільшу ймовірність – 77 % розвитку ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ. При носійстві поліморфних генотипів гена АТ1-Р у чоловіків, хворих на ГХ та ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA, встановлена максимальна частота реєстрації ексцентричної (46 % та 56 % відповідно для А1166С та С1166С генотипів) та вираженої гіпертрофії ЛШ (69 % та 78 % відповідно для А1166С та С1166С генотипів). У носіїв алелі С гена АТ1-Р достовірно частіше реєструється діастолічна дисфункція по псевдонормальному типу (69 % та 67 % відповідно для А1166С та С1166С генотипів) та систолічна дисфункція міокарда ЛШ (77 % та 100 % відповідно для А1166С та С1166С генотипів) [10, 11].

У роботі О. О. Сакович та співавторів встановлено, що успадкування жінками постменопаузного віку мешканок м. Вінниці та Вінницької області, генотипів гена АТ1-Р із наявністю алелі С – А1166С та С1166С, асоціюється з вищою ймовірністю виникнення ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA на тлі ГХ. Успадкування пацієнтками з ГХ генотипів гена АТ1-Р із наявністю алелі С – А1166С та С1166С асоціюється із переважним виявленням вираженої та ексцентричної гіпертрофії ЛШ, діастолічною дисфункцією по псевдонормальному та рестриктивному типам, систолічною дисфункцією міокарда ЛШ. Носійство генотипу С1166С хворими з ГХ із ознаками ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA асоціюється з вищими рівнями АТ: систолічного артеріального тиску (САТ) - незалежно від стану систолічної функції ЛШ, та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – у пацієток із систолічною дисфункцією ЛШ [70].

Під час проведення дослідження частоти успадкування різних генотипів АТ1-Р у чоловіків 18 - 35 років, які проживають на території Одеської області, виявлено асоціацію успадкування генотипів А1166С та С1166С та збільшенням рівня САТ у пацієнтів з високим нормальним АТ та ГХ, але не встановлено достовірного зв'язку між носійством цих генотипів із структурно-функціональними змінами міокарда ЛШ. У пацієнтів, які увійшли до контрольної групи, переважає успадкування генотипу А1166А та алелі А [86].

Дослідження, проведені у Дніпропетровську, виявили зв'язок між успадкуванням алелі С гена АТ1-Р та алелі І гена АПФ із несприятливими типами ремоделювання ЛШ у хворих з ГХ [32].

Дещо протилежні результати показали дослідження, проведені на Буковині, в ході яких було виявлено переважне успадкування генотипів А1166А гена АТ1-Р та І/Д гена АПФ у хворих на ГХ та отримана краща відповідь на призначення гіпотензивної терапії у носіїв генотипу АА [72].

Отже, оскільки однією з можливих причин неухильного збільшення поширеності ГХ та ХСН на її тлі є складність для лікарів амбулаторно-поліклінічної ланки діагностувати початкові стадії цих патологій, актуальною проблемою залишається рання діагностика вищезгаданих захворювань. Очевидно, що доклінічна дисфункція ЛШ вимагає додаткових досліджень, спрямованих на вивчення патогенетичних механізмів початкових стадій ГХ і ХСН та розробки більш чутливих методів для їх діагностики із застосуванням молекулярно-генетичних досліджень і детального вивчення можливих генів-кандидатів, що впливають на перебіг ГХ і прогресування ХСН на її тлі.

1.2. Сучасний стан вивчення клініко-прогностичного значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду у хворих з серцево-судинною патологією.

Згідно клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії (ESH) Європейського товариства гіпертензії та (ESC) Європейського товариства кардіологів (2013) у регуляції АТ приймають участь 29 генів (та є ймовірність до збільшення їх числа), а серед них і ген МНП, що привернуло нашу увагу з клінічної точки зору [102]. Однак, на відміну від вже достатньо вивчених генів-кандидатів основних компонентів системи РААС, як патогенетичної ланки ГХ та ХСН, дані по вивченню генів НУП а саме поліморфізму гена МНП у становленні і розвитку захворювань ССС є не чисельними і потребують подальшого детального дослідження.

Як було повідомлено вище, в розвитку ГХ та її ускладнень певну роль відводять змінам продукції представників сімейства НУП. За сучасними уявленнями НУП – система, відповідальна за підтримку водно-сольової рівноваги і зниження АТ, що відбувається за рахунок їх центральних (блокади вазопресину та антидіуретичного гормону) та периферичних (блокади РААС, підвищення натрію та діурезу, вазодилатації, антипроліферативної дії у відношенні клітин ендотелію, гладеньких м'язів судин та кардіоміоцитів) ефектів [77, 121].

На сьогодні активно вивчаються як загальні поліморфізми так і гаплотип структури основних генів системи НУП [104, 150, 181]. Дані по патогенетичному значенню успадкування поліморфізму гена МНП є небагаточисельними, тому важливим є врахування гендерних та популяційних розбіжностей у вивченні поліморфізму гена МНП, як можливої індивідуальної основи розвитку ГХ та ХСН.

Ген МНП людини розташований на першій хромосомі, складається з трьох екзотів і двох інтронів. Характерною особливістю мРНК МНП є наявність на 3 кінці не трансльованої ділянки, що складається з повторів AUUUAА (Рис.1.1). Ця ділянка надає молекулі РНК нестабільність, збільшуючи тим самим швидкість її обміну, що призводить до імпульсного характеру синтезу МНП [172].

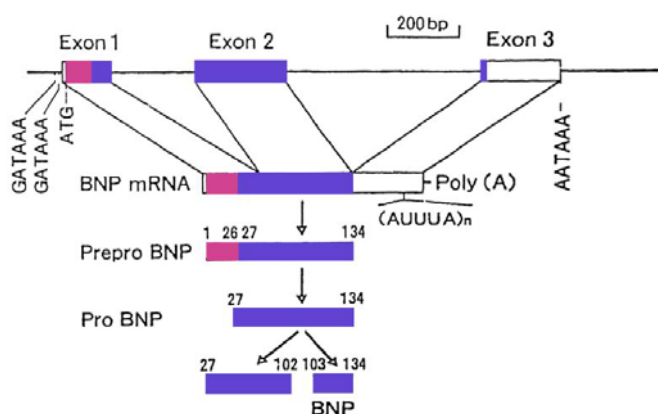


Рис.1.1 Структура гена і процесінг МНП (адаптовано з Toshio Nishikimi, 2011).

Визначений та вивчений найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНП - заміна тиміна на цитозин у 381 положенні (Т-381С) також відомий

як single nucleotide polymorphism (SNP) - (SNPrs 198389), однак дані про асоціацію поліморфізму гена МНП із розвитком ССЗ на сьогодні є не чисельними а в українській популяції він взагалі раніше не досліджувався [172]. Тобто, актуальним залишається питання можливого впливу поліморфних варіантів гена МНП (поліморфний локус Т-381С) на рівень гормону в плазмі крові, а також на ризик розвитку і характер перебігу ГХ та ХСН на її тлі.

Виявлена асоціація між SNPrs 198389 поліморфізмом (Т-381С) в промоторі гена МНП і ступенем реноваскулярного стенозу у пацієнтів різної статі мешканців Польщі з атеросклеротичною реноваскулярною гіпертензією. Встановлено, що носії генотипу С381С гена МНП мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу в ниркових артеріях [180]. Разом з тим дослідження проведене серед американської популяції у осіб чоловічої і жіночої статі, показало наявність значимого зв'язку поліморфізму (Т-381С) гена МНП з есенціальною гіпертензією (ЕГ) та коронароспазмом. Встановлено, що у носіїв генотипу С381С реєструється достовірно вищий плазмовий рівень МНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т [149].

У дослідженні, проведеному Е. Н. Березіковою (2013), по вивченню поліморфізму гена МНП у хворих з ХСН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) пацієнтів різної статі було доведено, що у практично здорових осіб мешканців Росії, носіїв генотипу С381С - рівень N-кінцевого попередника МНП в плазмі крові був достовірно вищим, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП. Встановлено, що носійство алелі Т і генотипу Т381Т поліморфного локуса (Т-381С) гена МНП, асоціюється з високим ризиком розвитку, важкістю і неблагоприємним перебігом ХСН у пацієнтів з ІХС. При розподілі частот зустрічаємості генотипів і алелей гена МНП в залежності від характеру перебігу ХСН встановлено, що алель С і генотип С381С переважали у групі пацієнтів з благоприємним перебігом ХСН [5]. У. Takeishi та співавтори (2007) у дослідженні проведеному серед мешканців Японії встановили, що як у чоловіків так і у жінок з ХСН носіїв генотипу С381С поліморфного локусу (Т-381С) гена МНП, реєструвався вірогідно більший рівень пептиду в плазмі крові у

порівнянні з носіями генотипу T381T. У носіїв генотипу T381C рівень експресії МНП носив проміжний характер. Отже, для носіїв алелі С характерний більш високий плазмовий рівень МНП, в той час як генотип T381T асоціюється з найменшим рівнем пептиду в плазмі крові [194]. У дослідженні L. C. Costello-Boerrigter (2011) встановлено, що успадкування генотипів гена МНП із наявністю алелі С – T381C та C381C асоціювалося з високою концентрацією мозкового НУП в плазмі у осіб різної статі хворих з ГХ [107]. Не менш цікавими є результати дослідження проведеного А. Meirhaeghe (2007) та R. Pfister (2011), які проаналізували зв'язок між рівнями плазмової концентрації МНП і відповідно (T-381C) поліморфізмом гена МНП і ризиком розвитку цукрового діабету другого типу. Результати показали, що у осіб різної статі, що увійшли в групу дослідження з генотипом C381C визначались нижчі концентрації рівня цукру в плазмі крові, що асоціювались з низьким ризиком цукрового діабету другого типу. Крім того у носіїв алелі С визначались більш високі рівні концентрації МНП в крові у порівнянні з носіями алелі Т [163, 177].

Підсумовуючи вищевикладене, можна стверджувати, що на відміну від добре вивченого поліморфізму гена AT1-R (A1166C) та його вплив на розвиток ССЗ, зокрема ГХ та ХСН, поліморфізм гена МНП (T-381C) є малодослідженим. Аналізуючи дані літератури встановлено, що носії генотипу T381T гена МНП мають меншу концентрацію мозкового НУП в плазмі крові. Можливо, носійство генотипу T381T гена МНП та відповідно низька плазмозна концентрація мозкового НУП є одним із патогенетичних факторів ХСН. Тому визначення рівня МНП в плазмі крові, як специфічного маркера діагностики ХСН, що ускладнює перебіг ГХ є актуальним в умовах скринінгової діагностики пацієнтів з ССЗ та є доступним, реальним і перспективним на сьогодні.

1.3. М – та С – типи натрійуретичних пептидів, як маркери у хворих з гіпертонічною хворобою і хронічною серцевою недостатністю.

Оскільки в теперішній час кардіоваскулярні події чинять серйозний вплив на клінічні наслідки і прогноз в різних популяціях пацієнтів, діагностика гострих

станів (лівошлуночкова серцева недостатність, напади ядухи тощо) та ідентифікація індивідуального ризику із застосуванням біологічних маркерів, розглядається як один з основних компонентів у проведенні стратегії ранньої діагностики та лікування ССЗ [6]. В даний час під біологічним маркером розуміють потенційний параметр що визначається, розрахунок якого відрізняється високою точністю, надійністю і відтворюваністю, що дозволяє відображати стан здоров'я, напруженість фізіологічних процесів, величину ризику або факт розвитку захворювання та його стадію (клінічна або доклінічна) а також його прогресування або реверсію [161].

Відповідно до практичних рекомендацій Національної академії клінічної біохімії із стандартизації біологічних маркерів при серцевій недостатності (National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine Guidelines on the Clinical Utilization and Analytical Issues for Cardiac Biomarker Testing in Heart Failure, 2008) [195] для рутинного клінічного використання з діагностичною і прогностичною метою у пацієнтів з ХСН рекомендована обмежена кількість біологічних маркерів, при цьому найбільшу увагу привертають НУП, тропоніни (Т та І), галектин-3, нейротрансмітери і деякі маркери прозапальної активації [105]. Однак своє відображення в діючих клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності, знайшли тільки НУП [179, 160, 96, 129].

Історія вивчення НУП почалася з 1956 року, коли в клітинах передсердь виявили гранули, що подібні до гранул ендокринних залоз. У 1981 році А. De Bold та співавтори [116] виявив натрій - та діуретичний ефекти при внутрішньовенному введенні екстракту із тканини передсердь щурів, що і стало відкриттям передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). У 1988 р. Т. Sudoh, працюючи у складі дослідницької групи Н. Matsuo, представив пептид подібний до ПНП, що був виділений з головного мозку морських свинок і названий мозковим НУП. Основне місце вироблення пептидів – кардіоміоцити передсердь та шлуночків серця. Вже у 1990 році в головному мозку морських свинок

виявили СНП, однак подальші дослідження показали, що основна частина його виробляється ендотеліальними клітинами судинної стінки і нервової системи [108, 200]. За даними деяких дослідників, у пацієнтів з ХСН СНП синтезується кардіоміоцитами [205] та епітелієм ниркових каналців [135]. Д-натрійуретичний пептид (дендраспідний) був виділений з геному деревної змії (*Dendroaspis angusticeps*) в 1992 р. Н. Schweitz та співавторами [127]. Його структура та фізіологічні ефекти вивчені найменше (Рис.1.2).

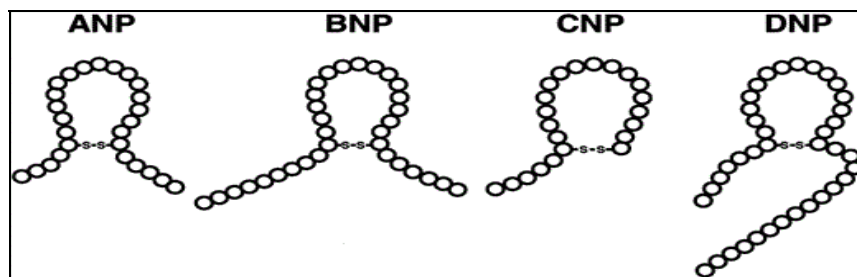


Рис.1.2 Амінокислотна послідовність і структура НУП (ANP – передсердного НУП; BNP – мозкового НУП; CNP - судинного НУП; DNP – дендраспідного НУП (адаптовано з J. P. Goetze, 2012).

Відомо, що всі НУП синтезуються у вигляді пре-гормонів від спільного попередника, однак продукція кожного з них здійснюється за допомогою власного гена. У клінічній практиці особливу цікавість становить МНП, оскільки він, синтезуючись у прямій залежності від об'ємного розширення ЛШ та тиску переднавантаження, є чутливим та специфічним індикатором порушень функції ЛШ [153]. Попередником МНП є пропептид, який складається з 108 амінокислотних залишків (а.з.) – про-МНП, який зберігається в секреторних гранулах кардіоміоцитів ЛШ. В активній формі даний пептид складається з 32 а.з. та має виражену фізіологічну активність, направлену на посилення натрійурезу та протидію гемодинамічним ефектам РААС [100, 164]. Умовами для виділення МНП є перерозтягнення окремих ділянок міокарда, регіонарне та дифузне порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ, та ішемічні фактори [184]. Крім того, МНП достатньо стабільний у лабораторних умовах: при кімнатній температурі його активність зберігається протягом 24 годин, при – 20°C – 1 місяць, при додаванні апротиніну, що інгібує нейроендопептидазу, в

цих же умовах до 280 днів та більше [165, 106]. Аналізуючи дані літератури, концентрацію МНП від 0,5 до 30 пг/мл (від 0,15 до 8,7 пмоль/л) вважають нормальною [196].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) існують докази, які свідчать на користь визначення МНП з метою виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку. Пороговий рівень МНП становить 100 пг/мл у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю. Для пацієнтів з стабільним перебігом хронічної серцевої недостатності межовий рівень МНП складає 35 пг/мл. Нормальна концентрація НУП у нелікованого пацієнта з задишкою і набряками нижніх кінцівок має високе негативне прогностичне значення та заперечує ХСН, як можливу причину симптоматики, що особливо важливо при первинному контакті з пацієнтом [179]. Тому при підозрі на серцеву недостатність першим діагностичним кроком слід розглядати визначення рівня МНП, і в випадку виявлення підвищеного його вмісту в плазмі крові пацієнт повинен пройти ехокардіографію або будь-яке інше обстеження для оцінки функції серця та підтвердження діагнозу ХСН [171].

Клінічне значення МНП як найбільш специфічного маркера дисфункції міокарда шлуночків вивчалось у більше ніж 1400 наукових дослідженнях. На сьогодні відомо, що рівень МНП зростає на ранніх етапах дисфункції ЛШ, прямо корелює з рівнем кінцевого діастолічного тиску у ЛШ, зростає у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ, пов'язаний із вираженістю ХСН, дозволяє відрізнити задишку кардіального генезу від задишки внаслідок патології дихальної системи, дає можливість прогнозувати перебіг ХСН [7, 120, 126, 114, 169]. Виявлення дисфункції міокарда на доклінічному етапі, а часто і у хворих з початковими проявами ХСН, є досить складним завданням, оскільки в цих випадках пацієнт має досить неспецифічні скарги [168, 155]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проведений розрахунок межового рівня МНП при скринінгових дослідженнях структурно-функціональних порушень у міокарді ЛШ у чоловіків хворих на ЕГ

віком від 40 до 60 років який дорівнює - 50 пг/мл, із точністю 81,73 % дозволяє виявляти осіб з діастолічною дисфункцією, при умові збереження у них систолічної функції міокарда [81].

На сьогодні питання щодо механізмів регуляції секреції та деградації МНП залишається певною мірою відкритим. Низкою науковців доведено, що окрім збільшення об'єму та тиску в порожнинах серця на рівень плазмової концентрації МНП мають вплив такі фактори, як вік, стать та ожиріння. Встановлено, що рівень пептиду зростає з віком, має статеві відмінності – вище у осіб жіночої статі, ніж у чоловіків [143]. Середня концентрація пептиду у обстежуваній популяції зростає з кожною декадою, незалежно від віку і стану організму. На думку авторів, це відображає статеву та вікову різницю у масі міокарда і, можливо, зниження ренального кліренсу МНП з віком. Крім того, з віком зростає жорсткість міокарда, що також веде до підвищеного синтезу НУП [196, 170].

При вивченні особливостей продукції МНП у хворих з ГХ, що зумовлена ХСН II А стадії, які страждають на ожиріння було виявлено, що у таких пацієнтів навіть у рамках однієї стадії ХСН, концентрація пептиду була нижчою, ніж у осіб з нормальною вагою тіла. Автори пов'язують це із тим, що клітини жирової тканини багаті на нейтральну ендопептидазу – фермент, відповідальний за кліренс пептиду, а також більшою концентрацією в адипоцитах рецепторів НУП типу С, які забезпечують зв'язування та виведення НУП з організму, що не можна не враховувати при користуванні для діагностики існуючими межовими рівнями МНП у осіб з надлишковою масою тіла [7].

Таким чином, рівень МНП – вірогідний ранній і тонкий показник початкових порушень функціонування ССС [132, 35]. В ході досліджень проведених співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова встановлено, що рівень плазмової концентрації МНП у практично здорових чоловіків достовірно не відрізнявся від практично здорових жінок постменопаузного віку ($p>0,05$). У чоловіків середнього віку з ЕГ II стадії та ЕГ, що зумовлена ХСН II А стадії II-III ФК за

НУНА рівні плазмової концентрації МНП - $(72,36 \pm 8,75)$ пг/мл та $(213,08 \pm 14,75)$ пг/мл, відповідно є достовірно нижчими, ніж у жінок постменопаузного віку хворих з ЕГ II стадії $(154,98 \pm 11,5)$ пг/мл та ЕГ, що зумовлена ХСН II А стадії II-III ФК $(250,41 \pm 12,44)$ пг/мл ($p < 0,05$). У роботі О. Л. Старжинської та співавторів (2009) встановлено, що у практично здорових чоловіків рівень МНП у плазмі крові має тенденцію до зростання з віком та негативно корелює з масою та площею поверхні тіла [82]. У дослідженні О. О. Сакович та співавторів (2011) визначено, що у жінок постменопаузного віку з ЕГ різних стадій та ожирінням середнє значення плазмової концентрації МНП є достовірно нижчим, ніж у жінок без ожиріння. В роботі розрахований межовий рівень МНП, що дорівнює 116 пг/мл (чутливість - 95,45 %, специфічність – 100 %, безпомилковість - 97,64 %, хибнонегативна відповідь – 4,55 %, хибнопозитивна відповідь – 0 %), який можна застосовувати для допоміжної діагностики ХСН II А стадії II-III ФК за НУНА у жінок постменопаузного віку із ЕГ та супутнім ожирінням [69].

Все ж таки суперечливими є дані про продукцію МНП у різних груп хворих (в залежності від статі, віку, етіології та стадії ХСН). Оскільки МНП є унікальним контррегулюючим фактором, що протидіє ефектам практично всіх відомих пресорних систем, його роль у розвитку та прогресуванні ХСН серед хворих на ГХ вимагає подальшого вивчення.

На відміну від МНП, С - натрійуретичний пептид є одним із найменш вивчених пептидів, володіє здатністю протидіяти негативному впливу вазоконстриктора ЕТ-1. Відомо, що СНП утворюється з пре-прогормона, має дві основні форми по 22 та 53 а.з. СНП-53 в основному локалізується у тканинах і є формою збереження пептиду, а СНП-22 – більш активний і міститься у плазмі і цереброспінальній рідині. Біологічні ефекти СНП зв'язують переважно з останньою формою. Пептид у такій формі знаходять у міокарді обох передсердь та шлуночків [156, 157].

Як і інші НУП, СНП має 17-членну кільцеву структуру, яка замикається дисульфідним зв'язком, що потрібно для з'єднання пептиду з натрійуретичними рецепторами. Відомо, що пептид опосередковує свою дію через рецептори до

НУП В та С типів – ННР-В та ННР-С, які за структурою є мембранними протеїнами, що діють через гуанілат-циклазний механізм. Рецепторні структури широко представлені практично в усіх тканинах організму людини. Особливо висока їх експресія спостерігається у нирках, серці, ендотелії судин, клітинах гладеньких м'язів. ННР-С пов'язують як реалізацію біологічного ефекту СНП, так і забезпечення метаболічного кліренсу всіх НУП [84].

Виділення СНП в більшому ступені збільшується під впливом таких агентів, як трансформуючий фактор росту, фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-1 і основний фактор росту фібробластів [167] та, в меншій мірі, залежить від змін внутрішньосерцевої гемодинаміки.

На даний час концентрація СНП в плазмі крові використовується в якості маркера ураження артерій при ГХ, оскільки доведено збільшення концентрації вказаного пептиду у таких хворих. Зокрема, показана роль СНП при виникненні та формуванні гіпертрофії артеріальної стінки в артеріях м'язового типу у пацієнтів із ГХ [142].

У ряді проведених досліджень були отримані непрямі підтвердження того, що СНП також може впливати на активність місцевої РААС. Автори встановили, що при одночасній інфузії СНП та ангіотензину I чи II відбувається зменшення вазоконстрикторної відповіді артерій передпліччя на ангіотензин I, але не ангіотензин II, що дозволяє припустити пригнічуючий вплив СНП на активність АПФ в ендотеліальних клітинах досліджуваних артерій [133, 167, 187].

Зростання плазмової концентрації СНП було зафіксовано у експериментальних дослідженнях з моделюванням серцевої недостатності [110, 113, 144]. У хворих з серцевою недостатністю також спостерігається підвищення рівня пептиду, але його рівень достовірно залежить від функціонального стану нирок та рівня інших медіаторів, зокрема, компонентів РААС [8]. Міокардіальний рівень пептиду, визначений методом імуногістохімічного аналізу, достовірно вищий, ніж у осіб контрольної групи. Встановлено також, що плазмова концентрація СНП не корелює з ехокардіографічними показниками

стану систолічної функції ЛШ. Загалом автори схильні розглядати СНП при серцевій недостатності більше як маркер прогнозу [110].

У ряді робіт підтверджено зростання рівня СНП у плазмі крові хворих з ГХ [75]. Вроботі Г. В. Вільчинського, С. В. Франчук, В. М. Жебеля (2012) показано, що плазмовий рівень СНП у жінок постменопаузного віку, мешканок Вінниці та Вінницької області з ГХ II стадії достовірно вищий, ніж у практично здорових осіб [15]. Подібні дані були отримані в роботі С. О. Степанця (2013), де у чоловіків з ГХ II стадії мешканців Подільського регіону концентрація СНП була вірогідно більшою, ніж у практично здорових пацієнтів чоловічої статі [85].

Стосовно нормативів плазмової концентрації СНП дані різняться. Цифри, які зустрічаються у літературі, стосуються переважно практично здорових чоловіків середнього віку. Для них середній рівень пептиду становить за різними даними в середньому 17-19 нг/л [101]. За даними Z. Gao та співавторів [125], у жінок з ГХ плазмова концентрація СНП складає 30 нг/л. Отже, питання нормального рівня СНП у плазмі крові, межових рівнів у хворих з різною серцево-судинною патологією досліджені недостатньо. Таким чином, у сімействі НУП СНП є найменш дослідженим, хоча очевидно, що пептид може претендувати на роль раннього діагностичного біомаркера ССЗ чи ступеня ураження серця та судин в процесі їх перебігу. Система НУП тісно співпрацює з РААС, реалізує свої ефекти через ендотелій судин, і, таким чином, є одним з потужних механізмів регуляції діяльності ССС в нормі та при патології.

1.4. Дерматогліфічні малюнки, як прогностичні маркери при серцево-судинній патології.

Достовірними методами дослідження в популяційній генетиці є визначення дерматогліфічних показників, які не змінюються протягом життя людини і можуть бути використані як генетичні маркери для оцінки схильності до ССЗ, зокрема, до ГХ [1, 25, 28, 29, 30]. Вони розглядаються як прогностичні ознаки подальшого стану організму. З'ясування цього питання допоможе пояснити неоднаковість враження органів мішеней у різних людей при

однаковій важкості хвороби і при спеціальних дослідженнях вибрати необхідний лікарський засіб [64, 36].

Дерматогліфіка – це розділ морфології людини, який вивчає шкірний рельєф долонних і підошовних поверхонь, де шкіра вкрита численними гребінцями (папілярними лініями), що утворюють певні візерунки, та є унікальними і стабільними маркерами індивідуальності, що формуються в період внутрішньоутробного розвитку людини. Дослідниками показано, що дерматогліфи є генетично детермінованими носіями спадкової інформації, які відіграють важливу роль у розумінні процесів виникнення та патогенезу багатьох спадковообумовлених хвороб до яких належить і ГХ [66, 95].

Широке використання дерматогліфів для вивчення спадковості обумовлено тим, що дерматогліфічні узорі на долонях та пальцях формуються разом з нервовою та серцево-судинною системами починаючи вже з семидесятого дня внутрішньоутробного розвитку людини та залишаються незмінними протягом всього життя [28, 30].

Дослідниками показано, що всі впливи зовнішнього середовища певною мірою, теж можуть впливати на формування ознак дерматогліфіки до закінчення формування гребінцевої шкіри, а саме на дев'ятнадцятому тижні розвитку людини. Зокрема, на їх формування впливає наявність гіпоксії плода, його положення у матці, внутрішньоматковий тиск. До внутрішньоутробних впливів відноситься також «материнський ефект» - домінування матері по тим чи іншим ознакам незалежно від статі дитини [33, 182]. Окрім того існують дані, які свідчать про дію Х-хромосоми на більшість структур пальцевої дерматогліфіки. Підтверджується факт впливу Х-хромосоми на кількісні ознаки пальцевої дерматогліфіки та на завиткові малюнки, а складність дерматогліфічного візерунку може відображати темп органогенезу і відбивати подальші зміни у онтогенезі [12, 19, 61].

Проаналізувавши значну кількість наукових робіт, І. С. Гусєва (1998) виділила три основні етапи формування гребінцевої шкіри людини [29]:

1. Підготовчий етап, який характеризується становленням схильності до гребенеутворення і підготовкою до «запуску» генів. Цей етап триває з кінця 8-го до початку 10-го тижня ембріогенезу.
2. Етап гребенеутворення і формування типів папілярних візерунків. На 10-11-му тижні ембріонального розвитку включаються гени, відповідальні за формування гребінцевої шкіри (специфічних її деталей і поверхневого рельєфу). Етап триває до 22-24 тижня внутрішньоутробного розвитку плода. До цього часу рельєф шкіри досягає остаточної зрілості.
3. Етап дозрівання гребінцевої шкіри: починається з 24-тижня розвитку плоду і до народження. На цьому етапі гребінцева шкіра дозріває як тактильний орган, формується сильний захисний роговий шар.

Папілярні лінії на пальцях утворюють малюнки 3 основних типів [23, 56]: дуга (A), завиток (W), петлі (U і R) і це є якісні ознаки пальцевої дерматогліфіки. Якщо петля відкривається в напрямку великого пальця, вона називається радіальною (R), в бік мізинця – ульнарною (U) (Рис.1.3;1.4).

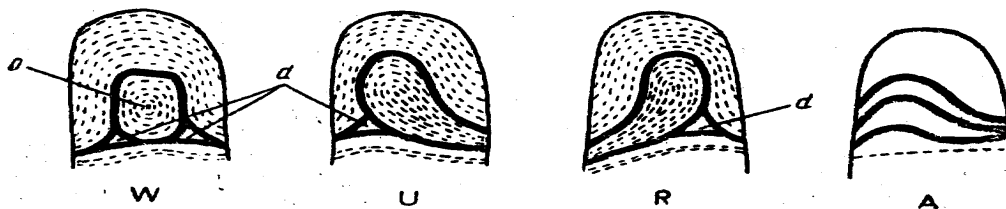


Рис.1.3 Типи основних пальцевих малюнків людини: W – завиток, U – ульнарна петля, R - радіальна петля, A – дуга, d – дельта узору, o – центр узору (адаптовано з Н. П. Майлис, 2008).

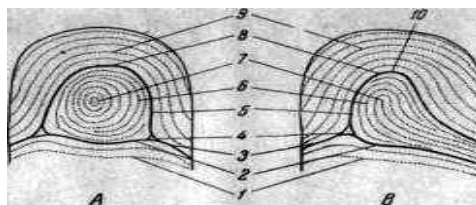


Рис.1.4 Топографія пальцевих малюнків (адаптовано з Т. Д. Гладкова, 1966). A - завиток; B - петля; 1- проксимальна трансверзальна система, 2 - проксимальний радіант, 3 – крайовий радіант; 4 - дельта; 5 - скелет малюнка; 6 - поле малюнка; 7 - серцевина малюнка; 8 - дистальний радіант; 9 - дистальна трансверзальна система; 10 - голова петлі.

Діагностичне значення мають кількісні ознаки пальцевої дерматогліфіки. З кількісних показників використовують гребінцевий рахунок - кількість гребінців, відрізків і крапок, які торкаються або перетинають лінію, що поєднує дельту і центр. Гребінцевий рахунок для 10 пальців обох кистей визначається як сумарний гребінцевий рахунок (СГР). Сумма гребеневого рахунку варіює від 0 до 300 та є індивідуальним кількісним показником.

В ряді робіт вказується на полігенний характер успадкування структур гребінцевої шкіри. В якості доказів називають їх значну варіабільність, близьку до нормального характеру популяційного розподілу, а також відсутність, в більшості випадків, кореляції між ознаками пальцевої та долонної дерматогліфіки [22, 24]. Були проведені спроби оцінки кількості генів, які відповідають, за ознаки папілярного рельєфу. При проведенні внутрішньопопуляційних досліджень прийшли до висновку, що на формування дерматогліфів впливає 6 – 9 генів, при цьому активно проявляються міжалельні взаємодії [16]. Була запропонована концепція полігенного успадкування пальцевих конфігурацій, по якій кількість ліній в малюнках на різних пальцях однієї та тієї ж самої кисті обумовлена взаємодією 3 незалежних пар генів [98].

По даним багатьох досліджень були отримані різноманітні дані щодо кількісних та якісних показників дерматогліфів у змішаних по статі групах між пацієнтами з ГХ та практично здоровими особами. Так, за даними D. Palyzová (1991) та співавторів у обстежуваних різної статі з діагностованою ювенільною гіпертензією віком від 13 до 27 років переважно визначалось збільшення частоти зустрічаємості завитків та більш високий гребінцевий рахунок при зменшенні частоти ульнарних петель [176].

У дослідженнях G. S. Oladipo, I. G. Osogba (2010) було показано, що відсоток частоти завитків в чоловічій і жіночій групі осіб з ГХ була вище, ніж у практично здорових представників обох статей. У пацієнтів з ГХ у 67 % визначався дерматогліфічний малюнок у вигляді завитка, а у 28 % переважали ульнарні петлі, крім того завитки на I пальці правої руки були тісно пов'язані з ГХ у чоловіків і жінок (100 % і 81 % відповідно) [115, 173].

У дослідженні U. E. Umana (2014) було встановлено, що як у чоловіків так і у жінок з ГХ переважно визначалось збільшення частоти зустрічаємості дерматогліфічного малюнка – типу ульнарна петля. Крім того, у чоловіків з ГХ не було виявлено зв'язку між дерматогліфічним малюнком типу ульнарна петля і ГХ, в той час як у жінок була виявлена дана асоціація [198]. У 2013 році S. B. Rudragouda та співавтори провели дослідження, в якому визначались дерматогліфічні малюнки у осіб різної статі з ГХ віком від 20 до 50 років, з метою застосування дерматогліфів в якості скринінгового метода обстеження для раннього виявлення ГХ. Встановлено, що як у чоловіків так і у жінок з ГХ переважно визначались дерматогліфічні малюнки типу радіальна петля і дуга, однак у практично здорових осіб різної статі переважали малюнки типу ульнарна петля [185].

Вченими Navodaya Medical College (2011), при вивченні дерматогліфів населення Карнатаки, що на південному заході Індії, виявлено, що у пацієнтів обох статей з ГХ рівень гребінцевого рахунку на I і IV пальцях правої руки був достовірно більший, ніж у пацієнтів, що входили у групу контролю. При цьому, у чоловіків з ГХ на I і IV пальцях правої руки достовірно частіше зустрічались завитки, дуги і петлі, ніж у практично здорових осіб. На I, III та V пальцях правої руки гребінцевий рахунок був вірогідно вищий, ніж у чоловіків з групи контролю [109].

Дослідниками університету Малаві та Порт-Харкорта, при визначенні характерних дерматогліфічних малюнків у мешканців південної Нігерії, виявлена більша частота зустрічаємості завитків у жінок, ніж у чоловіків [134].

Щодо європейського ареалу слід зазначити, що статевий диморфізм для ознак шкірного рельєфу є характерним, тому вивчення дерматогліфів, як прогностичних ознак розвитку і перебігу ССЗ окремо у чоловіків і жінок, є цілком обґрунтованим [13]. Однак, на теренах України комплексних досліджень із урахуванням дерматогліфічних малюнків, як можливих прогностичних маркерів ГХ у осіб чоловічої статі на сьогоднішній день недостатньо. В роботі О. Ф. Дзвіняцької (2000) визначено, що у мешканців Івано-Франківської області

домінують завитки на I та II пальцях правої руки, і це було інформативною ознакою ГХ для чоловіків [31].

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проводилось вивчення ролі дерматогліфів у прогнозуванні ІХС та ГХ (2001-2006). У хворих як з ІХС так і з ГХ встановлена асоціація між комбінаціями пальцевих малюнків і варіантами генотипу гена рецептору ангіотензина II першого типу [36, 47, 62, 64]. На сьогодні відомі особливості дерматогліфічних відбитків практично здорових чоловіків, мешканців Подільського регіону. Так, в пальцевих формулах на правій та лівій руках переважає частота зустрічаємості ульнарних петель та дуг, але в їх межах визначаються ліво-праворукі відмінності у зустрічаємості пальцевих малюнків ульнарних петель та завитків [36, 64].

Таким чином, генетичний компонент відіграє значну роль у розвитку ГХ та її ускладнень, зокрема, ХСН. Однак, вивчення впливу структурного поліморфізму гена МНП і АТ1-Р на ключові процеси в патогенезі ГХ та ХСН, яка ускладнює її перебіг, на наш погляд, повинно проводитися у спланованих дослідженнях з урахуванням популяційних відмінностей, віку, статі та особливостей перебігу захворювання. Перспективним є вивчення також впливу генетичного компонента, а саме поліморфізму гена мозкового НУП на рівень МНП та СНП в плазмі крові, як основних моментів у патогенезі ГХ, які можуть визначати перебіг ГХ та формування ХСН саме у чоловіків, середнього віку мешканців Подільського регіону. Усе вищезгадане і обумовлює необхідність проведення відповідного дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.

Під час дослідження проведено обстеження 191 чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону України, з них 79 увійшли до групи контролю. Для вирішення задач, поставлених перед початком дослідження, було обстежено 112 чоловіків, із них 62 хворих з ГХ II стадії та 50 пацієнтів з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії II-III функціональний клас (ФК) за NYHA. Усі пацієнти, що склали групу контролю та хворі з ГХ 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.

2.1.1. Обстежені особи з групи контролю.

До контрольної групи дослідження включено 79 чоловіків, середній вік яких становив $(49,01 \pm 0,73)$ років. Відбір осіб до контрольної групи проводився шляхом збору даних анамнезу та обстеження із використанням стандартних клінічних, інструментальних та лабораторних методів. До даної групи були включені чоловіки, результати об'єктивного та загально-клінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку органів кровообігу та на момент огляду дані пацієнти не висловлювали відповідних скарг. Під час відбору чоловіків до контрольної групи дослідження обов'язково враховувались такі критерії виключення із подальшого дослідження як симптоматичний характер АГ, наявність хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, порушень функції нирок, печінки, заздалегідь відомі обстежуваним особам ендокринні захворювання, хвороби системи крові. Вище перераховані захворювання виключались зі скарг пацієнтів, даних анамнезу, об'єктивного, лабораторного і інструментального обстежень а також детального аналізу

амбулаторних карт. Усі пацієнти, які увійшли до контрольної групи, як і чоловіки з ГХ II стадії та ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії II-III ФК за NYHA, були обстежені згідно карти обстеження (Додаток) та після підпису інформованих згод на участь у дослідженні і проведенні дактилоскопії та обробку персональних даних.

При вивченні анамнезу життя встановлено: 48 (60,76 %) чоловіків вели малорухливий спосіб життя, 11 (13,92 %) - палили, 42 (53,17 %) дотримувались звичайної дієти без обмеження солі.

При вивченні сімейного анамнезу виявлено, що обтяжену спадковість по гіпертонічній хворобі мали 15 (18,99 %) чоловіків з групи контролю. При визначенні індексу маси тіла (ІМТ) було виявлено, що у осіб контрольної групи переважно визначалась нормальна та надмірна маса тіла - відповідно у 50 (63,29 %) чоловіків та у 29 (36,71 %) осіб. Під час проведення фізикального обстеження ССС патологічні зміни не виявлялись.

Рівень САТ у чоловіків контрольної групи дорівнював ($120,51 \pm 1,11$) мм рт.ст., ДАТ – ($75,25 \pm 0,90$) мм рт.ст. Хоча рівні офісного АТ у пацієнтів, що склали групу контролю не перевищували нормотензивний рівень, так у 33 (41,77 %) осіб визначався нормальний АТ, у 20 (25,32 %) чоловіків був визначений оптимальний АТ, у 26 (32,91 %) осіб реєструвався високий нормальний АТ. Саме високий нормальний АТ у чоловіків контрольної групи може стати в подальшому своєрідною сходинкою до виникнення ГХ.

При аналізі ЕКГ у осіб чоловічої статі, що склали групу контролю нормальна частота ритму визначалась у 72 (91,13 %) чоловіків, синусова тахікардія - у 7 (8,87 %) осіб, середня частота ритму становила ($68,47 \pm 0,93$) за 1 хвилину.

2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу.

Під час відбору чоловіків, окрім вказаних вище критеріїв виключення з даного дослідження, обов'язково враховувалось наступне: верифікований діагноз ГХ (з обов'язковим виключенням симптоматичної АГ), наявність ГЛШ,

підтвердженої даними клінічного та інструментальних обстежень, відсутність в анамнезі та за даними медичної документації даних про перенесені такі ускладнення ГХ, як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів та анамнестичних вказівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню ГХ. Усім хворим призначали базисну терапію у відповідності з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2014) щодо профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384 та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року. Усі пацієнти отримували однакову стандартну терапію, при чому у 30 % випадків пацієнти отримували комбінацію інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретиків, у 40 % - комбінацію інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, у 10 % - комбінацію блокаторів рецепторів до ангіотензину II та тіазидоподібних діуретиків, у 5 % - комбінацію бета-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, у 15 % - монотерапію. Дослідження проводили при стабілізації стану пацієнтів.

Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384. Діагноз ХСН, як і ГХ, встановлювався на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження у відповідності із протоколом надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю, затвердженим наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року та рекомендаціями Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2012) та рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2016). Стан систолічної функції

міокарду ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ). Згідно рекомендаціям з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2016), пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ - належать до класу хворих з серцевою недостатністю і збереженою ФВ ЛШ, пацієнти з ФВ ЛШ 40-49 % - належать до класу хворих з серцевою недостатністю і помірно зниженою ФВ ЛШ, при ФВ ЛШ $< 40\%$ - хворі із зниженою ФВ ЛШ. Тому в ході наукової роботи пацієнти з ознаками ХСН II А стадії були розділені на дві групи – з ФВ $> 50\%$ та ФВ $< 50\%$.

В ході дослідження проведено обстеження 112 чоловіків хворих з ГХ, середній вік яких дорівнював ($49,66 \pm 0,40$) років та достовірно не відрізнявся від віку чоловіків, що увійшли до групи контролю. З них 62 пацієнта хворі з ГХ II стадії, середній вік ($49,19 \pm 0,66$ років). У 50 хворих з ГХ III стадії були виявлені клінічні ознаки ХСН II А стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х. Василенка, середній вік цих хворих становив ($50,14 \pm 0,99$) років та достовірно не відрізнявся від віку чоловіків із неускладненою ГХ II стадії і представників контрольної групи дослідження. Пацієнти із ознаками ХСН II А стадії знаходились в межах II-III ФК за NYHA.

Обстеженим пацієнтам з ГХ, діагноз супутньої ІХС виключали після оцінки пре-тестової імовірності захворювання на базі простих клінічних показників – на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, детального аналізу даних амбулаторних карт пацієнтів, результатів ЕКГ у спокої та ультразвукового дослідження серця в спокої. Про те, 5 (10,00 %) пацієнтів з другої основної підгрупи хворих з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії, висловлювали скарги на болі в серці, що не пов'язані з фізичним навантаженням. Їм додатково проводили пробу з дозованим фізичним навантаженням – велоергометрію, однак у цих пацієнтів ознак стабільної стенокардії виявлено не було.

Тривалість захворювання на гіпертонічну хворобу у чоловіків з ГХ II стадії склала в середньому ($9,02 \pm 0,78$) років. При дослідженні анамнезу життя встановлено: 52 (83,87 %) чоловіка вели малорухливий спосіб життя, 13 (20,97 %) - палили, 48 (77,42 %) – дотримувались звичайної дієти без обмеження солі.

Серед 62 чоловіків, хворих з ГХ II стадії у 10 (16,00 %) пацієнтів були виявлені ознаки ХСН I стадії, I ФК за NYHA, у інших 52 (84,00 %) осіб – ознак ХСН виявлено не було. При вивченні сімейного анамнезу визначено, що обтяжену спадковість по ГХ у чоловіків з ГХ II стадії визначена у 51 (82,26 %) чоловіка. При дослідженні ІМТ було виявлено, що у чоловіків з ГХ II стадії нормальна маса тіла визначалась у 28 (45,16 %) осіб, надмірна вага тіла у 21 (33,87 %), ожиріння I ступеня у 13 (20,97 %) осіб. Рівень САТ у чоловіків з ГХ II стадії дорівнював ($152,60 \pm 2,05$) мм рт.ст., ДАТ – ($90,60 \pm 0,98$) мм рт.ст. Встановлено, що 1 ступінь АГ реєструвався у 20 (32,26 %) пацієнтів, 2 ступінь АГ визначався у 23 (37,10 %) чоловіків, 3 ступінь АГ – у 19 (30,65 %) осіб.

Серед хворих з ГХ III стадії тривалість захворювання є вищою, ніж у пацієнтів з групи контролю та чоловіків з ГХ II стадії та складала ($13,24 \pm 0,28$) років ($p < 0,01$). При дослідженні анамнезу життя встановлено: 45 (90,00 %) чоловіків вели малорухливий спосіб життя, 26 (52,00 %) - палили, 46 (92,00 %) – дотримувались звичайної дієти без обмеження солі. При вивченні сімейного анамнезу встановлено, що обтяжену спадковість по ГХ мали усі 50 (100,00 %) чоловіків. При дослідженні ІМТ (розрахунок якого проводили після компенсації стану пацієнта) було визначено, що у чоловіків з ГХ III стадії, II-III ФК за NYHA нормальна маса тіла визначалась у 4 (8,00 %) чоловіків, надмірна вага тіла у 21 (42,00 %) пацієнта, ожиріння I ступеня у 22 (44,00 %) обстежуваних, ожиріння II ступеня у 2 (4,00 %) чоловіків, ожиріння III у 1 (2,00 %) особи. Рівень САТ у чоловіків з ГХ III стадії, II-III ФК за NYHA дорівнював ($173,82 \pm 2,08$) мм рт.ст., ДАТ – ($105,60 \pm 1,41$) мм рт.ст. Встановлено, що 1 ступінь АГ реєструвався у 6 (12,00 %) чоловіків, 2 ступінь АГ визначався у 22 (44,00 %) обстежуваних, 3 ступінь АГ – у 22 (44,00 %) осіб.

Оскільки ожиріння та високий рівень АТ є доведеними факторами ризику ССЗ, було вирішено проаналізувати ІМТ та величини АТ у чоловіків, що склали групу контролю та у пацієнтів з ГХ. Визначено, що у представників групи контролю та у чоловіків з ГХ II стадії переважно визначається нормальна маса тіла у 50 (63,29 %) та відповідно у 28 (45,16 %) осіб. У пацієнтів з ГХ III стадії

переважно реєструється надмірна маса тіла $n=21(42,00\%)$ та ожиріння I ступеню $n=25(50,00\%)$.

При порівнянні частоти зустрічаємості ІМТ у чоловіків між різними групами дослідження встановлено, що нормальна маса тіла вірогідно частіше зустрічається у пацієнтів контрольної групи, ніж у чоловіків з ГХ. Не визначено достовірної різниці при порівнянні показників частоти зустрічаємості надмірної маси тіла між пацієнтами усіх груп дослідження ($p>0,05$). Ожиріння I ступеню вірогідно частіше визначалось у чоловіків з ГХ III стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Частота зустрічаємості різного ІМТ у чоловіків контрольної групи та хворих з ГХ II і III стадій, (%)

Група	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0 - 34,9 кг/м ² (ожиріння I ступеня)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	63,29 % (n=50) (1)	36,71 % (n=29) (4)	-	$p_{4-1}<0,01$
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	45,16 % (n=28) (2)	33,87 % (n=21) (5)	20,97 % (n=13) (7)	$p_{5-2}>0,05$ $p_{7-2}<0,01$ $p_{7-5}>0,05$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	8,00 % (n=4) (3)	42,00 % (n=21) (6)	50,00 % (n=25) (8)	$p_{6-3}<0,01$ $p_{8-3}<0,01$ $p_{8-6}>0,05$
p	$p_{2-1}<0,05$ $p_{3-1}<0,01$ $p_{3-2}<0,01$	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}>0,05$ $p_{6-5}>0,05$	$p_{8-7}<0,01$	

При порівнянні рівнів офісного АТ у обстежуваних осіб встановлено, що у пацієнтів з ГХ II і III стадій рівень як САТ так і ДАТ був достовірно вищим, ніж у представників контрольної групи. Найбільший рівень, як САТ так і ДАТ визначався у пацієнтів з ГХ III стадії (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону, мм рт.ст., ($M \pm m$)

Групи	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.
Пацієнти групи контролю (n=79)	120,51 $\pm$ 1,11(1)	75,25 $\pm$ 0,90 (4)
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	152,60 $\pm$ 2,05 (2)	90,60 $\pm$ 0,98 (5)
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	173,82 $\pm$ 2,08 (3)	105,60 $\pm$ 1,4 (6)
p	p ₂₋₁ <0,0001 p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ <0,01	p ₅₋₄ <0,001 p ₆₋₄ <0,001 p ₆₋₅ <0,001

Під час аналізу скарг хворих з ГХ II стадії виявлено, що наявність головного болю скаржились 42 (67,74 %), на запаморочення - 20 (32,26 %), мерехтіння мушок перед очима 25 (40,32 %), шум в голові – 30 (61,29 %) чоловіків. Під час дослідження встановлено, що 10 (16,12 %) чоловіків з ГХ II стадії і ХСН I стадії, I ФК за NYHA висловлювали скарги на задишку і втомлюваність при надмірному фізичному навантаженні.

Під час проведення фізикального обстеження чоловіків з ГХ II стадії спостерігались наступні зміни: розлитий серцевий поштовх реєструвався у 46 (74,19 %) хворих, зміщення лівої межі серця - у 52 (83,87 %) пацієнтів. При проведенні аускультатії серця ослаблення I тону на верхівці визначався у 55 (88,71 %) пацієнтів, акцент II тону над аортою – у 59 (95,16 %) осіб.

При аналізі ЕКГ пацієнтів з ГХ II стадії нормальна частота ритму визначалась у 35 (56,45 %), синусова тахікардія - у 21 (33,87 %) осіб, а синусова брадикардія – у 6 (9,68 %), середня частота ритму становила (75,60 $\pm$ 1,78) за 1 хвилину. Ознаки гіпертрофії ЛШ за електрокардіографічними критеріями виявлялися у 59 (95,16 %) хворих, проте при проведенні ехокардіографії ознаки гіпертрофії ЛШ виявлені у 62 (100,00 %) чоловіків. Всі особи мали ФВ > 50 %. Ангіопатія сітківки гіпертонічного генезу була діагностована у 56 (90,32 %) хворих.

Дещо інші дані анамнезу та огляду були отримані при обстеженні чоловіків з ГХ III стадії. Всі хворі висловлювали скарги на задишку під час звичайного або незначного фізичного навантаження, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, наявність набряків на нижніх кінцівках. На головний біль скаржилось 47 (94,00 %) чоловіків, 25 (50,00 %) – на відчуття шуму у вухах, 38 (76,00 %) – головокружіння та мерехтіння мушок перед очима.

Під час проведення фізикального обстеження пацієнтів з ГХ III стадії, II-III ФК за NYHA розлитий серцевий поштовх реєструвався у 50 (100,00 %) хворих, зміщення лівої межі серця - у 50 (100,00 %) хворих. При аускультатії серця ослаблення I тону на верхівці виявлено у 50 (100,00 %), акцент II тону над аортою – у 47 (94,00 %). У всіх хворих в вечірні години визначались симетричні, холодні на дотик, щільні набряки, які розповсюджувались не вище верхньої третини гомілок; в ранковий час у 42 (84,00%) пацієнтів зберігались вищеописані набряки, але їх розповсюдженість не відмічалась вище рівня нижньої третини гомілок, у 8 (16,00%) осіб набряки проходили до ранку. При обстеженні органів дихання у чоловіків даної групи патологічних змін виявлено не було. При обстеженні органів черевної порожнини у 42 (84,00 %) хворих печінка виступала з-під краю реберної дуги на 2-3 см по правій середньо-ключичній лінії.

Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012) з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, стадію ХСН II А - встановлювали відповідно критеріям хронічної недостатності кровообігу за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка (1935). Функціональний клас ХСН встановлювали відповідно до класифікації NYHA (1964).

Аналізуючи ЕКГ пацієнтів з ГХ III стадії, II-III ФК за NYHA, було виявлено наступні варіанти порушень ритму та провідності: у 18 (36,00 %) осіб – синусова тахікардія, у 6 (12,00 %) - синусова брадикардія, у 16 (32,00 %) – суправентрикулярна екстрасистоля, у 2 (4,00 %) - поодинокі шлуночкові екстрасистоли I градація по В. Lown (1971), у 8 (16,00 %) – блокада лівої ніжни пучка Гіса. ЕКГ - ознаки ГЛШ виявлені у 50 (100,00 %) хворих.

При проведенні ехокардіографічного обстеження ГЛШ та діастолічна дисфункція виявлена у 50 (100,00 %) хворих. Обстежених з ГХ III стадії розподілено на 2 групи – із ФВ > 50 % та ФВ < 50 %. До першої групи увійшло 20 пацієнтів, до другої – 30 чоловіків хворих з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії. У 43 (86,00 %) обстежених діагностована ангіопатія сітківки гіпертонічного генезу.

Набір пацієнтів, які увійшли до контрольної групи дослідження та хворих з ГХ різної тяжкості, проводився спільно з Г. О. Палагнюк на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методика визначення генотипу гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Для визначення алелей поліморфної ділянки (Т-381С) гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) геномну ДНК виділяли фенол-хлороформним методом із використанням комплекту для виділення ДНК/РНК із сироватки чи плазми крові (НПФ «ЛиТех», Росія).

Відбір крові для дослідження проводився натщесерце із кубітальної вени у кількості 4 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові). Зібраний матеріал зберігався при температурі - 20°C не більше 6 місяців до початку аналізу.

Поліморфні ділянки гена МНП ампліфікували за допомогою ПЛР. Кінцевий об'єм реакційної суміші склав 25 мкл та містив:

- специфічні олігонуклеотидні праймери – по 66 нг кожного:
5' – CTGTGAGTCACCCCGTGCTC - 3'; 5' - GGCAGGAACGCGCTGGAGAC - 3';
- 2,5 мкл 10-кратний буфер для ампліфікації;
- 2 мМ хлориду магнію;
- 0,2 мМ суміші дезоксинуклеотидтрифосфатів (dNTP);
- 2,5 од. Taq ДНК-полімерази;

- 20-50 нг геномної ДНК.

У пробірки зверху нашаровували 25 мкл мінерального масла.

Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі “Терцик” (ООО “ДНК-Технология”, Росія). Для ідентифікації алелей проводили рестрикційний аналіз ампліконів за допомогою 2U ендонуклеази рестрикції MspI (СибЭнзим, Росія) при 37°C. Були отримані рестрикційні фрагменти: алель -381Т розміром 48 пар нуклеотидів (п.н.) та 139 п.н.; алель -381С мала фрагменти розміром 48, 68 і 71 п.н.

Продукти розщеплення поліморфних ділянок гена МНП виявляли за допомогою горизонтального електрофорезу в 4 % агарозному гелі в однократному TBE (50 мМ трис-Н₃ВО₃ та 2 мМ ЕДТА, рН 8.0), протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. В якості маркеру молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/Alu I. Гелі фарбували етидіумом бромідом із наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

2.2.2. Методика визначення генотипу гена рецептора ангіотензину II першого типу (AT1-R) шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

Для визначення алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена рецептора ангіотензину II першого типу (AT1-R) геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові використовуючи набір «Комплект для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (НПФ «ЛитТех», Росія).

Відбір крові для дослідження проводився натщесерце із кубітальної вени у кількості 4 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові). Зібраний матеріал зберігався при температурі - 20°C не більше 6 місяців до початку аналізу.

Генотипування поліморфної ділянки (A1166C) гена AT1-R виконували шляхом проведення ампліфікації, методом ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Росія). Проводили паралельно дві реакції ампліфікації з двома парами алельспецифічних олігонуклеотидних праймерів: AT1R-L (5' –

CCTGCACCAT – GTTTTGAGGTTGAGTGAC - 3') і AT1R-R (5' - AAAATAACAGGACA – AAAGGAGGCTAGGGAG - 3') (НПФ «ЛитТех», Росія).

Програма ампліфікації для гена AT-1R включала початкову денатурацію при 93°C впродовж 60 секунд, 35 циклів: 93° 10 секунд, відпал при специфічній для кожної пари праймерів при температурі 64°C, 10 секунд, елонгацію ланцюга при 72°C, 20 секунд, завершувала програму фінальна елонгація при 72°C, 60 секунд. Отримували три типи продуктів ампліфікації: гомозигота за алеллю 1, гетерозигота, гомозигота за алеллю 2: алель 1 – алель, що вказана до позиції заміни, алель 2 – алель, що вказана після позиції заміни.

Електрофоретичне розділення ампліконів проводили методом горизонтального електрофорезу в напрямленні від катода (-) до анода (+) в 3 % агарозному гелі при напрузі 10-15 V на 1 см гелю. Для електрофорезу використовували 1x трис-ацетатний (ТАЕ) буфер, що готували з 50 x ТАЕ буфера (0,04М трис-ацетат, 0,002М ЕДТА, рН=8,3). Гелі фарбували 1 % розчином етидіуму броміду. Фрагменти ДНК, що аналізувалися, проявлялися у вигляді червоних смуг при опроміненні УФ-світлом із довжиною хвилі 310 нм.

2.2.3. Методика визначення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду шляхом імуно-ферментного аналізу.

Для визначення концентрації МНП у плазмі крові обстежуваних використовували метод ІФА з використанням стандартного набору фірми «Peninsula laboratories Inc.» (США). Забір крові для дослідження проводили натщесерце о 8-й годині, за 12 годин до останнього прийому їжі із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові охолодженим шприцем у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові) та апротинін (500 КОд на 1 мл крові). Відразу після забору, цільну кров центрифугували протягом 15 хв. при 1600 об./хв. при температурі 0°C. Отриману плазму переносили у поліпропіленову пробірку типу Ependorі.

Максимальний термін зберігання матеріалу при температурі - 32°C до проведення імуноферментного аналізу не перевищував 6 місяців. У лунки

планшетів вносили по 25 мкл первинних антитіл до МНП, потім проводили інкубування протягом 60 хв. при температурі + 18-25⁰С для зв'язування первинних антитіл зі стінками лунок. Далі вносили по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями МНП) та проб плазми крові і повторно проводили інкубування протягом 120 хв. при температурі + 18-25⁰С для зв'язування з первинними антитілами, після чого вносили по 25 мкл розчину біотинільованого натрійуретичного пептиду.

Після інкубації незв'язаний МНП видаляли шляхом промиванням плашки. Лунки відмивались від надлишку незв'язаних реагентів, потім в них вносилося 100 мкл ензиму (стрептавідин–пероксидазу) та проводилось інкубування протягом 60 хв. при температурі + 18-25⁰С для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ- ензим. Потім лунки повторно відмивались від надлишку незв'язаних реагентів і вносились 100 мкл субстратного розчину. Проводили наступне інкубування протягом 30 хв. при температурі + 18-25⁰С, після чого реакція зупинялась 100 мкл стоп-розчину. Надалі проводили фотометрування при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 620 нм) на автоматичному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина).

2.2.4. Методика визначення концентрації судинного натрійуретичного пептиду шляхом імуно-ферментного аналізу.

Концентрація С-натрійуретичного пептиду у плазмі крові обстежуваних також визначали за допомогою методу ІФА. Забір крові для дослідження проводили натщесерце, за 12 годин до останнього прийому їжі, о 8-й годині ранку із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові, після чого проводили виділення сироватки, час від забору цільної крові та виділення сироватки не перевищував 30 хвилин. Температура зберігання зразків складала - 25° С. Для визначення плазмової концентрації СНП шляхом ІФА використовували реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина): у лунки планшету вміщували 50 мкл сироватки (стандарту), потім додавали 200 мкл кон'югату. Надалі протягом 40 годин проводили інкубацію, обов'язковими умовами для якої являлись кімнатна

температура в приміщенні та відсутність світла. Після інкубації проводили п'ятикратне промивання плашки, додавали 200 мкл субстрату, після чого проводили повторну інкубацію протягом 30 хвилин. Після інкубації до лунок вносили по 50 мкл стоп-реагенту та проводили безпосереднє визначення рівня СНП. ІФА виконували на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Вимірювання проводили за допомогою стандартів, які входять до складу набору.

2.2.5. Методика визначення показників спектру ліпідів та концентрації глюкози в крові.

Визначення показників ліпідного спектру ферментативним калориметричним методом проводили на біохімічному аналізаторі «Specific Basic Kone» (Фінляндія) з використанням набору «Human» (Німеччина). Визначали рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ). Концентрацію холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за методом [41], який ґрунтується на властивості холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), на відміну від ЛПВЩ, утворювати нерозчинні комплекси з гепарином у присутності іонів марганцю. Рівень ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Фрідвальда: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ХС} - \text{ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{тригліцериди})$; ХС ЛПДНЩ – за формулою: $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 5 \times 2,29$.

За нормальні значення (відповідно до Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань в клінічній практиці, 2016 року та Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384) визначені наступні показники : загальний ХС – менше 5,0 ммоль/л, ЛПНЩ – менше 3,0 ммоль/л, ЛПВЩ – більше 1,0 ммоль/л, ТГ – менше 1,7 ммоль/л. При відхиленні хоча б одного з показників від нормальних значень діагностували дисліпідемію [178].

Визначення концентрації глюкози в крові ферментативним глюкозооксидазним методом проводили на біохімічному аналізаторі «Specific Basic Kone» (Фінляндія) із використанням набору «Філісіт» (Україна). Метод ґрунтується на здатності глюкози окислюватися в присутності глюкозооксидази. Перекис водню, що утворюється під дією пероксидази, окислює субстрат з утворенням зафарбованого продукту, що визначається фотометрично.

2.2.6. Методи дослідження стану внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки.

Для оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ехокардіографічне обстеження, яке виконувалось на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). При проведенні ультразвукового дослідження серця (УЗД) в основному використовувались парастернальний та апікальний доступи, за необхідності - субкостальний та супрастернальний доступи. Спочатку виконувалося В-модальне дослідження, потім – М-модальне, яке завжди проводилося виключно із парастернального доступу з позиції довгої осі ЛШ.

Визначали наступні показники: передньозадній розмір лівого передсердя, кінцево-сistolічний (КСР, см) та кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КДР, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) і товщину задньої стінки ЛШ (ТЗЛШ, см) у кінці діастоли, розраховували фракцію викиду ЛШ (ФВ, %), фракцію передньо-заднього укорочення (S, %), ударний об'єм (УО, мл), кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл); кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), ударний індекс (УІ, мл/м²), індекс кінцевого систолічного (іКСО, мл/м²) та кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (іКДО, мл/м²), серцевий індекс (СІ, л/хв.×м²) за загальноприйнятою методикою [46]. Розраховувались наступні показники: частота серцевих скорочень (ЧСС), площа поверхні тіла за формулою ($Stіла = вага^{0,432} \cdot зріст^{0,725} \cdot 0,007183, м^2$), відносна товщина стінок міокарда ЛШ (ВТС) за формулою $= (ТЗСЛШ + ТМШП) / КДР$, маса міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою $= (1,04 \cdot [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - КДР^3] - 13,6)$. Індекс маси

міокарда ЛШ (іММЛШ, г/м²) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за формулою Американського товариства з ехокардіографії, причому критерієм гіпертрофії ЛШ для чоловіків вважали іММЛШ ≥ 115 г/м².

За показниками іММЛШ визначали наявність та ступінь гіпертрофії ЛШ, згідно з методичними рекомендаціями Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України (2012) [71] та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [102].

Помірну гіпертрофію ЛШ встановлювали при значенні іММЛШ до 170 г/м², виражену – вище 170 г/м². У пацієнтів з наявністю ГЛШ та ВТС менш ніж 0,42 визначали ексцентричний характер гіпертрофії; у пацієнтів з наявністю ГЛШ та ВТС більш ніж 0,42 – концентричний [67].

Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою імпульсної доплер-ехокардіографії з апікального доступу у чотирикамерній позиції із розміщенням контрольного об'єму на рівні кінців стулок мітрального клапану. Визначали такі параметри: швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с); швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с); співвідношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А,); час раннього діастолічного наповнення ЛШ (Те, мс); час пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Та, мс); час уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (ТD, мс); час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс) [38,46].

Усім пацієнтам проводили вимірювання офісного АТ відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затверджений Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року № 384 із використанням тонометра фірми Rossmax GB 102, Швейцарія.

1.2.7. Методика велоергометричного дослідження.

Для виключення ІХС пацієнтам проводили навантажувальний тест «ВОЗ» на велоергометрі «VKK-12», вироблений в Україні. Методика передбачає створення східчасто-зростаючого навантаження з однаковим кроком:

$P/n/ = P/1/ + ПН*(n-1)$, де $P/1/$ - навантаження на 1 сходинці; $P/n/$ - навантаження на n -ій сходинці; ПН – приріст навантаження; n – номер сходинки.

Початкова установка методики: число сходинок 7 (1-7), тривалість сходинки 3 хв., тривалість паузи 0 хв. Навантаження 1 сходинки 50 Вт.

Велоергометр «VKK-12» забезпечував автоматизований контроль безпеки пацієнта по ЧСС, АТ, ЕКГ. При досягненні межових значень параметрів ЧСС, АТ, ЕКГ, виявленні неадекватних реакцій ССС, включався сигнал «Тривога». Контроль безпеки по ЧСС здійснювався за допомогою контрольних, субмаксимальних та межових значень ЧСС. Межові значення ЧСС визначались за формулою: Межова ЧСС = 220 - вік.

Контроль безпеки по ЕКГ включав зміщення або нахил сегменту ST (позитивний, негативний або горизонтальний більш ніж на 0,2 мВ в будь-якому відведенні), амплітуди зубців R (зменшення амплітуди на 50 % від вихідного рівня) та T (зміна зубця T на інверсний по відношенню до вихідного рівня в будь-якому відведенні та його амплітуда більше 0,15 мВ по абсолютній величині), наявність екстрасистол (частота перевищує 10 %). При появі даних ознак включався сигнал «Тривога».

Контроль безпеки по АТ проводився шляхом моніторингування АТ. При досягненні значення 220/120 мм рт. ст., або падінні САТ на 20 мм рт.ст. від вихідного при навантаженні, включався сигнал «Тривога».

При появі болю за грудиною чи в області серця, втоми, задишки, комбінації симптоматики і включенні сигналу «Тривога» або лише при включенні сигналу «Тривога» тест з навантаженням розцінювався як позитивний і такі хворі не включались у дослідження.

2.2.8. Методика дерматогліфічного обстеження.

Усім пацієнтам, що увійшли до групи контролю та пацієнтам з ГХ проводили дерматогліфічне обстеження пальців обох кистей за допомогою сучасного портативного прокатного сканера Futronic FS50 (Корея). За допомогою скануючої області пристрою – 40,64 x 38,10 мм, дерматогліфічні

малюнки зчитували в режимі прокату, що дало змогу отримати високоякісне і точне графічне зображення всіх топографічних зон відбитка кожного пальця. Вдосконалена оптична система сканера може захопити 800 x 750 пікселіві 500 точок на дюйм зображення за 0,1 секунду.

Трактування і розшифровка дерматогліфічних малюнків проводилась за методикою Т.Д. Гладковою. Із якісних параметрів визначали тип малюнка: дуга (А), завиток (W), ульнарна петля (U) та радіальна петля (R).

Вивчення дерматогліфічних малюнків кистей рук проводилось сумісно з Г. О. Палагнюк на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова 79 чоловікам, що склали групу контролю, 62 пацієнтам хворим з ГХ II стадії та 43 чоловікам з ГХ III стадії (4 особи відмовились від проведення дерматогліфічного обстеження, у 3 пацієнтів отримані не якісні малюнки через своєрідну будову шкірних гребенів).

До кількісних дерматогліфічних ознак відносили гребінцевий рахунок (ГР) – число шкіряних гребнів пальця від дельти до центра узора. За допомогою лінійки з'єднується центр пальцевого узора з одним із трирадіусів, олівцем проводиться пряма лінія і підраховується кількість гребнів, відрізків, точок, які торкаються цієї лінії. В підрахунок не входять ні центр узора, ні сама дельта. Так як дуги не мають трирадіусів, то при їх підрахунку кількість гребнів позначається як 0. В завитку гребні підраховували з того боку, де їх більше, оскільки центр завитка може бути зміщеним.

Гребінцевий рахунок для 5 пальців однієї кисті визначається як загальний гребінцевий рахунок, а для 10 пальців обох кистей – як сумарний гребінцевий рахунок (СГР). Сумма гребеневого рахунку варіює від 0 до 300 та є індивідуальним кількісним показником.

2.2.9. Методи математичної обробки результатів дослідження.

Математична обробка результатів включала наступні методи: розрахунок первинних статистичних показників, виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками, встановлення взаємозв'язку між перемінними за

допомогою параметричного (кореляція Пірсона) та непараметричного (кореляція Спірмена) кореляційного аналізу, аналіз таблиць спряженості, дискримінантний аналіз, дисперсійний аналіз.

Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваних популяціях рівновазі Харді-Вайнберга перевіряли за допомогою програмного калькулятора "Випадок-контроль". Відношення шансів (ВШ) розраховували за допомогою програмного калькулятора «Випадок-контроль» (http://gen-expert.ru/calculator_or.php). ВШ = 1 розглядали як відсутність асоціації, ВШ > 1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), ВШ < 1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Для кількісних показників первинна статистична обробка включала у себе розрахунок середнього арифметичного (М), похибки середнього арифметичного (m), середньоквадратичного відхилення (σ). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t–критерієм Стьюдента (t) для незв'язаних вимірювань. Для вибірок, розподілення яких не відповідало закону нормального розподілу, відмінності оцінювали за критеріями U - Манна-Уїтні.

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховували за таблицями спряженості за допомогою критерію χ^2 -Пірсона. Множинний покроковий регресійний аналіз здійснювали з використанням прямого покрокового методу та визначенням відносного ризику (RR) спектру предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ з 95% СІ довірчим інтервалом (RR = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація).

При визначенні межового рівня мозкового натрійуретичного пептиду у плазмі крові використовували формулу, запропоновану М. Ю. Антомоновим у співавторстві з В. М. Жебелем О. О. Сакович, Г. В. Вільчинським, О. О. Сінгх [3,63]: $X = [(M_1 + 2 \cdot m_1) + (M_2 - 2 \cdot m_2)] / 2$, де X – межовий рівень НУП; M_1 – середнє значення рівня НУП у групі з відсутністю ознаки (умовно здорових); m_1

– похибка M_1 ; M_2 - середнє значення рівня НУП у групі з наявністю ознаки (умовно хворих); m_2 – похибка M_2 .

При визначенні межового рівня та у ході проведення дискримінантного аналізу встановлювали чутливість (відносна частота віднесення істинно хворого до класу хворих), специфічність (відносна частота віднесення істинно здорового до класу здорових), безпомилковість (відносна частота прийняття безпомилкових рішень, як по відношенню до істинно хворих, так і до істинно здорових), хибнонегативну (відносна частота віднесення істинно хворого до класу здорових) та хибнопозитивну (відносна частота віднесення істинно здорового до класу хворих) відповіді запропонованих методик В. И. Юнкерovým, С. Г. Григорьевым) [91]: Чутливість = $(100 \cdot a) / (a + b)$ (%), де a – кількість умовно хворих осіб із наявністю ознаки; b - кількість умовно хворих осіб із відсутністю ознаки. Специфічність = $(100 \cdot d) / (c + d)$ (%), де c - кількість умовно здорових осіб із наявністю ознаки; d - кількість умовно здорових осіб із відсутністю ознаки. Безпомилковість = $100 \cdot (a + d) / (a + b + c + d)$, (%). Хибнонегативна відповідь = $(100 \cdot b) / (a + b)$, (%). Хибнопозитивна відповідь = $(100 \cdot c) / (c + d)$, (%).

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 3

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ МОЗКОВОГО І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ ПРЕДСТАВНИКІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Питання спадкової обумовленості функціонування ССС у фізіологічних умовах цікаве перш за все тим, які тенденції у гемодинамічних процесах закладаються з народження. Хоча реалізація генотипу у певний фенотип залежить і від впливу зовнішніх факторів, однак ступінь змін у тих чи інших умовах значною мірою визначається спадковістю. Тому, закономірним є вивчення розповсюдження поліморфізму гена МНП і можливо пов'язаного з ним плазмового рівня мозкового НУП у представників контрольної групи дослідження, жителів певного регіону та аналіз гемодинамічних показників у осіб з різними генотипами. Не менш цікавим є визначення у обстежуваних концентрації малодослідженого представника групи натрійуретичних пептидів – СНП, який виробляється переважно у стінці судин.

3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження.

Розподіл частот генотипів і алелей гена мозкового натрійуретичного пептиду серед представників контрольної групи, мешканців одного регіону (тобто осіб, які проживають на даній території в третьому поколінні) з урахуванням статі та віку, може дати уяву про певні закономірності формування у фенотипі носія того чи іншого варіанта гена МНП.

Розподіл частот генотипів та алелей гена МНП серед чоловіків контрольної групи відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Середній вік пацієнтів у цій групі становив $(49,01 \pm 0,73)$ років. Встановлено, що у осіб чоловічої статі частота генотипу T381T гена МНП складає 31,65 % (n=25), генотипу T381C - 49,37 %

($n=39$), а генотипу С381С - 18,90 % ($n=15$) ($p_{cc-тг}>0,05$; $p_{тс-cc}\leq 0,05$; $p_{тс-тг}>0,05$). Визначено, що серед досліджуваного контингенту переважає генотип Т381С гена МНП (49,37 %) (Рис. 3.1).

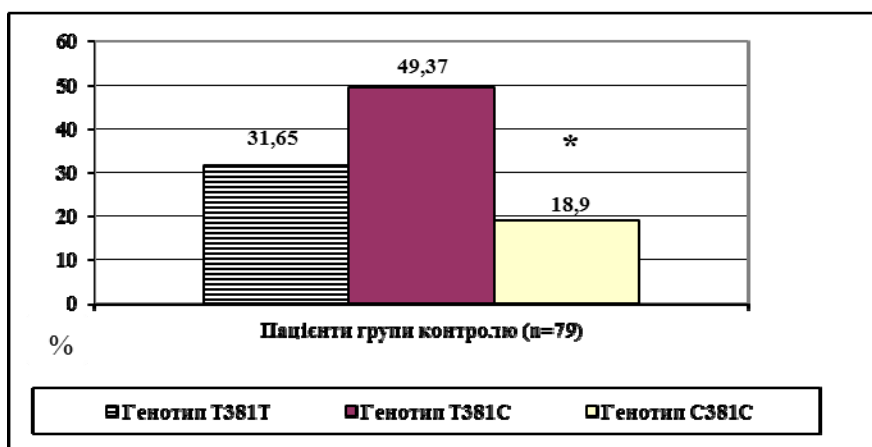


Рис. 3.1 Розподіл частот генотипів гена МНП серед представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p\leq 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом Т381С в межах групи.

В ході статистичного аналізу в зв'язку з відносною малою чисельністю носіїв генотипу С381С - було об'єднано гетерозигот Т381С гена МНП та гомозигот С381С в спільну групу – носіїв алелі С. Частота зустрічаємості носіїв алелі С склала - 68,35 % ($n=54$).

При вивченні частотного розподілу алелей гена МНП було встановлено, що серед представників контрольної групи алель Т зустрічається у 43,67 % осіб, алель С – у 56,33 %. При порівнянні частот алелей гена МНП також виявлені достовірні розбіжності ($p<0,05$). Таким чином, у чоловіків контрольної групи переважає генотип Т381С та алель С гена МНП (Рис. 3.2).

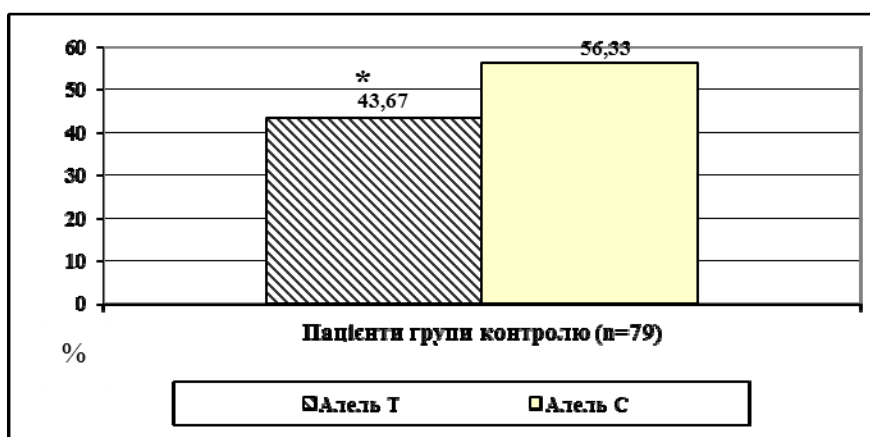


Рис. 3.2 Розподіл частот алелей гена МНП серед представників контрольної групи, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p \leq 0,05$) при порівнянні з: * - алеллю С в межах групи.

Враховуючи можливу асоціацію поліморфізму гена МНП та активності РААС, фізіологічним антагоністом якої є цей пептид, проведено аналіз співвідношення між частотою розповсюдження окремих генотипів МНП та АТ1-Р. Встановлено, що серед 25 осіб, які є носіями генотипу Т281Т гена МНП в 60,00 % визначений генотип АА гена АТ1-Р та 40,00 % осіб є носіями алелі С гена АТ1-Р; серед 54 чоловіків носіїв алелі С гена МНП – 62,96 % осіб є носіями генотипу АА гена АТ1-Р і 37,04 % пацієнтів – носіями алелі С гена АТ1-Р. Визначено, що як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП домінує генотип АА гена АТ1-Р (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл генотипів гена ангіотензину II 1 типу (АТ1-Р) серед представників контрольної групи, носіїв різних генотипів гена МНП, (%)

Генотипи гена МНП	Генотипи гена АТ1-Р		p
	Носії генотипу АА	Носії алелі С	
1	2	3	4
Гомозиготи Т381Т (n=25)	60,00 % (n=15) (1)	40,00 % (n=10) (3)	$p_{3-1} \leq 0,05$

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Носії алелі С (n=54)	62,96 % (n=34) (2)	37,04 % (n=20) (4)	$p_{4-2}<0,05$
p	$p_{2-1}>0,05$	$p_{4-3}>0,05$	

У зв'язку з тим, що генетичний поліморфізм МНП може опосередковано впливати на рівень АТ, було вирішено вивчити розподіл частот генотипів гена мозкового НУП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону з різним сімейним анамнезом щодо ГХ.

До осіб з обтяженою спадковістю ми відносили чоловіків, у сім'ї яких хоча б один із родичів першого ступеня спорідненості (батьки, рідні брати чи сестри) хворів на задокументовану ГХ.

Встановлено, що у чоловіків контрольної групи обтяжена спадковість стосовно ГХ, за даними анамнезу, виявлена у 15 осіб, що складає 19,00 %, в той же час відсутність даного фактору ризику виявлена достовірно частіше у 64 (81,00 %) чоловіків ($p<0,01$). При порівнянні частот розподілу генотипів МНП у представників контрольної групи із обтяженою спадковістю по ГХ не визначено вірогідної різниці між носіями генотипу Т381Т - 12,00 % (n=3) і носіями алелі С - 22,22 % (n=12) ($p>0,05$) (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, представників контрольної групи із обтяженою спадковістю по гіпертонічній хворобі, (%)

Генотипи гена МНП	Необтяжена спадковість по ГХ	Обтяжена спадковість по ГХ	p
1	2	3	4
Гомозиготи Т381Т (n=25)	88,38 % (n=22) (1)	12,00 % (n=3) (3)	$p_{3-1}<0,0001$

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Носії алелі С (n=54)	77,78 % (n=42) (2)	22,22 % (n=12) (4)	$p_{4-2} < 0,0001$
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	

Загальновідомо, що одним із провідних факторів ризику ГХ є ожиріння. Ключовим регулятором рівня вільних жирних кислот у крові є жирова тканина, а при її гіпертрофії продукується надлишок цитокінів гіпертензивного і прозапального характеру (фактор некрозу пухлин α , лептин, адипонектин, резистин тощо). З огляду на це, було вирішено оцінити показники маси тіла за значенням індексу маси тіла при успадкуванні того чи іншого поліморфного варіанту гену МНП у представників контрольної групи дослідження. Встановлено, що у осіб групи контролю частота розподілу серед чоловіків з нормальною та надлишковою масою тіла при успадкуванні різних генотипів гена МНП не відрізняється ($p > 0,05$) (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Розподіл обстежених за масою тіла з успадкуванням різних генотипів
гена МНП у представників контрольної групи, (%)**

Генотипи гена МНП	Нормальна маса тіла (ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ²)	Надмірна маса тіла (ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ²)	p
Гомозиготи Т381Т (n=25)	68,00 % (n=17) (1)	32,00 % (n=8) (3)	$p_{3-1} < 0,05$
Носії алелі С (n=54)	61,11 % (n=33) (2)	38,89 % (n=21) (4)	$p_{4-2} < 0,05$
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	

3.2. Рівень мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Відомо, що система НУП відіграє важливу роль в регуляції структурно-функціонального стану серцево-судинної системи, як в фізіологічних умовах, так і при формуванні серцево-судинної патології. Так, МНП – це серцевий гормон, який є специфічним біохімічним показником стану кардіоміоцитів шлуночків.

Рівень МНП в плазмі крові у чоловіків, представників контрольної групи складає $(21,74 \pm 0,50)$ пг/мл. Однак, виявлено різницю рівнів МНП у носіїв генотипу T381T та алелі С гена МНП, зокрема у перших концентрація МНП становила $(15,95 \pm 0,69)$ пг/мл і була достовірно меншою, ніж у другій підгрупі – $(24,41 \pm 0,48)$ пг/мл ($p < 0,05$) (Табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Рівень мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у представників контрольної групи, носіїв різних генотипів гена МНП, (пг/мл)

Група	Гомозиготи T381T (n=25)	Носії алелі С (n=54)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	$15,95 \pm 0,69$ (n=25) (1)	$24,41 \pm 0,48$ (n=54) (2)	$p_{2-1} < 0,05$

Наступним кроком дослідження стало визначення плазмових концентрацій МНП у представників контрольної групи при різних категоріях нормального АТ. Рівень МНП у осіб з оптимальним АТ дорівнював – $(22,28 \pm 1,3)$ пг/мл (n=20), у чоловіків з нормальним АТ він становив – $(21,56 \pm 0,89)$ пг/мл (n=33), у осіб з високим нормальним АТ - $(21,55 \pm 1,04)$ пг/мл (n=26). Однак, вірогідної різниці в рівнях МНП у представників контрольної групи при різних категоріях нормального АТ ($p > 0,05$) не було встановлено.

Враховуючи відому залежність концентрацій МНП в плазмі крові та ожиріння надалі було досліджено рівні плазмової концентрації МНП у представників контрольної групи при різному ІМТ. В результаті чого, достовірної

різниці в рівнях МНП при наявності або відсутності ожиріння не виявлено ($p>0,05$), що відповідає результатам досліджень які раніше були проведено співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова [9] (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Рівні плазмової концентрації МНП у чоловіків, представників контрольної групи при різному ІМТ, (пг/мл)

Група	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	23,81 ± 0,78 (n=50) (1)	22,28 ± 0,94 (n=29) (2)	$p_{2-1}>0,05$

3.3. Рівень судинного натрійуретичного пептиду в плазмі крові серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Як відомо, СНП – представник сімейства натрійуретичних пептидів є одним із вазодилаторів, який не тільки являється прямим антагоністом місцевої РААС, але і потужного вазоконстриктора ендотеліну-1. Вивчення рівня СНП може дозволити опосередковано судити про активність вазодилатуючих чинників регуляції тонусу судин. Рівень СНП в плазмі крові у осіб контрольної групи дослідження складав $(2,35 \pm 0,06)$ пмоль/мл. В ході дослідження встановлено, що носії алелі С мають достовірно більшу концентрацію СНП в плазмі крові, ніж носії генотипу Т381Т ($p<0,05$), однак це не впливало на рівень АТ в рамках “вікової норми”, як показано нижче (Рис. 3.3).

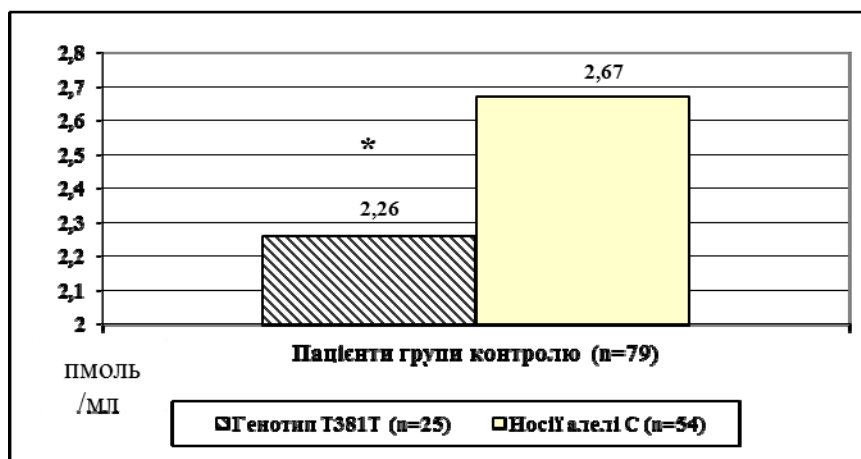


Рис. 3.3 Рівень судинного натрійуретичного пептиду в плазмі крові у представників контрольної групи, носіїв різних генотипів гена МНП, (пмоль/мл).

Примітка: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом Т381Т гена МНП в межах групи.

Аналіз плазмових концентрацій СНП у представників контрольної групи, при різних категоріях нормального АТ показав, що рівень СНП у осіб з оптимальним АТ дорівнював – $(2,27 \pm 0,10)$ пмоль/мл ($n=20$), у чоловіків з нормальним АТ він становив – $(2,34 \pm 0,09)$ пмоль/мл ($n=33$), у осіб з високим нормальним АТ – $(2,43 \pm 0,12)$ пмоль/мл ($n=26$). Також не встановлено вірогідної різниці в концентраціях СНП, як і МНП у представників контрольної групи при різних категоріях нормального АТ ($p > 0,05$). Результати дослідження співзвучні з даними дослідження О. О. Сінгх та співавторів (2012), що були отримані у жінок постменопаузного віку, групи контролю, мешканок Вінницької області [74].

Визначені рівні СНП в плазмі крові у представників контрольної групи з різним ІМТ. При цьому, не встановлено достовірної різниці в рівнях СНП при надмірній масі тіла, який становив – $(2,26 \pm 0,09)$ пмоль/мл ($n=29$) або нормальній масі тіла відповідно – $(2,39 \pm 0,08)$ пмоль/мл ($n=50$) ($p > 0,05$).

Хоча МНП та СНП входять в одну групу пептидів, регуляція їх видобутку і відповідно розташування їх джерел (МНП переважно утворюється в міокарді, СНП – в судинній стінці). Функціонально, в першу чергу, вони є антагоністами активності РААС на різних рівнях регуляції АТ. Тому було розраховано коефіцієнт активності НУП – співвідношення концентрацій МНП та СНП. Цей коефіцієнт

вперше використаний для опосередкованої оцінки активності РААС в роботі О. О. Сінгх та співавторів (2012) [75] при обстеженні жінок відповідного віку, що увійшли до групи контролю. У чоловіків такий коефіцієнт раніше не визначався.

Коефіцієнт МНП/СНП у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України дорівнює $(8,25 \pm 0,12)$ ум.од. Значення даного коефіцієнта були проаналізовані при носійстві різних генотипів гена МНП. Встановлено, що величина коефіцієнта МНП/СНП у носіїв генотипу Т381Т достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). Можна думати, що носійство генотипу Т381Т гена МНП та відповідно низька плазмозна концентрація мозкового НУП і коефіцієнта МНП/СНП - є одним із патогенетичних факторів схильності до розвитку ССЗ, зокрема до ГХ і ХСН на її тлі і вимагає проведення подальших додаткових досліджень у осіб з ГХ та серцевою недостатністю (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Відношення МНП/СНП в плазмі крові у представників контрольної групи, при різних генотипах гена МНП, (ум. од.)

Генотипи гена МНП	Відношення МНП/СНП, ум. од.
1. Гомозиготи Т381Т (n=25)	$7,06 \pm 0,05$
2. Носії алелі С (n=54)	$9,14 \pm 0,09$
p	$p_{2-1} < 0,05$

3.4. Показники ліпідного обміну і глюкози крові серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

При дослідженні показників обміну ліпідів і глюкози крові у носіїв різних генотипів гена МНП у чоловіків, представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України встановлено, що вони знаходяться в межах вікової норми і суттєво не відрізняються у гомозигот Т381Т та носіїв алелі С гена МНП (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показники спектру ліпідів і глюкози в плазмі крові у представників
контрольної групи, з різними варіантами генотипів гена МНП, (ммоль/л)**

Генотипи гена МНП	ХС, моль/л	ТГ, моль/л	ХС ЛПДНЩ, моль/л	ХС ЛПНЩ, моль/л	ХС ЛПВЩ, моль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Гомозиготи Т381Т (n=25)	4,76 ± 0,07 (1)	1,51 ± 0,05 (3)	0,55 ± 0,04 (5)	1,65 ± 0,10 (7)	1,67 ± 0,04 (9)	4,92 ± 0,75 (11)
Носії алелі С (n=54)	4,84 ± 0,05 (2)	1,58 ± 0,02 (4)	0,66 ± 0,02 (6)	1,85 ± 0,08 (8)	1,60 ± 0,04 (10)	4,86 ± 0,66 (12)
p	p ₂₋₁ >0,05	p ₄₋₃ >0,05	p ₆₋₅ >0,05	p ₈₋₇ >0,05	p ₁₀₋₉ >0,05	p ₁₁₋₁₂ >0,05

3.5. Показники центральної гемодинаміки та структури і функції міокарда у чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Аналіз частоти розподілу окремих категорій нормального АТ серед чоловіків, представників контрольної групи, носіїв різних генотипів гена МНП показав, що в контрольній групі вірогідно частіше зустрічається нормальний АТ ($p < 0,05$). Однак, достовірної різниці між носіями генотипу Т381Т гена МНП і носіями алелі С в частоті зустрічаємості по окремих категоріях АТ не було виявлено ($p > 0,05$) (Рис. 3.4).

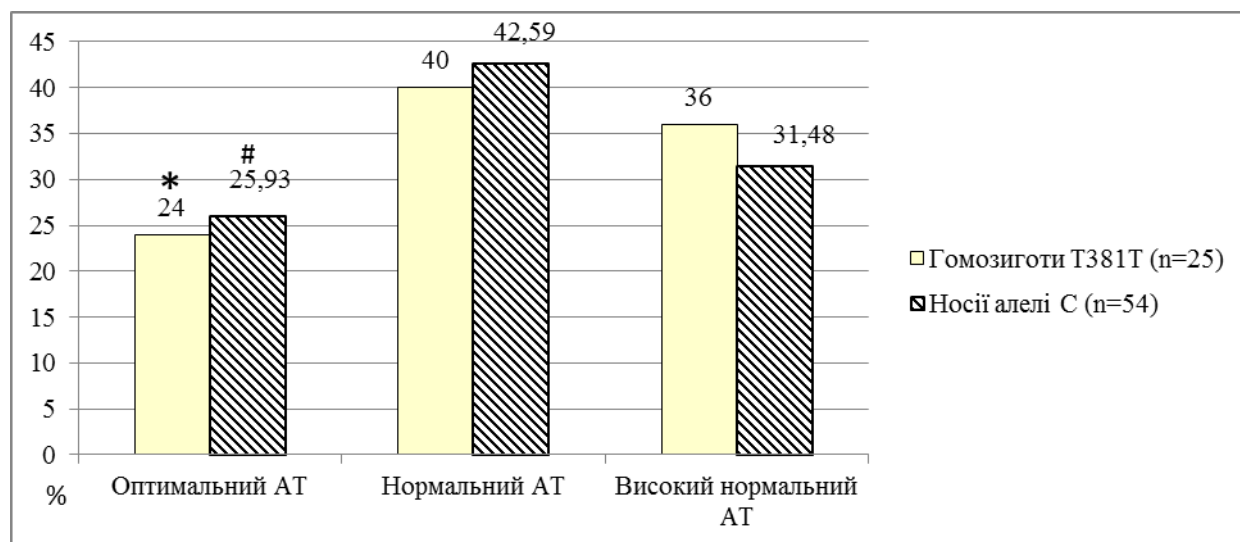


Рис. 3.4 Частота розподілу окремих категорій нормального АТ у чоловіків, представників контрольної групи, носіїв різних генотипів гена МНП, (%).

Примітки: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з: * - оптимальним АТ в межах групи гомозигот T381T гена МНП; # - оптимальним АТ в межах групи носіїв алелі C гена МНП.

При вивченні частоти розподілу окремих категорій нормального АТ серед представників контрольної групи, при носійстві різних алелей гена МНП отримані дещо інші дані. У носіїв алелі Т оптимальний АТ зустрічається у 23,26 % (1) осіб, нормальний АТ - 46,02 % (2), високий нормальний АТ - 30,72 % (3) ($p_{2-1} < 0,05$, $p_{3-1} > 0,05$, $p_{3-2} > 0,05$). У носіїв алелі С оптимальний АТ визначається у 24,78 % (1) чоловіків, нормальний АТ - 39,98 % (2), високий нормальний АТ - 35,24 % (3) ($p_{2-1} < 0,05$, $p_{3-1} > 0,05$, $p_{3-2} > 0,05$). Отже, у носіїв алелі С високий нормальний АТ виявляється вірогідно частіше, ніж у носіїв алелі Т гена МНП ($p < 0,05$).

Аналіз показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у представників контрольної групи дослідження, носіїв різних генотипів гена МНП показав, що вони знаходяться в межах загальновизнаних норм і не відрізняються у носіїв генотипу T381T та носії алелі C гена МНП ($p > 0,05$).

Дослідження геометричних моделей ЛШ виявило наявність нормальної геометрії у 100,00 % чоловіків, представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України.

3.6. Дерматогліфічні малюнки у чоловіків, представників контрольної групи дослідження, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Як зазначалось в розділі 1, дерматогліфи відносять до прогностичних ознак. Вивчення відбитків пальців рук у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України показало, що за сумою пальцевих узорів на обох кистях (популяція пальців) поширеність окремих малюнків у порядку зменшення є такою: $U > W > A > R$ (відповідно 430; 301; 36; 23 випадків). Визначено, що серед практично здорових чоловіків найчастіше зустрічається малюнок типу ульнарна петля ($p < 0,0001$) (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Поширеність і сума окремих пальцевих малюнків на обох кистях у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, (%), Σ - сума пальцевих малюнків

Група	1. Малюнок типу ульнарна петля (U)	2. Малюнок типу завиток (W)	3. Малюнок типу дуга (A)	4. Малюнок типу радіальна петля (R)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	54,40 % $\Sigma=430$	38,10 % $\Sigma=301$	4,50 % $\Sigma=36$	3,00 % $\Sigma=23$	$p_{2-1} < 0,0001$ $p_{3-1} < 0,0001$ $p_{4-1} < 0,0001$ $p_{3-2} < 0,0001$ $p_{4-2} < 0,0001$ $p_{4-3} > 0,05$

За сумою пальцевих узорів на правій кисті (ПК), поширеність окремих малюнків у порядку зменшення була такою: $U > W > A > R$ (відповідно 199; 160; 18; 18 випадків), на лівій кисті (ЛК): $U > W > A > R$ (відповідно 231; 141; 18; 5 випадків). Однак, на ЛК частота поширеності U була вірогідно вищою, ніж на ПК ($p < 0,01$).

Досліджено також кількісну дерматогліфічну характеристику - рівень сумарного гребінцевого рахунку, зокрема СГР склав ($162,86 \pm 35,98$). На п'яти пальцях ПК ЗГР дорівнював ($83,94 \pm 2,14$), на ЛК – ($80,49 \pm 2,19$) ($p > 0,05$). Було також проведено дослідження відповідності носійства окремих генотипів гена МНП і дерматогліфічних показників. При цьому, достовірної різниці в рівнях СГР у обстежуваних групи контролю, носіїв різних генотипів гена МНП виявлено не було ($p > 0,05$) (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Рівень СГР у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, носіїв різних генотипів гена МНП, ($M \pm m$)

Група	1. Гомозиготи Т381Т (n=25)	2. Носії алелі С (n=54)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	$167,48 \pm 27,91$	$163,02 \pm 39,31$	$p_{2-1} > 0,05$

При аналізі ЗГР на кистях обох рук у чоловіків, представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України не встановлено вірогідної різниці в рівнях ЗГР на правій і лівій кистях рук при носійстві різних варіантів гена МНП ($p > 0,05$) (Табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Рівень ЗГР на правій і лівій кистях у чоловіків, представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, носіїв різних генотипів гена МНП, ($M \pm m$)

Рівень ЗГР	Гомозиготи Т381Т (n=25)	Носії алелі С (n=54)	p
1. ЗГР на ПК	$84,48 \pm 3,44$ (1)	$83,69 \pm 2,72$ (3)	$p_{3-1} > 0,05$
2. ЗГР на ЛК	$83,00 \pm 2,99$ (2)	$79,33 \pm 2,89$ (4)	$p_{4-2} > 0,05$
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	

Наступним кроком дослідження стало визначення ГР на окремих пальцях правої і лівої кистей при носійстві різних варіантів гена МНП. Достовірної різниці в рівнях ГР на окремих пальцях обох кистей у представників контрольної групи між носіями генотипу Т381Т і алелі С гена МНП не встановлено ($p>0,05$) (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Гребінцевий рахунок на окремих пальцях правої та лівої кисті у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, носіїв різних генотипів гена МНП, ($M\pm m$)

ГР	1. Гомозиготи Т381Т (n=25)	2. Носії алелі С (n=54)	p_{2-1}
1d	$21,40 \pm 0,87$	$19,83 \pm 0,70$	$p>0,05$
2d	$13,52 \pm 1,53$	$15,67 \pm 0,85$	$p>0,05$
3d	$14,76 \pm 1,35$	$14,02 \pm 0,89$	$p>0,05$
4d	$19,16 \pm 0,52$	$18,48 \pm 0,72$	$p>0,05$
5d	$15,64 \pm 0,91$	$15,69 \pm 0,63$	$p>0,05$
1s	$19,56 \pm 0,65$	$18,43 \pm 0,64$	$p>0,05$
2s	$12,80 \pm 1,41$	$12,63 \pm 1,09$	$p>0,05$
3s	$16,88 \pm 0,70$	$14,24 \pm 0,93$	$p>0,05$
4s	$17,60 \pm 0,85$	$18,39 \pm 0,71$	$p>0,05$
5s	$16,16 \pm 0,57$	$15,65 \pm 0,53$	$p>0,05$

Цікаво, що за допомогою методу рангової кореляції Спірмена встановлений позитивний кореляційний зв'язок між поліморфним успадкуванням гена МНП та малюнком на третьому пальці ЛК ($R=0,23$, $p<0,05$) (Табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Показники кореляції генотипів гена МНП та окремих пальцевих узорів на обох кистях у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України (метод рангової кореляції Спірмена)

Пальцеві малюнки	Пацієнти групи контролю (n=79)	
	R	p
1d	0,142500	>0,05
2d	- 0,202570	>0,05
3d	0,037482	>0,05
4d	0,043825	>0,05
5d	0,051826	>0,05
1s	0,093205	>0,05
2s	0,112778	>0,05
3s	0,234354	<0,05
4s	0,068490	>0,05
5s	0,072650	>0,05

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Вище викладені дані спонукали дослідити частоту поширеності окремих типів малюнків на третьому пальці (3s) ЛК у представників контрольної групи, носіїв різних генотипів гена МНП. При цьому встановлено, що на третьому пальці ЛК достовірно частіше зустрічається малюнок типу ульнарна петля ($p < 0,01$), малюнок типу дуга (A) взагалі не зустрічався на третьому пальці у обстежуваної когорти чоловіків.

У носіїв генотипу T381T частота поширеності ульнарної петлі на третьому пальці ЛК вірогідно більша, ніж у носіїв алелі С гена МНП (Табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Частота поширеності окремих типів малюнків на третьому пальці ЛК у представників контрольної групи, носіїв різних варіантів гена МНП, (%)

Генотипи	Малюнок типу ульнарна петля (U)	Малюнок типу завиток (W)	Малюнок типу радіальна петля (R)	p
1. Гомозиготи T381T (n=25)	80,00 % (1)	20,00 % (2)	0,00 % (3)	$p_{2-1}<0,0001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,01$
2. Носії алелі C (n=54)	57,41 % (4)	33,33 % (5)	9,26 % (6)	$p_{5-4}<0,01$ $p_{6-4}<0,0001$ $p_{6-5}<0,001$
p	$p_{4-1}<0,05$	$p_{5-2}>0,05$	$p_{6-3}>0,05$	

Проведений лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру із створенням математичної моделі прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у вигляді схеми класифікаційних рівнянь. Модель прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у чоловіків представників контрольної групи 40-60 років, мешканців Подільського регіону України має наступний вигляд:

$$(1) \text{ Носії генотипу T381T} = -12,01 + 0,64 * S3U + 1,61 * D2W + 7,42 * D1U + 2,50 * S2W + 0,66 * D3R$$

$$(2) \text{ Носії алелі C} = -13,00 + 1,67 * S3U + 0,83 * D2W + 8,73 * D1U + 2,93 * S2W + 0,06 * D3R,$$

де, S3U - якщо на 3 пальці ЛК (S3) присутній дерматогліфічний малюнок U, то підставляємо замість комплексу S3U – 1; якщо R, W або A - підставляємо – 0;

D2W - якщо на 2 пальці ПК (D2) присутній дерматогліфічний малюнок – W, то підставляємо замість комплексу D2W – 1; якщо R, A або U - підставляємо – 0;

D1U - якщо на 1 пальці ПК (D1) присутній дерматогліфічний малюнок – U, то підставляємо замість комплексу D1U – 1; якщо R, A або W - підставляємо – 0;
 S2W - якщо на 2 пальці ЛК (S2) присутній дерматогліфічний малюнок – W, то підставляємо замість комплексу S2W – 1; якщо R, U або A - підставляємо – 0;
 D3R - якщо на 3 пальці ПК (D3) присутній дерматогліфічний малюнок – R, то підставляємо замість комплексу D3R – 1; якщо U, W або A - підставляємо – 0.

Модель достовірна при значенні (Willks' Lambda = 0,24; F = 34,127; p = 0,0001). Чутливість методу становить - 82,55 %, специфічність – 96,29 %. Інтерпритація результатів: прогноз пацієнта належатиме до того генотипу гена МНП, для якого класифікаційне рівняння (1) / (2), в порівнянні з іншим, буде вище. Якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – це говорить про те, що пацієнт із ймовірністю 82,55 % є носієм генотипу T381T гена МНП, якщо числове значення буде більшим у формулі (2) – обстежуваний з ймовірністю 96,29 % є носієм алелі С гена МНП.

Отже, за допомогою лінійного дискримінантного аналізу та створенням математичної моделі, аналізуючи чоловіків 40-60 років, представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, можна прогнозувати носієм якого варіанта гена МНП є даний пацієнт.

Підводячи підсумок обстеженню можна зробити висновок, що серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, представників контрольної групи переважає генотип T381C та алель С гена МНП. Аналіз співвідношення між частотою розповсюдження окремих генотипів МНП та АТ1-Р показав, що у представників контрольної групи, як у гомозигот T381T так і носіїв алелі С гена МНП домінує генотип АА гена АТ1-Р.

Середні значення плазмової концентрації МНП і СНП не відрізнялись у представників контрольної групи з різними категоріями нормального АТ та з різною масою тіла. Встановлено, що величина коефіцієнта МНП/СНП у носіїв генотипу T381T достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП.

При дослідженні показників обміну ліпідів і глюкози крові у представників контрольної групи визначено, що середні їхні рівні в плазмі крові знаходяться в

межах вікової норми і достовірно не відрізняються у носіїв поліморфних генотипів гена МНП.

Визначено, що показники системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у представників контрольної групи, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, знаходяться в межах загальновизнаних норм і не відрізняються у носіїв генотипу T381T та носії алелі С гена МНП.

Аналіз дерматогліфічних малюнків у чоловіків, мешканців Подільського регіону України показав, що у представників контрольної групи домінує малюнок типу ульнарна петля, однак на ЛК частота зустрічаємості U була вірогідно вищою, ніж на ПК. За допомогою лінійного дискримінантного аналізу по Фішеру створена математична модель прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у вигляді схеми класифікаційних рівнянь, що можна використовувати, як скринінговий метод для визначення носійства того чи іншого варіанта гена МНП чоловікам середнього віку представникам контрольної групи дослідження.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях:

1. 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).*
2. 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).*
3. 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).*

4. 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).*

5. 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.

РОЗДІЛ 4

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ МОЗКОВОГО І СУДИННОГО НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ III СТАДІЇ, ЩО ЗУМОВЛЕНА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ II А СТАДІЇ

Вивчення різноманітних генетичних механізмів, які призводять до розвитку захворювань ССС, спонукало до виділення генів, продукти експресії яких здатні брати участь у розвитку різноманітних захворювань, зокрема, ГХ та ХСН. Однак і досі не отримано достатньо переконливих даних про те, які ж саме генетичні механізми та фактори в більшій мірі впливають на розвиток ГХ та її ускладнення ХСН у чоловіків середнього віку. Крім того, не варто залишати без уваги і фактори, які в процесі перебігу ГХ сприяють розвитку гіпертрофії м'язів судинної стінки, атеросклерозу, та механізми, які протидіють цим процесам. Зокрема, значний інтерес у цьому питанні викликає система НУП.

Перед початком аналізу отриманих результатів обстежуваного контингенту хворих чоловіків з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії, шляхом статистичного методу із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків визначений спектр показників – предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ із розрахунком відносного ризику (ВР) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). До складу моделі пропорційних ризиків були віднесені такі показники – варіант генотипу гена МНП, плазмова концентрація МНП при поліморфному успадкуванні того чи іншого варіанта гена МНП, паління, ІМТ, вік, обтяжена спадковість по ГХ, початок та тривалість захворювання на ГХ, показники системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, дерматогліфічні малюнки пальців рук (Рис.4.1).

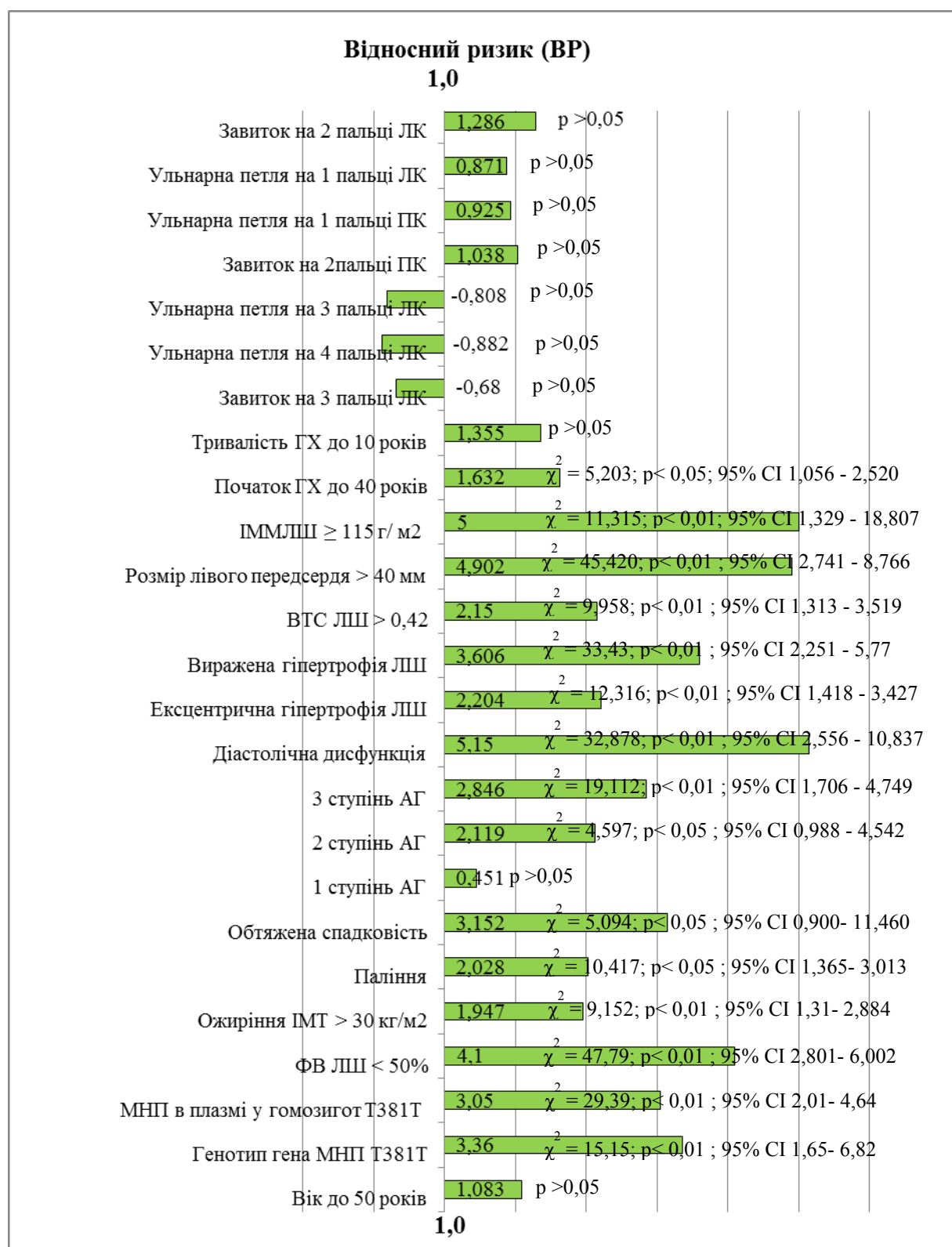


Рис.4.1 Відносний ризик спектру показників – предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 – підвищений ризик патології, ВР < 1 – негативна асоціація).

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 T381T гена МНП, рівень плазмової концентрації МНП при успадкуванні генотипу T381T гена МНП, ожиріння, паління, обтяжена спадковість по ГХ, початок захворювання на ГХ, рівень АТ – 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ < 50 %, присутність діастолічної дисфункції ЛШ, наявність вираженої ексцентричної гіпертрофії ЛШ, розмір лівого передсердя > 40 мм, ВТС ЛШ > 0,42, іММЛШ ≥ 115 г/м² - асоціюється з розвитком серцевої недостатності у загальній популяції захворівших на ГХ.

4.1. Розподіл частот генотипів і алелей гена мозкового натрійуретичного пептиду серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу.

Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих на ГХ, відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Встановлено, що у осіб чоловічої статі з ГХ II стадії та ГХ III стадії переважає генотип T381C гена МНП (Рис.4.2).

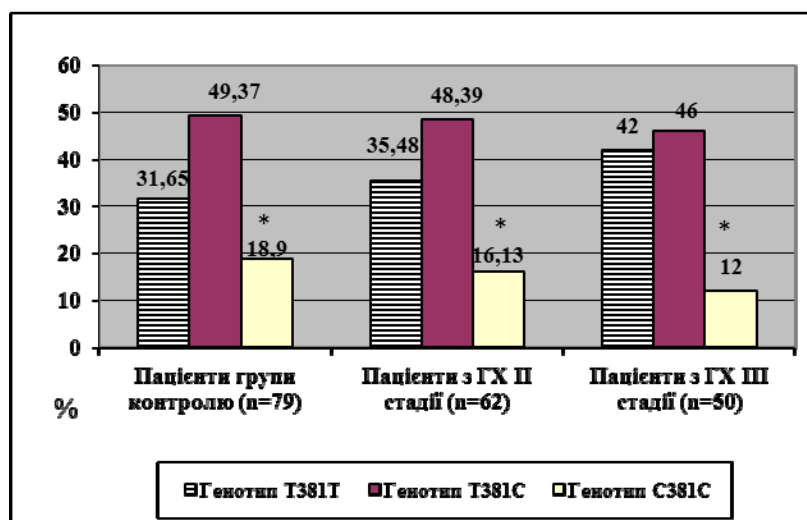


Рис.4.2 Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України з ГХ II стадії та ГХ III стадії, (%).

Примітка: різниця показників достовірна ($p \leq 0,05$) при порівнянні з: * - генотипом T381C в межах групи.

Для полегшення аналізу в групах хворих на ГХ, так само, як і в контрольній групі, осіб - носіїв генотипів, що носять алель С (Т381С та С381С), було вирішено об'єднати в одну групу – носіїв алелі С гена МНП. Частота розподілу генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих з ГХ різних стадій була наступною. У чоловіків середнього віку хворих з ГХ, частота зустрічаємості носіїв алелі С достовірно більша, ніж носіїв генотипу Т381Т гена МНП. Однак не спостерігалось вірогідної різниці у носійстві обох варіантів генотипів гена МНП в порівнянні з особами контрольної групи ($p>0,05$) (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих з ГХ II і III стадій, (%)

Групи	Гомозиготи Т381Т	Носії алелі С	р
Пацієнти групи контролю (n=79)	31,65 % (n=25) (1)	68,35 % (n=54) (4)	$p_{4-1}<0,0001$
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	35,48 % (n=22) (2)	64,52 % (n=40) (5)	$p_{5-2}<0,001$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	42,00 % (n=21) (3)	58,00 % (n=29) (6)	$p_{6-3}\leq 0,05$
р	$p_{2-1}>0,05$ $p_{3-1}>0,05$ $p_{3-2}>0,05$	$p_{5-4}>0,05$ $p_{6-4}>0,05$ $p_{6-5}>0,05$	

При вивченні частотного розподілу алелей гена МНП було встановлено, що серед чоловіків з ГХ II стадії алель Т зустрічається у 40,32 % осіб, алель С – у 59,68 % ($p<0,05$). Серед чоловіків з ГХ III стадії алель Т зустрічається у 35,00 % осіб, алель С – у 65,00 % ($p<0,05$). Таким чином, у чоловіків з ГХ II і III стадій переважає алель С гена МНП. Не визначено достовірної різниці в частотному розподілі алелей Т і С гена МНП при порівнянні між пацієнтами з ГХ різних стадій і особами

чоловічої статі, що склали групу контролю, мешканців Подільського регіону України ($p > 0,05$).

Отримані дані дозволили провести розрахунок відношення шансів (ВШ) з метою оцінки ризику розвитку ГХ II стадії у разі носійства певного генотипу гена МНП у чоловіків, мешканців Подільського регіону 40-60 років. З'ясовано, що варіант успадкованого гена МНП не асоціюється з ризиком розвитку ГХ II стадії (для генотипів загальна модель наслідування не достовірна $\chi^2 = 2,18$; $p = 0,14$; ВШ < 1 ; для алелей мультиплікативна модель наслідування не достовірна $\chi^2 = 2,23$; $p = 0,33$; ВШ < 1) при розрахунку ряду статистичних параметрів за допомогою калькулятора ген експерт (Государственный Научный Центр Российской Федерации "ГосНИИ генетика", gen-exp.ru).

Однак, розрахунок ВШ з метою оцінки ризику розвитку серцевої недостатності на тлі ГХ у разі носійства певного генотипу МНП у чоловіків, мешканців Подільського регіону показав інші результати. Встановлено, що носійство генотипу T381T та алелі Т гена МНП асоціюється з розвитком серцевої недостатності у загальній популяції захворілих на ГХ різних стадій (для генотипів загальна модель наслідування достовірна $\chi^2 = 15,15$; $p < 0,01$; ВШ 3,36; 95 % 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).

Враховуючи можливу асоціацію поліморфізму гена МНП та активності РААС, фізіологічним антагоністом якої є цей пептид, проведено аналіз співвідношення між частотою розповсюдження окремих генотипів МНП та AT1-R серед чоловіків з ГХ II і III стадій. Серед 22 чоловіків з ГХ II стадії, які є носіями генотипу T281T гена МНП в однаковій кількості осіб визначений генотип AA - 50,00 % ($n=11$) та 50,00 % ($n=11$), що є носіями алелі С гена AT1-R; серед 40 пацієнтів, носіїв алелі С гена МНП – 55,00 % ($n=22$) осіб є носіями генотипу AA гена AT1-R та 45,00 % ($n=18$) – носії алелі С ($p > 0,05$). Аналіз співвідношення між частотою розповсюдження генотипів МНП та AT1-R серед чоловіків з ГХ III стадії показав, що у 21 пацієнта гомозиготи T281T гена МНП в 57,14 % ($n=12$) визначений генотип AA та 42,86 % ($n=9$) - є носіями алелі С гена AT1-R. Серед 29

чоловіків носіїв алелі С гена МНП – 48,28 % (n=14) осіб є носіями генотипу АА, 51,72 % (n=15) – носіями алелі С гена АТ1-Р ($p>0,05$) (Рис.4.3).

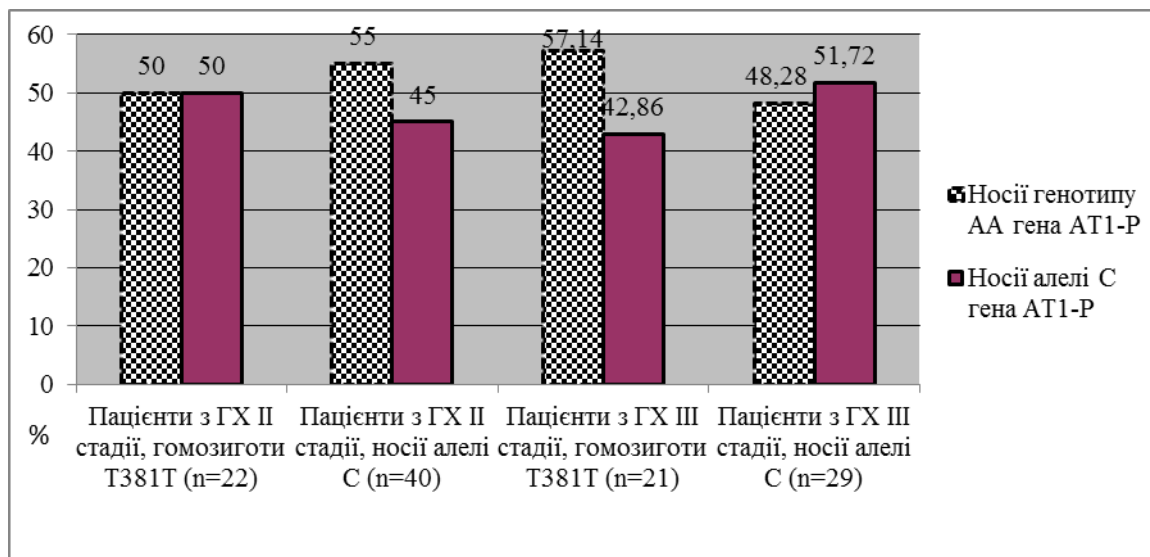


Рис.4.3 Розподіл частот генотипів гена ангіотензину II 1 типу (АТ1-Р) серед чоловіків з ГХ II і III стадій, мешканців Подільського регіону України при різних поліморфних генотипах гена мозкового натрійуретичного пептиду, (%).

Оскільки успадкування певного генотипу гена МНП можна розглядати, як один із патофізіологічних механізмів розвитку ССЗ, зокрема ГХ та ХСН на її тлі, доцільним можна вважати проведення аналізу розподілу різних генотипів мозкового НУП у хворих з ГХ різних стадій в залежності від таких факторів кардіоваскулярного ризику, як наявність або відсутність обтяженої спадковості щодо ГХ та ожиріння.

Встановлено, що у чоловіків з ГХ II стадії обтяжена спадковість стосовно ГХ, за даними анамнезу, визначена у 51 (82,26 %) осіб, в той же час відсутність даного фактору ризику виявлена вірогідно менше у 11 (17,74 %) чоловіків ($p<0,05$). В групі осіб з обтяженою спадковістю по відносному показнику (%) переважали гомозиготи. Серед носіїв Т381Т гена МНП вона зустрічалась у 95,45 % (n=21) осіб, у носіїв алелі С у 75,00 % (n=30) пацієнтів чоловічої статі ($p<0,05$). Необтяжену спадковість виявлено лише у одного пацієнта гомозиготи Т381Т і у 25,00 % (n=10) чоловіків, носіїв алелі С гена МНП ($p<0,05$). Тобто, у значної кількості осіб носіїв

генотипу T381T гена МНП, що захворіли на ГХ II стадії хоча б один із батьків теж страждав на АГ.

У другій основній групі (пацієнтів чоловічої статі з ГХ III стадії) у всіх обстежених виявлено обтяжену, щодо ГХ спадковість.

Аналіз початку гіпертонічної хвороби у обстежуваних чоловіків з ГХ при носійстві різних варіантів гена МНП показав наступні результати. Серед пацієнтів з ГХ II і III стадій початок розвитку даного захворювання при успадкуванні різних генотипів гена МНП не відрізняється ($p > 0,05$).

Наступним кроком дослідження стало визначення тривалості ГХ у чоловіків, мешканців Подільського регіону України з ГХ, носіїв різних генотипів гена МНП. Встановлено, що тривалість ГХ у чоловіків носіїв генотипу T381T та носіїв алелі С гена МНП вірогідно більша у пацієнтів з ГХ III стадії, ніж у хворих з ГХ II стадії ($p < 0,05$) (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Тривалість ГХ при носійстві різних генотипів гена МНП у пацієнтів з ГХ II і III стадій, (роки)

Групи	Гомозиготи T381T	Носії алелі С	p
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	$8,95 \pm 1,41$ (n=22) (1)	$9,06 \pm 0,94$ (n=40) (3)	$p_{3-1} > 0,05$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	$12,62 \pm 1,06$ (n=21) (2)	$13,69 \pm 1,11$ (n=29) (4)	$p_{4-2} > 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,05$	$p_{4-3} < 0,01$	

Одним із чинників, що впливають на розвиток ГХ, є підвищена маса тіла. Так само, як і в представників контрольної групи дослідження, мешканців Подільського регіону України було вирішено дослідити показники маси тіла у пацієнтів з ГХ при успадкуванні того чи іншого варіанта гена МНП за значенням індексу маси тіла. Встановлено, що серед пацієнтів з ГХ II стадії частота розподілу серед чоловіків з нормальною масою тіла, надлишковою масою тіла та ожирінням при успадкуванні різних генотипів гена МНП не відрізняється ($p > 0,05$).

Одночасно визначено, що серед пацієнтів з ГХ III стадії носіїв алелі С, частка осіб, що мали ожиріння ($n=18$) більша, ніж частка осіб носіїв генотипу Т381Т ($n=7$) гена МНП (62,07 % проти 33,33 % відповідно) ($p<0,05$).

4.2. Плазмові рівні мозкового та судинного натрійуретичних пептидів у чоловіків з ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Як відомо, МНП приймає участь в регуляції структурно-функціонального стану ССС та є стримуючим фактором впливу на РААС. Судинний НУП володіє вазодилататорними та протективними властивостями по відношенню до судинної стінки. Тому актуальним є проведення аналізу плазмових концентрацій МНП та СНП у чоловіків з ГХ – неускладненою та ускладненою хронічною серцевою недостатністю ІА стадії.

Концентрація МНП у чоловіків з ГХ II стадії дорівнює ($77,40 \pm 2,85$) пг/мл і є достовірно вищою, ніж у представників контрольної групи – ($21,74 \pm 0,50$) пг/мл та в свою чергу нижча, ніж у осіб з ГХ III стадії – ($185,88 \pm 5,69$) пг/мл ($p<0,001$). Плазмові рівні СНП у чоловіків з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії відповідно ($5,21 \pm 0,11$) пмоль/мл та ($5,22 \pm 0,13$) пмоль/мл є достовірно вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи ($2,35 \pm 0,06$) пмоль/мл ($p<0,0001$) однак, не відрізняються у хворих з ГХ різних стадій. Подібні дослідження, із визначенням рівнів плазмових концентрацій М - та С - типів НУП в плазмі крові у чоловіків з ГХ, проводились співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова [70, 82, 85]. Саме тому, цікавим з клінічної точки зору - стало визначення плазмових рівнів цих пептидів у чоловіків з ГХ, при носійстві різних варіантів гена МНП.

Вперше встановлено, що у чоловіків, які мешкають в Подільському регіоні України і хворіють на ГХ II і III стадій, плазмова концентрація МНП є вірогідно більшою у носіїв алелі С відповідно ($93,49 \pm 0,94$) пг/мл та ($207,50 \pm 5,70$) пг/мл, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП відповідно ($48,16 \pm 0,63$) пг/мл та ($156,00 \pm 6,99$) пг/мл ($p<0,0001$). Визначено також, що рівень пептиду у чоловіків з ГХ III стадії достовірно вищий, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії і пацієнтів групи контролю,

як у носіїв генотипу T381T так і алелі С гена МНП. Найбільша плазмова концентрація пептиду визначається у осіб з ГХ III стадії, носіїв алелі С гена МНП. Визначено, що чоловіки з ГХ, носії алелі С мають вірогідно більшу концентрацію СНП в плазмі крові, ніж носії генотипу T381T ($p<0,05$). При порівнянні в межах кожного генотипу встановлено, що у чоловіків з ГХ різних стадій, рівень СНП в плазмі крові достовірно більший, ніж у представників контрольної групи дослідження ($p<0,05$) (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Рівні МНП і СНП в плазмі крові у чоловіків, хворих з ГХ, носіїв різних варіантів гена МНП, (пг/мл; пмоль/мл)

Групи	Плазмовий рівень МНП, пг/мл	Плазмовий рівень СНП, пмоль/мл
Пацієнти групи контролю (n=79)		
Гомозиготи T381T	15,95 ± 0,69 (n=25) (1)	2,26 ± 0,56 (n=25) (1)
Носії алелі С	24,41 ± 0,48 (n=54) (4)	2,67 ± 0,54 (n=54) (4)
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)		
Гомозиготи T381T	48,16 ± 0,63 (n=22) (2)	4,53 ± 0,07 (n=22) (2)
Носії алелі С	93,49 ± 0,94 (n=40) (5)	5,74 ± 0,78 (n=40) (5)
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)		
Гомозиготи T381T	156,00 ± 6,99 (n=21) (3)	4,81 ± 0,94 (n=21) (3)
Носії алелі С	207,50 ± 5,70 (n=29) (6)	6,02 ± 0,67 (n=29) (6)
p	$p_{4-1}<0,05$; $p_{5-2}<0,0001$; $p_{6-3}<0,0001$; $p_{2-1}<0,0001$; $p_{3-1}<0,0001$; $p_{3-2}<0,0001$; $p_{5-4}<0,0001$; $p_{6-4}<0,0001$; $p_{6-5}<0,0001$	$p_{4-1}<0,05$; $p_{5-2}<0,0001$; $p_{6-3}<0,0001$; $p_{2-1}<0,0001$; $p_{3-1}<0,0001$; $p_{3-2}>0,05$; $p_{5-4}<0,0001$; $p_{6-4}<0,0001$; $p_{6-5}>0,05$

Отримані дані дозволили розрахувати порогові рівні МНП для скринінгової діагностики ГХ у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, які можна застосовувати при обстеженні великих груп людей для виявлення осіб, яким в подальшому потрібно провести повне, в тому числі, ультразвукове дослідження серця і з'ясування причин стійкого підвищення АТ:

- рівень МНП $\geq 47,22$ пг/мл (чутливість – 95,00 %, специфічність – 82,20 %, безпомилковість – 89,23 %, хибнонегативна відповідь – 5,00 %, хибнопозитивна відповідь – 11,82 %) дозволяє діагностувати ГХ II стадії у осіб чоловічої статі;

- рівень МНП $\geq 98,62$ пг/мл (чутливість – 86,00 %, специфічність – 85,40 %, безпомилковість - 86,10 %, хибнонегативна відповідь – 12,00 %, хибнопозитивна відповідь – 17,00 %) дозволяє діагностувати ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II A стадії у осіб чоловічої статі.

Однак слід враховувати можливість і генетичного впливу на концентрацію МНП в плазмі крові. Як показано вище, успадкування генотипу T381T гена МНП асоціюється з нижчою концентрацією пептиду в плазмі крові, тому було вирішено провести розрахунок порогових рівнів МНП для гомозигот T381T гена МНП і носіїв алелі С (гетерозигот T381C та гомозигот C381C):

- 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 у осіб чоловічої статі, гомозигот T381T гена МНП;

- рівень МНП $\geq 82,41$ пг/мл (чутливість – 82,00 %, специфічність – 75,70 %, безпомилковість – 84,14 %, хибнонегативна відповідь – 4,00 %, хибнопозитивна відповідь – 9,56 %) дозволяє діагностувати ГХ II стадії у осіб чоловічої статі, носіїв алелі С гена МНП;

- рівень МНП $\geq 79,68$ пг/мл (чутливість – 86,56 %, специфічність – 75,20 %, безпомилковість – 88,00 %, хибнонегативна відповідь – 6,71 %, хибнопозитивна відповідь – 4,53 %) дозволяє діагностувати ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II A стадії у осіб чоловічої статі, гомозигот T381T 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 %) дозволяє діагностувати ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II A стадії у осіб чоловічої статі, носіїв алелі С гена МНП.

Надалі було проведено визначення рівнів МНП в плазмі крові у чоловіків хворих з ГХ при різних ступенях АГ. При цьому у осіб з ГХ II стадії вірогідної різниці у плазмових концентраціях МНП при різних ступенях АГ не встановлено ($p>0,05$). В той же час, у пацієнтів з ГХ III стадії визначена достовірна різниця в рівнях МНП в плазмі крові при різних ступенях АГ ($p<0,05$). Найвища плазмова концентрація МНП реєструється у чоловіків з ГХ III стадії при 3 ступені АГ. Тобто можливим є те, що внесок в рівень концентрації МНП вносить додаткова активація РААС при розвитку серцевої недостатності на тлі ГХ (Табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Плазмова концентрація МНП у чоловіків, хворих з ГХ, при різних ступенях АГ, (пг/мл)

Групи	1 ступінь АГ	2 ступінь АГ	3 ступінь АГ	p
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	$78,51 \pm 5,22$ (n=20) (1)	$78,37 \pm 4,22$ (n=23) (3)	$73,88 \pm 6,07$ (n=19) (5)	$p_{3-1}>0,05$ $p_{5-1}>0,05$ $p_{5-3}>0,05$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	$172,92 \pm 19,85$ (n=6) (2)	$185,50 \pm 8,10$ (n=22) (4)	$198,41 \pm 8,91$ (n=22) (6)	$p_{4-2}<0,05$ $p_{6-2}<0,05$ $p_{6-4}<0,05$
p	$p_{2-1}<0,0001$	$p_{4-3}<0,0001$	$p_{6-5}<0,0001$	

Визначення рівнів СНП в плазмі крові у чоловіків хворих з ГХ при різних ступенях АГ показало, що вірогідної різниці у плазмових концентраціях СНП при різних ступенях АГ виявлено не було ($p>0,05$). Це іще одне підтвердження асоціації змін у рівнях СНП в плазмі крові і важкості ГХ, а не залежності від поліморфізму гена МНП.

На сьогодні, в цілому ряді робіт показано, що рівень концентрацій МНП в плазмі крові у пацієнтів з ожирінням менший, ніж у осіб з номальною масою тіла. Тому наступним кроком стало дослідження рівнів плазмової концентрації МНП у чоловіків хворих з ГХ при різному ІМТ. Визначено, що достовірної різниці в рівнях плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ II стадії при наявності або відсутності ожиріння не було ($p>0,05$). Однак, у пацієнтів з ГХ III стадії та ожирінням значення плазмової концентрації МНП є достовірно нижчим, ніж у чоловіків без ожиріння ($p<0,05$). Отримані результати відповідають літературним даним [9] (Табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Плазмова концентрація МНП у чоловіків з ГХ, при різному ІМТ, (пг/мл)

Групи	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	23,81 ± 0,78 (n=50) (1)	22,28 ± 0,94 (n=29) (4)	-	$p_{4-1}>0,05$
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	78,46 ± 4,11 (n=28) (2)	76,99 ± 5,07 (n=21) (5)	75,79 ± 6,73 (n=13) (7)	$p_{5-2}>0,05$ $p_{7-2}>0,05$ $p_{7-5}>0,05$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	197,52 ± 7,94 (n=4) (3)	179,38 ± 8,97 (n=21) (6)	158,08 ± 7,50 (n=25) (8)	$p_{6-3}<0,05$ $p_{8-3}<0,05$ $p_{8-6}<0,05$
p	$p_{2-1}<0,0001$ $p_{3-1}<0,0001$ $p_{3-2}<0,0001$	$p_{5-4}<0,0001$ $p_{6-4}<0,0001$ $p_{6-5}<0,0001$	$p_{8-7}<0,05$	

Що стосується натрійуретичного пептиду С типу - достовірної різниці в його рівнях у чоловіків з ГХ II і III стадій, при наявності або відсутності ожиріння не було ($p>0,05$). У пацієнтів з ГХ як з нормальною масою тіла так і ожирінням,

плазмовий рівень СНП був вірогідно більшим, ніж у представників контрольної групи відповідного віку ($p < 0,0001$) (Табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Плазмова концентрація СНП у чоловіків з ГХ при різному ІМТ, (пмоль/мл)

Групи	ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м ² (нормальна маса тіла)	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ² (надмірна маса тіла)	ІМТ 30,0 кг/м ² (ожиріння)	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	2,39 ± 0,08 (n=50) (1)	2,26 ± 0,09 (n=29) (4)	-	$p_{4-1} > 0,05$
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	5,19 ± 0,17 (n=28) (2)	5,04 ± 0,19 (n=21) (5)	5,55 ± 0,24 (n=13) (7)	$p_{5-2} > 0,05$ $p_{7-2} > 0,05$ $p_{7-5} > 0,05$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	4,88 ± 0,17 (n=4) (3)	5,35 ± 0,21 (n=21) (6)	5,17 ± 0,14 (n=25) (8)	$p_{6-3} > 0,05$ $p_{8-3} > 0,05$ $p_{8-6} > 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,0001$ $p_{3-1} < 0,0001$ $p_{3-2} > 0,05$	$p_{5-4} < 0,0001$ $p_{6-4} < 0,0001$ $p_{6-5} > 0,05$	$p_{8-7} > 0,05$	

Відомо, що М – і С - НУП на функціональному рівні є антагоністами активності РААС в регуляції АТ. Тому, в ході дослідження був розрахований коефіцієнт, який являє собою відношення концентрацій МНП та СНП у плазмі крові хворого (МНП/СНП). Цей коефіцієнт вперше використаний для опосередкованої оцінки активності РААС на рівні серця і судин в роботі О. О. Сінгх та співавторів (2012) [75] при обстеженні жінок відповідного віку, хворих з ГХ, мешканок Вінницької області. У чоловіків такий коефіцієнт раніше не визначався.

Коефіцієнт МНП/СНП у чоловіків, хворих з ГХ II стадії дорівнює ($14,86 \pm 1,12$) ум.од., і є достовірно меншим, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії – ($35,61 \pm 1,63$)

ум.од. ($p < 0,05$). Тобто, при розвитку ХСН є більшою концентрація саме МНП, що можна зокрема розглядати, як компенсаторну реакцію організму і міокарда. Цікавим є той факт, що рівень вищезгаданого коефіцієнта у жінок постменопаузного віку хворих з ГХ ІІІ стадії становить 26,76 ум.од (чутливість – 90,00 %, специфічність - 99,20 %, безпомилковість – 96,60 %) і є вірогідно меншим, ніж у чоловіків 40-60 років. Отримані дані можна трактувати, як наслідок меншої маси міокарда у жінок в порівнянні з чоловіками відповідного віку.

У чоловіків хворих з ГХ ІІІ стадії, носіїв обох варіантів гена МНП, рівень коефіцієнта МНП/СНП вірогідно вищий, ніж у чоловіків з ГХ ІІ стадії ($p < 0,05$). Встановлено, що величина коефіцієнта МНП/СНП у гомозигот Т381Т хворих з ГХ ІІ стадії достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). Однак, не визначено вірогідної різниці у значенні коефіцієнта МНП/СНП при носійстві різних варіантів гена МНП у пацієнтів з ГХ ІІІ стадії ($p > 0,05$). Можна думати, що носійство генотипу Т381Т гена МНП та відповідно низька плазмозна концентрація МНП і коефіцієнта МНП/СНП - є одним із патогенетичних факторів розвитку ГХ і ХСН на її тлі. Величина згаданого коефіцієнта відбиває важкість перебігу хвороби у вигляді виникнення ХСН, незалежно від успадкованого варіанту гена МНП (Табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Відношення МНП/СНП у плазмі крові у чоловіків з ГХ ІІ стадії і ГХ, що зумовлена ХСН ІІ А стадії при різних генотипах гена МНП, (ум. од.)

Генотипи гена МНП	Пацієнти з ГХ ІІ стадії (n=62)	Пацієнти з ГХ ІІІ стадії (n=50)	p
Гомозиготи Т381Т	10,63 ± 1,22 (1)	32,43 ± 4,17 (3)	$p_{3-1} < 0,05$
Носії алелі С	16,29 ± 1,69 (2)	37,85 ± 3,93 (4)	$p_{4-2} < 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	

4.3. Показники ліпідного обміну і глюкози крові у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

При дослідженні показників обміну ліпідів і глюкози крові у чоловіків з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, мешканців Подільського регіону України, при носійстві різних варіантів гена МНП встановлено, що у чоловіків з ГХ рівні ХС, ТГ, ХСЛПДНЦ, ХСЛПНЦ, ХСЛПВЦ та глюкози крові не відрізнялись у носіїв різних генотипів гена МНП ($p > 0,05$) (Рис.4.4).

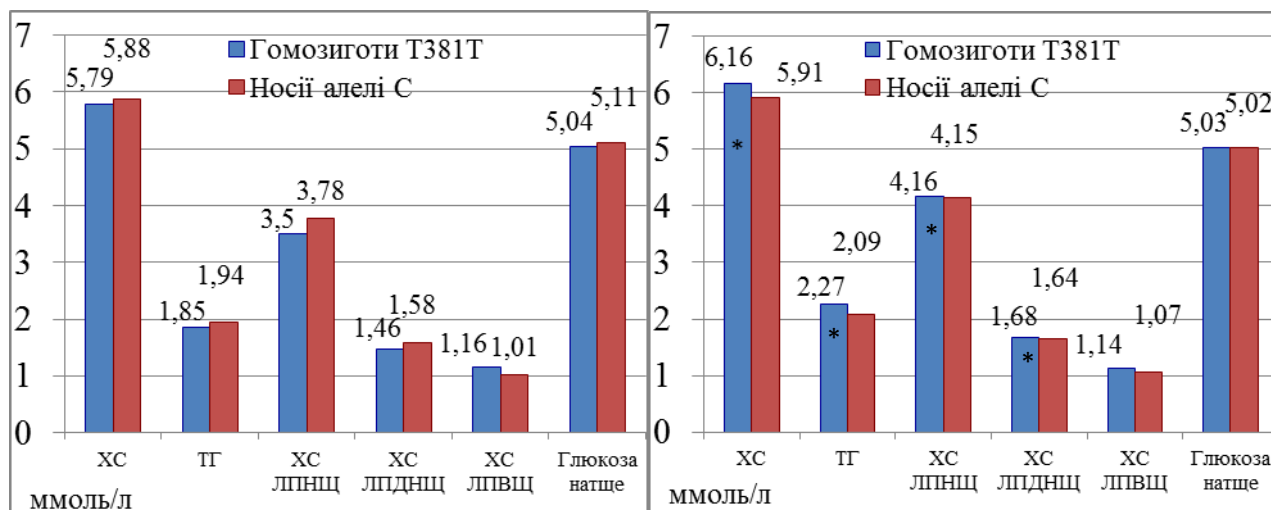


Рис.4.4 Показники спектру ліпідів та глюкози в плазмі крові у чоловіків з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, мешканців Поділля з різними варіантами генотипу гена МНП, (ммоль/л).

Примітка: * - різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні з пацієнтами хворими на ГХ II стадії в межах генотипу T381T.

4.4. Дерматогліфічні малюнки у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

В ході дослідження встановлено, що у чоловіків хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України частота поширеності пальцевих малюнків має такий вигляд: $U > W > A > R$ (відповідно 357; 193; 40; 30 випадків). У пацієнтів з ГХ III стадії - відповідно 207; 135; 23; 65 випадків. Визначено, що у чоловіків з ГХ із усіх типів дерматогліфічних малюнків домінує ульнарна петля

($p < 0,0001$). Окрім того, частота поширеності ульнарної петлі у чоловіків з ГХ II стадії достовірно більша, ніж у чоловіків з ГХ III стадії ($p < 0,05$) (Табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Частота поширеності і сума окремих пальцевих малюнків на обох кистях у чоловіків хворих з ГХ, мешканців Подільського регіону України, (%)

Σ - сума пальцевих малюнків

Групи	Малюнок типу ульнарна петля (U)	Малюнок типу завиток (W)	Малюнок типу дуга (A)	Малюнок типу радіальна петля (R)	p
	1	2	3	4	
1. Пацієнти групи контролю (n=79)	54,40 % $\Sigma=430$	38,10 % $\Sigma=301$	4,50 % $\Sigma=36$	3,00 % $\Sigma=23$	$p_{2-1} < 0,0001$ $p_{3-1} < 0,0001$ $p_{4-1} < 0,0001$ $p_{3-2} < 0,0001$ $p_{4-2} < 0,0001$ $p_{4-3} > 0,05$
2. Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	57,60 % $\Sigma=357$	31,10 % $\Sigma=193$	6,50 % $\Sigma=40$	4,80 % $\Sigma=30$	$p_{2-1} < 0,0001$ $p_{3-1} < 0,0001$ $p_{4-1} < 0,0001$ $p_{3-2} < 0,0001$ $p_{4-2} < 0,0001$ $p_{4-3} > 0,05$
3. Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	48,00 % $\Sigma=207$	31,00 % $\Sigma=135$	5,40 % $\Sigma=23$	15,60 % $\Sigma=65$	$p_{2-1} < 0,001$ $p_{3-1} < 0,0001$ $p_{4-1} < 0,0001$ $p_{3-2} < 0,01$ $p_{4-2} < 0,01$ $p_{4-3} > 0,05$
p	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$	

Визначено, що у чоловіків з ГХ II стадії частота поширеності різних пальцевих малюнків на ПК є такою: $U > W > A > R$ (відповідно 170; 110; 19; 18 випадків), на ЛК: $U > W > A > R$ (відповідно 187; 83; 21; 22 випадків). Окрім того,

на відміну від осіб групи контролю, лише частота зустрічаємості W на ПК більша, ніж на ЛК ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ III стадії, за сумою пальцевих узорів на ПК, поширеність окремих малюнків є такою: $U > W > A > R$ (відповідно 99; 80; 34; 2 випадків), на ЛК: $U > W > A > R$ (відповідно 108; 54; 31; 22 випадків). Однак, лише частота зустрічаємості W достовірно вища на ПК, ніж на ЛК ($p < 0,05$).

Рівень сумарного гребінцевого рахунку у чоловіків з ГХ II стадії становив ($133,8 \pm 45,50$) і є вірогідно меншим, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії – ($169,13 \pm 46,74$) ($p < 0,0001$). На п'яти пальцях ПК у чоловіків з ГХ II стадії рівень ЗГР дорівнював ($69,11 \pm 2,90$), на ЛК – ($64,69 \pm 3,15$) ($p > 0,05$), у пацієнтів з ГХ III стадії на ПК – ($88,95 \pm 3,38$), на ЛК – ($80,19 \pm 4,15$) ($p > 0,05$). Встановлено, що рівень ЗГР на кистях обох рук у хворих з ГХ III стадії вірогідно більший, ніж у чоловіків з ГХ II стадії ($p < 0,05$). При дослідженні відповідності носійства окремих генотипів гена МНП і кількісних дерматогліфічних показників не встановлено достовірної різниці в рівнях СГР у хворих з ГХ, носіїв різних генотипів гена МНП ($p > 0,05$). Однак, рівень СГР у чоловіків з ГХ II стадії, носіїв як генотипу Т381Т так і алелі С вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв відповідних генотипів гена МНП ($p < 0,05$) (Табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Показники СГР у чоловіків з ГХ, носіїв різних генотипів гена МНП, ($M \pm m$)

Групи	Гомозиготи Т381Т	Носії алелі С	p
1. Пацієнти групи контролю (n=79)	$167,48 \pm 27,91$	$163,02 \pm 39,31$	$p_{2-1} > 0,05$
2. Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	$141,90 \pm 36,83$	$129,35 \pm 49,50$	$p_{2-1} > 0,05$
3. Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	$169,55 \pm 48,49$	$168,84 \pm 46,45$	$p_{2-1} > 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$	$p_{2-1} < 0,0001$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} < 0,001$	

При аналізі ЗГР на кистях обох рук у носіїв різних генотипів гена МНП серед чоловіків хворих з ГХ не встановлено достовірної різниці в рівнях ЗГР у порівнянні

між ПК і ЛК у носіїв різних варіантів гена МНП ($p>0,05$). Однак, рівень ЗГР на ПК, як і на ЛК у чоловіків з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена МНП вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії ($p<0,05$) (Табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Показники ЗГР на правій і лівій кистях у чоловіків з ГХ, мешканців
Подільського регіону України, носіїв різних генотипів гена МНП, ($M\pm m$)**

Групи	Варіант генотипу	ЗГР ПК	ЗГР ЛК	p
Пацієнти групи контролю (n=79)	1. Гомозиготи T381T	84,48 ± 3,44	83,00 ± 2,99	$p>0,05$
	2. Носії алелі С	83,69 ± 2,72	79,33 ± 2,89	$p>0,05$
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	3. Гомозиготи T381T	75,09 ± 3,84	66,82 ± 4,52	$p>0,05$
	4. Носії алелі С	65,83 ± 3,90	63,52 ± 4,23	$p>0,05$
Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	5. Гомозиготи T381T	88,28 ± 5,11	81,28 ± 6,75	$p>0,05$
	6. Носії алелі С	89,44 ± 4,60	79,40 ± 5,35	$p>0,05$
p		$p_{2-1}>0,05$; $p_{4-3}>0,05$ $p_{6-5}>0,05$; $p_{3-1}>0,05$ $p_{5-1}>0,05$; $p_{5-3}<0,05$ $p_{4-2}<0,05$; $p_{6-2}>0,05$ $p_{6-4}<0,05$	$p_{2-1}>0,05$; $p_{4-3}>0,05$ $p_{6-5}>0,05$; $p_{3-1}<0,05$ $p_{5-1}>0,05$; $p_{5-3}<0,05$ $p_{4-2}<0,05$; $p_{6-2}>0,05$ $p_{6-4}<0,05$	

Наступним кроком дослідження стало визначення ГР на окремих пальцях правої і лівої кистей, при носійстві різних варіантів гена МНП, при цьому достовірної різниці в рівнях ГР на пальцях обох кистей при поліморфному успадкуванні гена МНП у чоловіків з ГХ виявлено не було ($p>0,05$).

Застосовуючи метод рангової кореляції Спірмена проведена перевірка наявності зв'язку між носійством генотипів гена МНП та окремими пальцевими малюнками на обох кистях у чоловіків хворих з ГХ II і III стадій, мешканців

Подільського регіону України. Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між поліморфним успадкуванням гена МНП та малюнком на третьому пальці лівої руки ($R=0,27$, $p<0,05$) у чоловіків хворих з ГХ II стадії (Табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Показники кореляції генотипів гена МНП та окремих пальцевих узорів на правій і лівій кистях у чоловіків хворих з ГХ, мешканців Подільського регіону України (метод рангової кореляції Спірмена)

Пальцеві узори	Групи					
	Пацієнти групи контролю (n=79)		Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)		Пацієнти з ГХ III стадії (n=43)	
	R	p	R	p	R	p
1d	0,142500	>0,05	- 0,090695	>0,05	0,138657	>0,05
2d	- 0,202570	>0,05	0,093148	>0,05	- 0,085971	>0,05
3d	0,037482	>0,05	0,177572	>0,05	0,225199	>0,05
4d	0,043825	>0,05	0,023570	>0,05	0,223979	>0,05
5d	0,051826	>0,05	0,054928	>0,05	0,105585	>0,05
1s	0,093205	>0,05	0,236573	>0,05	0,218878	>0,05
2s	0,112778	>0,05	- 0,047182	>0,05	- 0,122604	>0,05
3s	0,234354	<0,05	0,269491	<0,05	0,127532	>0,05
4s	0,068490	>0,05	0,109543	>0,05	0,175367	>0,05
5s	0,072650	>0,05	0,090663	>0,05	0,081821	>0,05

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Вище викладені дані спонукали дослідити частоту поширеності окремих типів малюнків на третьому пальці (3s) ЛК у носіїв різних генотипів гена МНП.

Визначено, що на третьому пальці ЛК достовірно частіше зустрічається малюнок типу ульнарна петля ($p < 0,0001$). Цікавим є той факт, що у носіїв генотипу T381T частота зустрічаємості ульнарної петлі на третьому пальці ЛК вірогідно більша, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$) (Табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Частота поширеності окремих типів малюнків на третьому пальці ЛК у чоловіків з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України, носіїв різних варіантів гена МНП, (%)

Генотипи	1.Малюнок типу ульнарна петля (U)	2.Малюнок типу завиток (W)	3.Малюнок типу дуга (A)	4.Малюнок типу радіальна петля (R)	p
1. Гомозиготи T381T (n=22)	86,36 %	13,64 %	0,00 %	0,00 %	$p_{2-1} < 0,0001$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{4-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{4-2} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$
2. Носії алелі С (n=40)	62,50 %	22,50 %	2,50 %	12,50 %	$p_{2-1} < 0,001$ $p_{3-1} < 0,0001$ $p_{4-1} < 0,0001$ $p_{3-2} < 0,01$ $p_{4-2} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$
p	$p_{2-1} < 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$	

В ході дослідження проведений лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру із створенням математичної моделі прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у вигляді схеми класифікаційних рівнянь.

Модель прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у чоловіків з ГХ II стадії 40-60 років, мешканців Подільського регіону України має наступний вигляд:

$$(1) \text{ Носії генотипу T381T} = - 8,22 + 0,09 * S3U - 0,27 * S1U + 1,45 * S2W + 4,96 * D1U + 1,39 * D2W$$

$$(2) \text{ Носії алелі С} = - 7,80 + 0,90 * S3U + 0,79 * S1U + 0,74 * S2W + 3,89 * D1U + 1,76 * D2W,$$

де, S3U - якщо на 3 пальці ЛК (S3) присутній дерматогліфічний малюнок - U, то підставляємо замість комплексу S3U – 1; якщо R, W або A - підставляємо – 0;

S1U - якщо на 1 пальці ЛК (S1) присутній дерматогліфічний малюнок – U, то підставляємо замість комплексу S1U – 1; якщо R, A або W - підставляємо – 0;

S2W - якщо на 2 пальці ЛК (S2) присутній дерматогліфічний малюнок –W, то підставляємо замість комплексу S2W – 1; якщо R, U або A - підставляємо – 0;

D1U - якщо на 1 пальці ПК (D1) присутній дерматогліфічний малюнок –U, то підставляємо замість комплексу D1U – 1; якщо R, A або W - підставляємо – 0;

D2W - якщо на 2 пальці ПК (D2) присутній дерматогліфічний малюнок –W, то підставляємо замість комплексу D2W – 1; якщо R, A або U - підставляємо – 0.

Модель достовірна при значенні (Willks' Lambda = 0,29; F = 31,145; p = 0,0001). Чутливість методу становить 84,31 %, специфічність – 93,37 %. Інтерпритація результатів: прогноз пацієнта належатиме до того генотипу гена МНП, для якого класифікаційне рівняння (1) / (2), в порівнянні з іншим, буде вище. Якщо отримане числове значення буде більшим у формулі (1) – це говорить про те, що пацієнт із ймовірністю 84,31 % є носієм генотипу Т381Т гена МНП, якщо числове значення буде більшим у формулі (2) – обстежуваний з ймовірністю 93,37 % є носієм алелі С гена МНП.

Отже, за допомогою лінійного дискримінантного аналізу та створенням математичної моделі, аналізуючи чоловіків з ГХ II стадії можна прогнозувати носієм якого варіанта гена МНП є даний пацієнт. Проведення такого обстеження пацієнтам з ГХ II стадії і визначення варіанта носійства гена МНП дасть змогу полегшити відбір саме тих осіб, яким в подальшому потрібно провести повне дослідження для підтвердження діагнозу ГХ і можливого розвитку ускладнень перебігу даного серцево-судинного захворювання.

Таким чином, серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років хворих з ГХ II і III стадій домінує генотип Т381С та алель С гена МНП. При розрахунку ряду статистичних параметрів за допомогою калькулятора ген

експерт з'ясовано, що варіант успадкованого гена МНП не асоціюється з ризиком розвитку ГХ II стадії, однак розрахунок ВШ з метою оцінки ризику розвитку серцевої недостатності на тлі ГХ у разі носійства певного генотипу МНП показав, що носійство генотипу T381T та алелі T гена МНП асоціюється з розвитком серцевої недостатності у загальній популяції захворівших на ГХ різних стадій. Аналіз співвідношення між частотою розповсюдження окремих генотипів МНП та AT1-R показав, що генотипи AA і AC гена AT1-R практично однаково часто виявляються серед носіїв обох варіантів генотипів гена МНП осіб чоловічої статі хворих з ГХ різних стадій. Частотний розподіл генотипів МНП у чоловіків з ГХ II стадії із обтяженою спадковістю по ГХ показав вірогідно вищі цифри у носіїв генотипу T381T - 95,45 %, ніж у носіїв алелі C - 75,00 % ($p < 0,05$), про те серед хворих з ГХ III стадії обтяжена спадковість стосовно ГХ, визначена у 100,00 % пацієнтів. Тривалість ГХ у чоловіків, носіїв генотипу T381T та носіїв алелі C гена МНП вірогідно більша у пацієнтів з ГХ III стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії ($p < 0,05$). Розподіл обстежених з ГХ III стадії за масою тіла, при успадкуванні різних генотипів гена МНП показав, що частка осіб, які мали ожиріння більша серед носіїв алелі C, ніж серед носіїв генотипу T381T гена МНП.

Концентрація МНП у чоловіків з ГХ II стадії є достовірно вищою, ніж у представників групи контролю та в свою чергу нижча, ніж у осіб з ГХ III стадії ($p < 0,001$). Встановлено, що плазмові рівні СНП не відрізняються у хворих з ГХ різних стадій ($p > 0,05$). В ході дослідження встановлено, що у чоловіків середнього віку з ГХ, плазмова концентрація МНП є вірогідно нижчою у носіїв генотипу T381T гена МНП, ніж у носіїв алелі C. Саме тому були розраховані порогові рівні МНП для скринінгової діагностики ГХ різних стадій у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, які можна застосовувати при обстеженні великих груп людей для виявлення осіб, яким в подальшому потрібно провести повне, в тому числі, ультразвукове дослідження серця і з'ясування наявності ГХ.

Цікавим є той факт, що у пацієнтів з ГХ III стадії та ожирінням значення плазмової концентрації МНП є достовірно нижчим, ніж у чоловіків без ожиріння. В

той час, рівні плазмової концентрації СНП не відрізнялись у чоловіків з ГХ при різних ступенях АГ та з різною масою тіла ($p>0,05$).

Враховуючи вище викладені дані, що успадкування генотипу T381T гена МНП асоціюється з меншою концентрацією пептиду в плазмі крові, це і дало підстави розрахувати порогові рівні МНП для носіїв різних варіантів гена МНП для діагностики ГХ II і III стадій. Можна думати, що носійство генотипу T381T гена МНП та відповідно низька плазмова концентрація мозкового НУП є одним із патогенетичних факторів, що сприяють в подальшому розвитку ХСН. Визначено, що чоловіки з ГХ II і III стадій, носії алелі С мають вірогідно більшу концентрацію СНП, як і МНП в плазмі крові, ніж носії генотипу T381T. Аналіз плазмових концентрацій МНП при різних ступенях АГ у чоловіків з ГХ II стадії не показав вірогідної різниці в даних однак, у пацієнтів з ГХ III стадії визначена достовірна різниця в рівнях МНП в плазмі крові при різних ступенях АГ. Найвищий рівень МНП визначався у пацієнтів з ГХ III стадії при 3 ступені АГ.

В ході дослідження встановлено, що рівень коефіцієнта МНП/СНП у чоловіків з ГХ II стадії є достовірно меншим, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії. Окрім того, величина коефіцієнта МНП/СНП у носіїв генотипу T381T хворих з ГХ II стадії достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП однак, не відрізняється у носіїв різних варіантів гена МНП хворих з ГХ III стадії. Можемо думати, що носійство генотипу T381T гена МНП та відповідно нижча плазмова концентрація мозкового НУП і коефіцієнта МНП/СНП - є одним із патогенетичних факторів розвитку ГХ і ХСН на її тлі. Тобто, величина коефіцієнта відбиває важкість перебігу хвороби незалежно від носійства поліморфного варіанту гена МНП і відображає зсув балансу активності анти РААС/РААС в бік останньої.

Аналіз показників обміну ліпідів і глюкози крові у чоловіків з ГХ носіїв поліморфних генотипів гена МНП не показав достовірної різниці в рівнях цих показників ($p>0,05$).

Аналіз дерматогліфічних малюнків показав, що у чоловіків з ГХ найчастіше зустрічається малюнок типу ульнарна петля окрім того, частота поширеності ульнарної петлі у чоловіків з ГХ II стадії достовірно більша, ніж у чоловіків з ГХ

III стадії. Аналіз частоти зустрічаємості різних пальцевих малюнків окремо на правій і лівій кистях у чоловіків з ГХ показав, що на відміну від представників групи контролю, лише частота зустрічаємості W на правій кисті більша, ніж на лівій. Рівень СГР у чоловіків з ГХ II стадії, носіїв як генотипу T381T так алелі C вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв відповідних генотипів гена МНП ($p < 0,05$).

Застосовуючи дискримінантний аналіз по Фішеру створена математична модель прогнозу носійства певного варіанту генотипу гена МНП у вигляді схеми класифікаційних рівнянь в розрахунок якої увійшли наявність ульнарної петлі на першому і третьому пальці лівої кисті і першому пальці правої кисті та завитку на другому пальці кистей обох рук. Отримані дані можна використовувати, як скринінговий метод для визначення носійства варіанта гена МНП у чоловіків з ГХ II стадії.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях:

1. 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).*
2. 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).*
3. 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).*

4. 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).*

5. 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 імені 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).*

6. 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 імені 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).*

7. 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.

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ СТРУКТУРИ І ФУНКЦІЇ МІОКАРДА, СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ПЛАЗМОВІ РІВНІ М - ТА С - НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ III СТАДІЇ, ЩО ЗУМОВЛЕНА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ II А СТАДІЇ - НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ

Ремоделювання серця в процесі розвитку ГХ визначається як гемодинамічними, так і нейрогуморальними факторами. Якщо вплив гемодинамічних факторів є досить вивченим, доведено, що рівень систолічного та діастолічного АТ незалежно зв'язані з кардіоваскулярним ризиком та змінами у міокарді, значення стимулюючих та стримуючих гуморальних агентів у розвитку ремоделювання серця остаточно не з'ясовано.

Відомо, що ГЛШ та порушення діастолічної функції ЛШ є самостійними предикторами несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з ГХ. Збільшення маси міокарда ЛШ супроводжується збільшенням потреби серця у кисні, підвищенням ектопічної активності міокарда, порушенням клітинного метаболізму, діастолічної та систолічної функції.

Як з'ясовано у попередніх розділах, рівні плазмової концентрації МНП та СНП у представників контрольної групи та хворих з ГХ варіюють у носіїв різних генотипів гена МНП. Отже, подальше вивчення особливостей структурно-функціонального стану міокарда та концентрації МНП та СНП у плазмі крові у хворих з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії, носіїв різних генотипів гена МНП, є перспективним з точки зору можливої ролі поліморфізму гена МНП в розвитку і прогресуванні серцевих проявів захворювання.

5.1. Показники структури та функції міокарда, стан системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ II стадії - носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Згідно отриманих даних показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у носіїв різних генотипів гена МНП осіб контрольної групи обстеження, знаходяться в межах загальновизнаних норм і не відрізняються у носіїв поліморфних варіантів гена МНП. Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена МНП показав, що у осіб з генотипом Т381Т величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, іКДО, іКСО, серцевий індекс (СІ), іММЛШ та індекс хвилинного об'єму крові (ІХОК), показників товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж при носійстві алелі С ($p < 0,05$). Отримані дані засвідчують, що поліморфізм гена МНП певною мірою визначає ступінь розвитку ремоделювання міокарда та формування структури системної гемодинаміки в процесі перебігу ГХ. Встановлено, що показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки, показники системної гемодинаміки незалежно від носійства варіанта гена МНП достовірно вищі у чоловіків хворих з ГХ II стадії, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,05$) (Табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків контрольної групи та хворих з ГХ II стадії, носіїв різних генотипів гена МНП, ($M \pm m$)

Показники	1.Пацієнти групи контролю, гомозиготи Т381Т (n=25)	2.Пацієнти групи контролю, носії алелі С (n=54)	3.Пацієнти з ГХ II стадії, гомозиготи Т381Т (n=22)	4.Пацієнти з ГХ II стадії, носії алелі С (n=40)	p
1	2	3	4	5	6
КДР,см	4,48 $\pm$ 0,09	4,32 $\pm$ 0,05	5,19 $\pm$ 0,08	4,61 $\pm$ 0,06	$p_{3-1}\#; p_{4-2}^*; p_{4-3}\#$
КСР,см	2,88 $\pm$ 0,07	2,83 $\pm$ 0,03	3,51 $\pm$ 0,09	3,19 $\pm$ 0,05	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}\#$

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
ТЗСЛШ,см	$0,96 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,01$	$1,32 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,02$	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
ТМШП,см	$0,94 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,01$	$1,36 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,02$	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
ВТС,ум.од.	$0,43 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,004$	$0,54 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,01$	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#$
іММЛШ, г/м ²	$82,50 \pm$ 3,20	$77,65 \pm$ 2,34	$176,24 \pm$ 3,43	$142,13 \pm$ 4,65	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}\#$
іКДО,мл/м ²	$46,65 \pm 2,09$	$44,56 \pm 1,29$	$61,07 \pm 1,67$	$53,20 \pm 0,92$	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
іКСО,мл/м ²	$15,23 \pm 0,87$	$16,12 \pm 0,44$	$26,28 \pm 1,26$	$21,14 \pm 0,80$	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
ФВ, %	$66,14 \pm 1,80$	$64,79 \pm 0,82$	$56,34 \pm 1,38$	$59,92 \pm 1,40$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$
ІХОК,мл/м ²	$2101,42 \pm$ 135,56	$2001,13 \pm$ 85,45	$3364,21 \pm$ 162,77	$2528,75 \pm$ 121,14	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
СІ,л/м ²	$2,07 \pm 1,14$	$2,00 \pm 0,09$	$3,26 \pm 0,51$	$2,43 \pm 0,14$	$p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
УІ,мл/м ²	$30,02 \pm 1,89$	$28,87 \pm 1,09$	$35,48 \pm 1,12$	$33,19 \pm 0,68$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$
ЛП,см	$3,37 \pm 0,05$	$3,21 \pm 0,05$	$3,72 \pm 1,08$	$3,41 \pm 0,74$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$
Е/А,ум.од.	$1,55 \pm 0,06$	$1,53 \pm 0,04$	$0,89 \pm 0,07$	$0,84 \pm 0,06$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$
DT,мс	$166,76 \pm$ 4,16	$163,85 \pm$ 2,14	$254,07 \pm$ 4,27	$249,02 \pm$ 3,43	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$
IVRT,мс	$78,52 \pm 1,76$	$75,43 \pm 1,04$	$96,35 \pm 2,09$	$91,46 \pm 2,14$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$
САТ, мм рт. ст.	$121,00 \pm$ 1,71	$120,27 \pm$ 1,42	$159,80 \pm$ 1,11	$141,60 \pm$ 2,05	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*; p_{4-3}^*$
ДАТ, мм рт. ст.	$76,20 \pm 1,36$	$74,81 \pm 1,17$	$91,25 \pm 1,39$	$84,60 \pm 1,06$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*; p_{4-3}^*$
ЧСС, за 1 хв.	$69,96 \pm 1,83$	$67,70 \pm 1,06$	$78,16 \pm 0,12$	$74,37 \pm 1,43$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*$

Примітки: * - різниця показників достовірна при ($p < 0,05$); # - різниця показників достовірна при ($p < 0,01$).

При вивченні розподілу різних геометричних моделей ЛШ у чоловіків з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена МНП встановлено, що у гомозигот T381T концентрична гіпертрофія ЛШ виявлена у 14 (63,64 %) осіб проти 8 (36,36 %) хворих із ексцентричною гіпертрофією ЛШ ($p \leq 0,05$). Серед носіїв алелі С гена МНП концентрична гіпертрофія ЛШ діагностована у 30 (75,00 %) чоловіків проти 10 (25,00 %) хворих із ексцентричною гіпертрофією ЛШ ($p < 0,01$). Розподіл частот виявлення різних ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ встановив, що у 18 (81,82 %) гомозигот T381T визначалась помірна та у 4 чоловіків (18,18 %) – виражена гіпертрофія ЛШ ($p < 0,01$). Серед носіїв алелі С у 35 (87,50 %) осіб визначалась помірна та у 5 чоловіків (12,50 %) – виражена гіпертрофія ЛШ ($p < 0,001$). У чоловіків з ГХ II стадії, незалежно від носійства варіанта гена МНП переважають особи з помірною концентричною гіпертрофією ЛШ. Однак, вірогідної різниці в частоті зустрічаємості різних геометричних моделей ЛШ та ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ, між носіями різних варіантів гена МНП виявлено не було ($p > 0,05$) (Рис. 5.1).

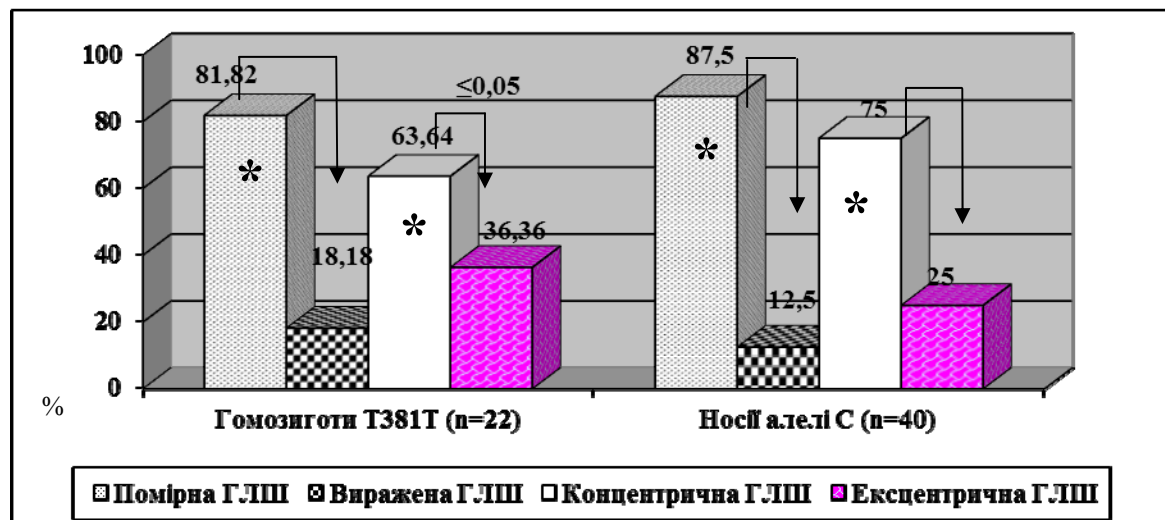


Рис. 5.1 Варіанти гіпертрофії ЛШ у чоловіків хворих з ГХ II стадії, носіїв різних генотипів гена МНП, (%)

Примітка: * - різниця показників достовірна при ($p < 0,01$).

Серед чоловіків, хворих з ГХ II стадії, діастолічної дисфункція була зареєстрована у 9 осіб (45,00 %) гомозигот T381T та у 11 пацієнтів (55,00 %) носіїв

алелі С гена МНП ($p>0,05$). Під час подальшого вивчення змін діастолічної функції ЛШ виявлено, що нормальний ТМК при збереженій діастолічній функції серця спостерігався у 15 осіб (68,18 %) гомозигот Т381Т та 27 пацієнтів (67,50 %) носіїв алелі С ($p>0,05$). Із порушень трансмітрального кровотоку гіпертрофічний тип ТМК зареєстрований у 6 осіб (27,27 %) гомозигот Т381Т та 12 пацієнтів (30,00 %) носіїв алелі С гена МНП ($p>0,05$) (Рис. 5.2).

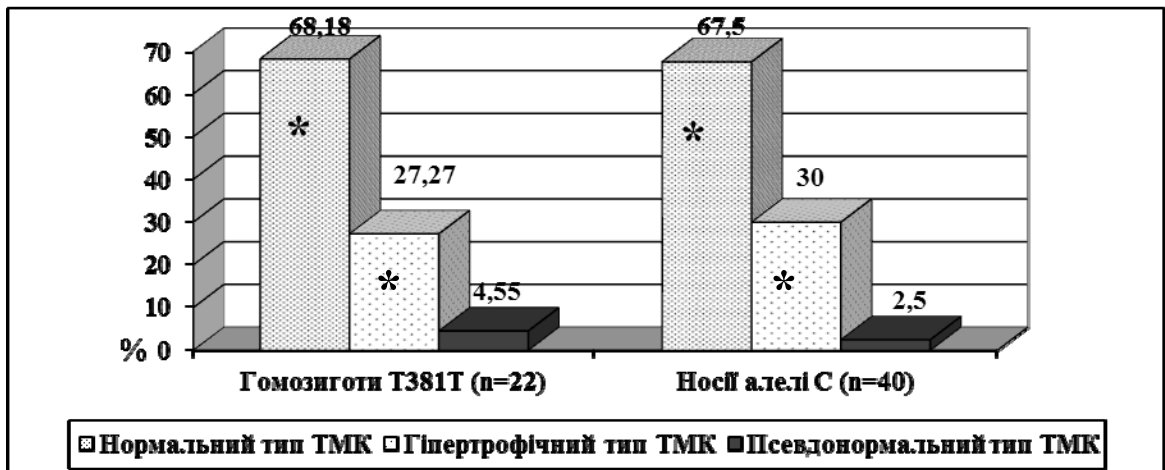


Рис. 5.2 Типи трансмітрального кровотоку у чоловіків хворих з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена МНП, (%)

Примітка: * - різниця показників достовірна при ($p<0,05$) у порівнянні з псевдонормальним типом ТМК в межах кожної групи.

5.2. Показники структури та функції міокарда, стан системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії - носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Враховуючи зміни структурно-функціональних параметрів серця та системної гемодинаміки у пацієнтів хворих з ГХ II стадії, носіїв різних варіантів гена МНП, в подальшому проведено вивчення цих параметрів і у хворих з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії. Так, у хворих з ГХ III стадії, носіїв генотипу Т381Т реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастоли, вищі показники iММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p<0,05$). Встановлено, що у чоловіків з ГХ III стадії величина ВТС є вірогідно нижчою у гомозигот Т381Т, ніж у носіїв алелі С, що може відображати

тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Встановлено, що у хворих з ГХ ІІІ стадії, середня величина ФВ є найменшою у носіїв генотипу Т381Т гена МНП. Показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини міокарда задньої стінки ЛШ, показники системної гемодинаміки, незалежно від носійства варіанта гена МНП достовірно вищі у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, ніж у пацієнтів з ГХ ІІ стадії ($p<0,05$) (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної
гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ ІІ стадії та пацієнтів з ГХ ІІІ стадії,
носіїв різних генотипів гена МНП, ($M\pm m$)**

Показники	1.Пацієнти з ГХ ІІ стадії, гомозиготи Т381Т (n=22)	2.Пацієнти з ГХ ІІ стадії, носії алелі С (n=40)	3.Пацієнти з ГХ ІІІ стадії, гомозиготи Т381Т (n=21)	4.Пацієнти з ГХ ІІІ стадії, носії алелі С (n=29)	p
1	2	3	4	5	6
КДР,см	$5,19 \pm 0,08$	$4,61 \pm 0,06$	$5,73 \pm 0,03$	$5,58 \pm 0,03$	$p_{2-1}\#; p_{3-1}^*; p_{4-2}^*; p_{4-3}^*$
КСР,см	$3,51 \pm 0,09$	$3,19 \pm 0,05$	$4,69 \pm 0,03$	$4,16 \pm 0,08$	$p_{2-1}\#; p_{3-1}^*; p_{4-2}^*; p_{4-3}^*$
ТЗСЛШ,см	$1,32 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,02$	$1,37 \pm 0,01$	$1,30 \pm 0,01$	$p_{2-1}^*; p_{3-1}^*; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
ТМШП,см	$1,36 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,02$	$1,39 \pm 0,02$	$1,31 \pm 0,01$	$p_{2-1}^*; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
ВТС,ум.од.	$0,54 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,002$	$0,47 \pm 0,006$	$p_{3-1}^*; p_{4-2}^*; p_{4-3}^*$
іММЛШ, г/м ²	$176,24 \pm 3,43$	$142,13 \pm 4,65$	$204,61 \pm 6,69$	$183,53 \pm 3,19$	$p_{2-1}\#; p_{3-1}^*; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$
іКДО,мл/м ²	$61,07 \pm 1,67$	$53,20 \pm 0,92$	$82,57 \pm 2,49$	$71,63 \pm 1,40$	$p_{2-1}^*; p_{3-1}\#; p_{4-2}\#; p_{4-3}^*$

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6
iКСО, мл/м ²	26,28 ± 1,26	21,14 ± 0,80	49,78 ± 2,95	37,46 ± 0,87	p ₂₋₁ *; p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ФВ, %	56,34 ± 1,38	59,92 ± 1,40	42,08 ± 0,53	48,62 ± 0,68	p ₃₋₁ #; p ₄₋₂ #; p ₄₋₃ *
ІХОК, мл/м ²	3364,21 ± 162,77	2528,75 ± 121,14	2795,45 ± 122,04	2068,62 ± 73,88	p ₂₋₁ *; p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
СІ, л/м ²	3,26 ± 0,51	2,43 ± 0,14	3,31 ± 0,08	2,51 ± 0,19	p ₂₋₁ *; p ₄₋₃ *
УІ, мл/м ²	35,48 ± 1,12	33,19 ± 0,68	36,14 ± 1,49	33,87 ± 2,40	-
ЛП, см	3,72 ± 1,08	3,41 ± 0,74	4,59 ± 0,03	4,23 ± 0,04	p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
Е/А, ум. од.	0,89 ± 0,07	0,84 ± 0,06	1,48 ± 0,13	0,96 ± 0,12	p ₃₋₁ *; p ₄₋₃ *
DT, мс	254,07 ± 4,27	249,02 ± 3,43	169,98 ± 9,29	228,18 ± 13,40	p ₃₋₁ *; p ₄₋₃ *
IVRT, мс	96,35 ± 2,09	91,46 ± 2,14	94,26 ± 2,76	80,47 ± 3,33	-
САТ, мм рт. ст.	159,80 ± 1,11	141,60 ± 2,05	177,64 ± 4,29	166,52 ± 1,64	p ₂₋₁ *; p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
ДАТ, мм рт. ст.	91,25 ± 1,39	84,60 ± 1,06	109,22 ± 4,09	101,13 ± 1,99	p ₂₋₁ *; p ₃₋₁ *; p ₄₋₂ *; p ₄₋₃ *
ЧСС, за 1 хв.	78,16 ± 0,12	74,37 ± 1,43	88,89 ± 2,03	76,38 ± 1,50	p ₃₋₁ *; p ₄₋₃ *

Примітки: * - різниця показників достовірна при (p<0,05); # - різниця показників достовірна при (p<0,01).

Наступним кроком наукового дослідження стало проведення аналізу розподілу частот генотипів гена МНП у чоловіків з ГХ III стадії із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %. До першої групи увійшло 20 пацієнтів, до другої – 30 чоловіків хворих з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії. Серед пацієнтів із ФВ > 50 %

достовірно переважають хворі – носії алелі С – 85,00 % (n=17) ($p<0,05$). В той же час в групі хворих із ФВ < 50 % домінують гомозиготи Т381Т гена МНП – у 60,00 % хворих (n=18) ($p\leq 0,05$) (Рис. 5.3).

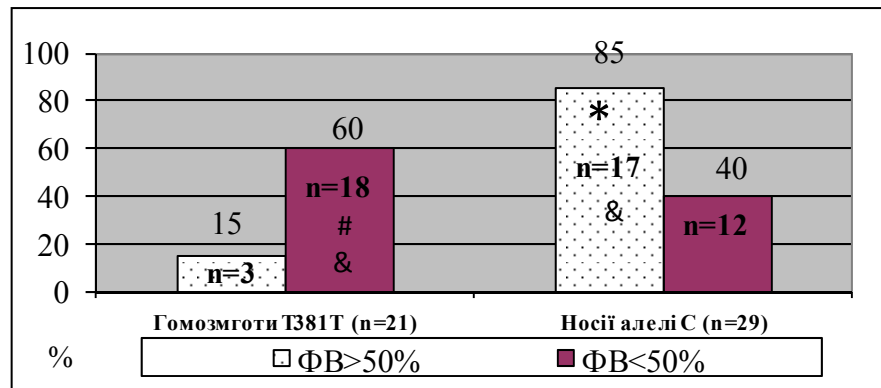


Рис.5.3 Розподіл частот генотипів гена МНП у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, хворих з ГХ ІІІ стадії із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, (%).

Примітки: * - різниця показників достовірна ($p<0,05$) при порівнянні в межах групи із ФВ > 50 %; # - різниця показників достовірна ($p\leq 0,05$) при порівнянні в межах групи із ФВ < 50 %; & - різниця показників достовірна ($p<0,05$) при порівнянні між генотипами гена МНП.

Згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2016), пацієнти з ФВ 40-49 % - належать до класу хворих з серцевою недостатністю і помірно зниженою ФВ ЛШ, при ФВ < 40 % - хворі із зниженою ФВ ЛШ. Надалі встановлено, що лише 14 (46,67 %) пацієнтів хворих з ГХ ІІІ стадії, що зумовлена ХСН ІІ А стадії мали ФВ < 40 %, окрім того, ці пацієнти були носіями генотипу Т381Т гена МНП.

Досліджено, що у хворих з ГХ ІІІ стадії із ФВ > 50 % відмічаються достовірно більші показники КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, іКДО, іКСО, іММЛШ та ІХОК у гомозигот Т381Т гена МНП, ніж у носіїв алелі С. У гомозигот Т381Т аналіз показників центральної гемодинаміки показав, що показники САТ і ДАТ є достовірно вищими, ніж у носів алелі С гена МНП ($p<0,05$), проте не виявлено достовірних відмінностей у показниках ЧСС в даній групі хворих ($p>0,05$). У

пацієнтів з ГХ III стадії із ФВ > 50 % рівні АТ були вищими у гомозигот Т381Т гена МНП і відповідають II ступеню АГ, а у носіїв алелі С – I ступеню АГ. Серед пацієнтів хворих з ГХ III стадії із ФВ < 50 %, реєструються найвищі показники розмірів ЛШ, іКДО, іКСО, іММЛШ у гомозигот Т381Т гена МНП. У хворих з ГХ III стадії і ФВ < 50 %, рівні АТ були вищими у гомозигот Т381Т гена МНП і відповідають III ступеню АГ, а у носіїв алелі С – II ступеню АГ (Табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ III стадії із різним станом систолічної функції ЛШ, носіїв різних генотипів гена МНП, (M±m)

Показники	1.Пацієнти гомозиготи Т381Т, ФВ > 50 % (n=3)	2.Пацієнти гомозиготи Т381Т, ФВ < 50 % (n=18)	3.Пацієнти носії алелі С, ФВ > 50 % (n=17)	4.Пацієнти носії алелі С, ФВ < 50 % (n=12)	p<0,05
1	2	3	4	5	6
КДР,см	5,59 ± 0,02	6,02 ± 0,15	5,43 ± 0,01	5,88 ± 0,05	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
КСР,см	4,51 ± 0,06	4,87 ± 0,12	4,11 ± 0,03	4,29 ± 0,11	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ТЗСЛШ,см	1,36 ± 0,11	1,43 ± 0,13	1,28 ± 0,12	1,35 ± 0,09	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ТМШП,см	1,35 ± 0,04	1,44 ± 0,01	1,27 ± 0,03	1,36 ± 0,04	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ВТС,ум.од.	0,46 ± 0,003	0,42 ± 0,001	0,52 ± 0,005	0,47 ± 0,002	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
іММЛШ,г/м ²	192,42 ± 4,78	214,61 ± 4,52	170,53 ± 3,19	193,19 ± 4,21	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
КДО,мл	159,27 ± 1,25	163,31 ± 2,67	150,74 ± 1,82	152,65 ± 2,87	-

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
КСО,мл	98,36 ± 1,73	102,54 ± 2,48	86,04 ± 1,75	94,03 ± 1,87	p ₃₋₁
iКДО,мл/м ²	75,36 ± 2,55	89,54 ± 3,31	65,78 ± 1,92	77,45 ± 3,29	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
iКСО,мл/м ²	40,25 ± 1,17	51,64 ± 2,31	31,29 ± 1,63	42,14 ± 2,52	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ФВ,%	46,32 ± 1,17	35,58 ± 0,39	49,62 ± 1,73	44,62 ± 0,52	p ₂₋₁ ;p ₄₋₂ ; p ₄₋₃
ІХОК,мл/м ²	2851,03 ± 77,24	2452,57 ± 128,24	2095,31 ± 78,51	2017,62 ± 69,35	p ₃₋₁
УІ,мл/м ²	33,72 ± 6,31	37,18 ± 1,25	31,42 ± 3,12	34,44 ± 2,24	-
ЛП,см	4,52 ± 0,03	4,62 ± 0,06	4,16 ± 0,02	4,27 ± 0,02	p ₄₋₃
Е/А,ум.од.	1,46 ± 0,24	1,50 ± 0,17	0,94 ± 0,45	0,98 ± 0,13	-
DT,мс	164,42 ± 5,34	171,51 ± 6,89	224,27 ± 9,14	231,56 ± 9,55	-
IVRT,мс	91,24 ± 1,32	98,52 ± 3,65	77,17 ± 2,92	82,56 ± 1,24	-
САТ,мм рт. ст.	166,51 ± 2,23	186,72 ± 2,76	153,52 ± 1,25	175,32 ± 1,34	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₄₋₃
ДАТ,мм рт. ст.	106,54 ± 2,43	117,21 ± 2,31	98,12 ± 1,98	104,62 ± 1,76	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ; p ₄₋₂
ЧСС,за 1 хв.	84,85 ± 1,75	95,76 ± 2,51	73,74 ± 1,23	82,25 ± 1,21	p ₄₋₃

Наступним кроком дослідження, стало вивчення частоти розподілу типів гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв різних генотипів гена МНП. Встановлено, що серед носіїв генотипу Т381Т гена МНП у 3 (14,23 %) чоловіків реєструвалась КГЛШ та у 18 осіб (85,72 %) – ЕГЛШ (p<0,05). У носіїв алелі С, частота зустрічаємості КГЛШ дорівнювала 51,73 % (n=15) а ЕГЛШ 48,27 % (n=14) (p>0,05). При вивченні розподілу частот виявлення різних ступенів вираженості

гіпертрофії ЛШ встановлено, що у 2 (9,52 %) чоловіків гомозигот T381T виявлена помірна та у 19 (90,48 %) осіб – виражена гіпертрофія ЛШ ($p < 0,05$). Серед носіїв алелі С помірна ГЛШ визначалась у 13 (44,82 %) хворих проти 16 (55,18 %) чоловіків з вираженою гіпертрофією ЛШ ($p > 0,05$) (Рис. 5.4).

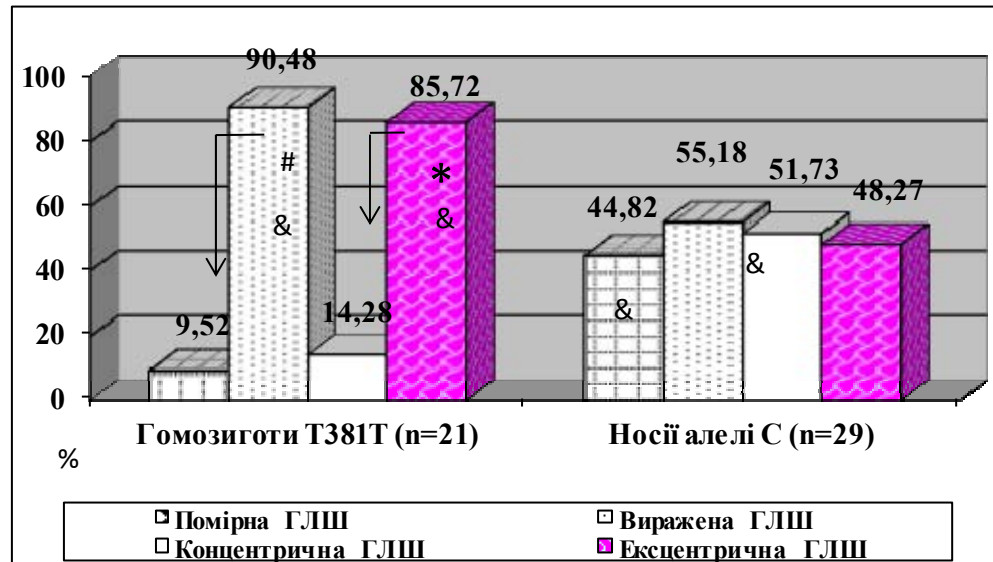


Рис. 5.4 Типи гіпертрофії ЛШ у чоловіків з ГХ III стадії, носіїв різних генотипів гена МНП, (%)

Примітки: різниця показників достовірна ($p < 0,05$) при порівнянні: * - між групами по типам гіпертрофії ЛШ в межах одного генотипу; # - між групами по ступеням вираженості гіпертрофії ЛШ; & - при порівнянні між різними генотипами.

Аналіз частоти розподілу типів та вираженості гіпертрофії ЛШ у носіїв поліморфних варіантів гена МНП із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, показав наступні результати. У чоловіків з ГХ III стадії із ФВ > 50 % не визначено достовірної різниці у частоті зустрічаємості КГЛШ і ЕГЛШ та ступенів вираженості ГЛШ у носіїв різних варіантів гена МНП ($p > 0,05$). Однак, у чоловіків з ГХ III стадії із ФВ < 50 %, у носіїв генотипу T381T достовірно частіше зустрічається ЕГЛШ – у 78,57 % (n=11) та виражена гіпертрофія ЛШ – у 13 (92,86 %) осіб, ніж у носіїв алелі С відповідно ЕГЛШ реєструється у 9 (56,25 %) пацієнтів та виражена гіпертрофія ЛШ – у 10 (62,50 %) обстежених ($p < 0,05$).

Показники трансмітрального кровотоку також мають відмінності серед хворих з ГХ III стадії, носіїв різних генотипів гена МНП. Визначено, що 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 %) осіб, що є носіями алелі С ($p < 0,05$). Не встановлено вірогідної різниці в частоті зустрічаємості гіпертрофічного типу ТМК при порівнянні між гомозиготами Т381Т - 33,30 % ($n=7$) і носіями алелі С гена МНП 17,24 % ($n=5$) ($p > 0,05$). Частота зустрічаємості рестриктивного типу ТМК у носіїв генотипу Т381Т становить - 19,08 %, у носіїв алелі С – 3,45 % ($p > 0,05$).

При вивченні діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ГХ III стадії із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, носіїв різних варіантів гена МНП виявлені певні відмінності. Визначено, що у чоловіків з ГХ III стадії незалежно від показника ФВ, у носіїв алелі С переважно реєструється псевдонормальний тип ТМК (виявлений у 84,62 % хворих із ФВ > 50 % та у 75,00 % пацієнтів з ФВ < 50 %) ($p < 0,05$). У носіїв генотипу Т381Т із ФВ < 50 % псевдонормальний тип ТМК зустрічається у 8 (57,16 %) хворих, а рестриктивний тип ТМК – у 4 (28,56 %) осіб ($p < 0,05$). Отримані результати показують, що носійство генотипу Т381Т гена МНП серед хворих з ГХ III стадії, асоціюється з наявністю ЕГЛШ та порушенням його діастолічної функції по псевдонормальному та рестриктивному типам, що може вказувати на більш виражені порушення процесів розслаблення та наповнення ЛШ, через збільшення жорсткості та зменшення податливості міокарда ЛШ.

5.3. Рівні М - натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з ГХ при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Аналіз даних отриманих в попередньому розділі 4 показав, що рівні МНП в плазмі крові хворих з ГХ різних стадій, чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, різняться в залежності від конституціональних особливостей, ступеня важкості захворювання, ступеня АГ та успадкування різних генотипів гена МНП. Крім того, у пацієнтів з ГХ, незалежно від стадії

захворювання, достовірно вищі плазмові концентрації мозкового пептиду визначені у хворих, носіїв алелі С, ніж у гомозигот Т381Т гена МНП. Отже, доцільним є детальне вивчення плазмової концентрації пептиду, при змінах міокарда та системної гемодинаміки, які відбуваються в процесі перебігу ГХ.

Застосовуючи метод рангової кореляції Спірмена було виявлено кореляційні зв'язки між плазмовою концентрацією МНП та показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ II і III стадій. Так, у чоловіків хворих з ГХ II стадії, концентрація МНП в плазмі крові достовірно позитивно корелює з індексом кінцевого діастолічного об'єму, VI, CI, розміром ЛП, величиною DT та IVRT, а також із величиною систолічного та діастолічного АТ.

У чоловіків з ГХ III стадії рівень МНП у плазмі крові зростає у зв'язку із збільшенням кінцевих систолічного та діастолічного розмірів ЛШ, іКДО, іКСО, іММЛШ, товщиною стінок та VI, CI, розміру ЛП, величиною САТ і ДАТ та ЧСС. Зменшення показника ВТС, що свідчить про формування ексцентричного типу ремоделювання ЛШ, супроводжується зростанням плазмової концентрації МНП. Погіршення діастолічної та систолічної функції ЛШ за показниками співвідношення Е/А, IVRT та ФВ достовірно корелює з більшим рівнем МНП в плазмі крові хворих з ГХ III стадії, а отже із більшою активністю РААС – зростання МНП в плазмі крові (Табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Показники кореляції рівня МНП в плазмі крові та показників
внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ II і III стадій
(метод рангової кореляції Спірмена)**

Показник	Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)		Пацієнти з ГХ III стадії (n=50)	
	R	p	R	p
1	2	3	4	5
КДР, см	- 0,02	>0,05	+ 0,65	<0,05
КСР, см	- 0,05	>0,05	+ 0,69	<0,05
ТЗСЛШ см	- 0,22	>0,05	+ 0,43	<0,05

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5
ТМШП, см	- 0,12	>0,05	+ 0,39	<0,05
ВТС, ум. од.	- 0,11	>0,05	- 0,58	<0,05
iКДО, мл/м ²	+ 0,64	<0,05	+ 0,30	<0,05
iКСО, мл/м ²	+ 0,16	>0,05	+ 0,29	<0,01
УІ, мл/м ²	+ 0,52	<0,05	+ 0,09	>0,05
iММЛШ, г/м ²	- 0,05	>0,05	+ 0,80	<0,05
СІ, л/(хв.·м ²)	+ 0,40	<0,05	+ 0,54	<0,05
ФВ, %	- 0,08	>0,05	- 0,27	<0,05
DT, мс	+ 0,38	<0,05	- 0,29	<0,05
Е/А, ум.од.	- 0,05	>0,05	- 0,36	<0,05
IVRT, мс	+ 0,36	<0,05	- 0,01	>0,05
ЛП, см	+ 0,29	<0,05	+ 0,57	<0,05
САТ, мм рт. ст.	+ 0,49	<0,05	+ 0,61	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	+ 0,51	<0,05	+ 0,43	<0,05
ЧСС, за 1 хв.	- 0,06	>0,05	+ 0,58	<0,05

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Виявлені достовірні відмінності в рівнях плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ III стадії із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, при носійстві різних варіантів гена МНП. Визначено, що у чоловіків з ГХ III стадії, незалежно від рівня ФВ, у носіїв алелі С реєструються вірогідно більші рівні плазмової концентрації МНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП ($p < 0,05$) (Табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Плазмова концентрація МНП у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, носіїв різних варіантів гена МНП у осіб із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, (нг/мл)

Групи	Гомозиготи Т381Т (n=21)	Носії алелі С (n=29)	p
1. Пацієнти з ГХ ІІІ стадії із ФВ > 50 % (n=20)	132,40 ± 11,25 (n=7) (1)	193,50 ± 5,70 (n=13) (3)	p ₃₋₁ <0,05
2. Пацієнти з ГХ ІІІ стадії із ФВ < 50 % (n=30)	189,36 ± 6,71 (n=14) (2)	245,03 ± 9,15 (n=16) (4)	p ₄₋₂ <0,05
p	p ₂₋₁ <0,05	p ₄₋₃ <0,05	

Оскільки в сучасній класифікації хронічної серцевої недостатності обов'язково враховується функціональний клас, було вирішено провести визначення рівнів плазмових концентрацій МНП у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, при поліморфному успадкуванні гена МНП із різним функціональним класом ХСН. Визначено, що у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, незалежно від функціонального класу ХСН, у носіїв алелі С достовірно вищі рівні МНП в плазмі крові, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП (p<0,05) (Табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Плазмова концентрація МНП у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, носіїв різних варіантів гена МНП у осіб з різним функціональним класом ХСН, (нг/мл)

Групи	Гомозиготи Т381Т (n=21)	Носії алелі С (n=29)	p
1. Пацієнти з ГХ ІІІ стадії із ФК ІІ за NYHA (n=40)	149,84 ± 2,27 (n=15) (1)	207,90 ± 5,49 (n=25) (3)	p ₃₋₁ <0,05
2. Пацієнти з ГХ ІІІ стадії із ФК ІІІ за NYHA (n=10)	158,47 ± 9,77 (n=6) (2)	226,03 ± 19,15 (n=4) (4)	p ₄₋₂ <0,05
p	p ₂₋₁ >0,05	p ₄₋₃ >0,05	

Оскільки в ході дослідження було встановлено, що плазмова концентрація МНП є достовірно вищою у хворих з ГХ III стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії та є найвищою у осіб із ФВ < 50 %, знайдені достовірні кореляційні зв'язки вказують на необхідність подальшого вивчення рівнів МНП в плазмі крові у хворих з ГХ різних стадій у зв'язку з різними варіантами структурних та функціональних змін у серці.

У хворих з ГХ II і III стадій концентрація МНП в плазмі крові достовірно вища у пацієнтів із ексцентричною та вираженою гіпертрофією ЛШ, ніж у хворих із концентричною та помірною гіпертрофією ЛШ відповідно ($p < 0,05$). Встановлено, що рівні плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ III стадії вірогідно більші при різних типах гіпертрофії ЛШ, ніж у чоловіків з ГХ II стадії, однак не відрізняються при різному стані систолічної функції ЛШ ($p > 0,05$). Подібні дослідження проводились співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова серед чоловіків з ГХ різних стадій [11,81]. Тому цікавим, стало дослідження рівнів МНП в плазмі крові у хворих з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв поліморфних генотипів гена МНП із різними варіантами структурних та функціональних змін у серці.

Встановлено, що як у хворих з ГХ II стадії так і пацієнтів з ГХ III стадії, рівні плазмової концентрації МНП при різних типах гіпертрофії ЛШ вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ III стадії, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП, рівні МНП в плазмі крові при різних варіантах гіпертрофії ЛШ достовірно вищі, ніж у хворих з ГХ II стадії, однак не відрізняються при різному стані систолічної функції серця ($p < 0,05$). Отримані дані можуть свідчити про те, що у хворих з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії, рівень МНП в плазмі крові визначається не лише змінами у масі міокарда ЛШ а і іншими структурно-функціональними змінами серцевого м'яза.

Досліджено, що у хворих з ГХ III стадії і зокрема у пацієнтів із зниженою систолічною функцією ЛШ, носіїв генотипу Т381Т гена МНП, рівні плазмової концентрації пептиду вірогідно більші у осіб із ЕГЛШ, ніж у хворих з КГЛШ ($p < 0,05$) (Табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівні плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ II і III стадій, при різних типах гіпертрофії ЛШ, носіїв різних варіантів гена МНП, (пг/мл)

Групи хворих	1. Рівень МНП у гомозигот T381T, пг/мл	2. Рівень МНП у носіїв алелі C, пг/мл	p<0,05
1	2	3	4
1. Пацієнти з ГХ II ст. з КГЛШ (n=44)	47,30 ± 0,93 (n=14)	88,91 ± 1,86 (n=30)	p ₂₋₁
2. Пацієнти з ГХ II ст. з ЕГЛШ (n=18)	48,65 ± 0,83 (n=8)	95,02 ± 0,96 (n=10)	p ₂₋₁
3. Пацієнти з ГХ II ст. з ПГЛШ (n=53)	47,83 ± 1,53 (n=18)	93,80 ± 2,14 (n=35)	p ₂₋₁
4. Пацієнти з ГХ II стадії з ВГЛШ (n=9)	48,23 ± 0,72 (n=4)	93,45 ± 1,05 (n=5)	p ₂₋₁
5. Пацієнти з ГХ III ст. з КГЛШ (n=18)	136,55 ± 1,33 (n=7)	204,61 ± 10,06 (n=11)	p ₂₋₁
6. Пацієнти з ГХ III ст. з ЕГЛШ (n=32)	170,93 ± 9,35 (n=14)	209,27 ± 7,04 (n=18)	p ₂₋₁
7. Пацієнти з ГХ III ст. з ПГЛШ (n=15)	153,33 ± 6,96 (n=3)	211,51 ± 9,54 (n=12)	p ₂₋₁
8. Пацієнти з ГХ III ст. з ВГЛШ (n=35)	172,07 ± 18,7 (n=18)	204,68 ± 7,02 (n=17)	p ₂₋₁
9. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з КГЛШ (n=8)	135,96 ± 0,87 (n=4)	214,69 ± 10,60 (n=4)	p ₂₋₁
10. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з ЕГЛШ (n=12)	160,83 ± 22,38 (n=3)	212,55 ± 20,35 (n=9)	p ₂₋₁
11. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з ПГЛШ (n=8)	144,84 ± 2,13 (n=2)	207,75 ± 20,35 (n=6)	-

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4
12. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з ВГЛШ (n=12)	181,50 ± 36,30 (n=5)	219,41 ± 12,95 (n=7)	p ₂₋₁
13. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з КГЛШ (n=10)	140,71 ± 1,70 (n=3)	200,07 ± 11,71 (n=7)	-
14. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з ЕГЛШ (n=20)	184,40 ± 38,65 (n=11)	203,85 ± 9,53 (n=9)	p ₂₋₁
15. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з ПГЛШ (n=7)	156,60 (n=1)	194,36 ± 7,05 (n=6)	-
16. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з ВГЛШ (n=23)	153,40 ± 9,55 (n=13)	215,27 ± 14,43 (n=10)	p ₂₋₁
p<0,05	p ₆₋₅ ; p ₁₄₋₁₃ ; p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ; p ₇₋₃ ; p ₈₋₄	p ₂₋₁ ; p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ; p ₇₋₃ ; p ₈₋₄	

Відомо, що одним із негативних результатів ремоделювання ЛШ у процесі перебігу ГХ є порушення його діастолічної функції. Визначено, 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). Найвищий рівень МНП у плазмі крові реєструвався у хворих з ГХ III стадії із наявністю порушень діастолічної функції ЛШ і ФВ < 50 % - у носії алелі С гена МНП (Табл. 5.8).

Таблиця 5.8

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

Групи	1.Рівень МНП у гомозигот T381T, пг/мл	2.Рівень МНП у носіїв алелі С, пг/мл	p<0,05
1. Пацієнти групи контролю (n=79)	15,95 ± 0,69 (n=25)	24,41 ± 0,48 (n=54)	p ₂₋₁
2. Пацієнти з ГХ II стадії без ДД (n=42)	47,77 ± 0,64 (n=15)	94,51 ± 1,26 (n=27)	p ₂₋₁
3. Пацієнти з ГХ II стадії з ДД (n=20)	49,00 ± 1,49 (n=9)	91,36 ± 1,12 (n=11)	p ₂₋₁
4. Пацієнти з ГХ III стадії з ДД та ФВ > 50 % (n=20)	132,40 ± 11,25 (n=7)	193,50 ± 5,70 (n=13)	p ₂₋₁
5. Пацієнти з ГХ III стадії з ДД та ФВ < 50 % (n=30)	189,36 ± 6,71 (n=14)	245,03 ± 9,15 (n=16)	p ₂₋₁
p<0,05	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ;p ₅₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₅₋₂ ;p ₄₋₃ ; p ₅₋₃ ;p ₅₋₄	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ;p ₅₋₁ ; p ₄₋₂ ;p ₅₋₂ ;p ₄₋₃ ; p ₅₋₃ ;p ₅₋₄	

Отримані результати спонукали провести визначення рівнів плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії з різними типами порушень діастолічної функції ЛШ. Визначено, що у групі хворих з ГХ II стадії рівень МНП в плазмі крові осіб з нормальним типом ТМК є нижчим, ніж у осіб з гіпертрофічним та псевдонормальним типами ТМК (p<0,05). У чоловіків з ГХ III стадії плазмові концентрації МНП, незалежно від типу порушень діастолічної функції є достовірно більшими, ніж у чоловіків з ГХ II стадії, однак не відрізняються при різному стані систолічної функції ЛШ (p>0,05).

Досліджено, що рівні МНП в плазмі крові у хворих з ГХ II і III стадій, при різних типах ТМК вірогідно вищі у носіїв алелі С гена МНП, ніж у гомозигот Т381Т ($p<0,05$). Плазмові рівні мозкового НУП у хворих з ГХ III стадії з гіпертрофічним типом ТМК, достовірно більші, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії, як у носіїв генотипу Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП при відповідному типі ТМК ($p<0,05$) (Табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Рівні МНП в плазмі крові у хворих з ГХ II і III стадій з різними типами порушень діастолічної функції ЛШ, носіїв різних варіантів гена МНП, (пг/мл)

Групи	1. Рівень МНП у гомозигот Т381Т, пг/мл	2. Рівень МНП у носіїв алелі С, пг/мл	$p<0,05$
1	2	3	4
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)			
1. Хворі з нормальним типом ТМК (n=42)	47,77 ± 0,64 (n=15)	94,51 ± 1,26 (n=27)	p_{2-1}
2. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=18)	49,80 ± 1,48 (n=6)	91,62 ± 1,16 (n=12)	p_{2-1}
3. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=2)	44,20 (n=1)	88,30 (n=1)	-
Пацієнти з ГХ III стадії та ФВ > 50 % (n=20)			
4. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=7)	147,90 ± 2,35 (n=5)	194,48 ± 22,21 (n=2)	p_{2-1}
5. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=13)	156,55 ± 18,42 (n=2)	205,35 ± 8,24 (n=11)	p_{2-1}
Пацієнти з ГХ III стадії та ФВ < 50 % (n=30)			
6. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=5)	149,44 ± 25,61 (n=2)	200,62 ± 21,47 (n=3)	-

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4
7. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=20)	164,08 ± 13,24 (n=8)	205,35 ± 8,23 (n=12)	p ₂₋₁
8. Хворі з рестриктивним типом ТМК (n=5)	171,20 ± 8,43 (n=4)	218,92 (n=1)	-
p<0,05	p ₄₋₂ ; p ₆₋₂	p ₄₋₂ ; p ₆₋₂	

5.4. Рівні С-натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з ГХ при різних структурно-функціональних показниках міокарда, носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Наступним кроком дослідження стало вивчення рівнів плазмової концентрації судинного НУП при змінах структури і функції міокарда, системної гемодинаміки, які відбуваються в процесі перебігу ГХ та ХСН на її тлі, при носійстві поліморфних варіантів гена МНП.

Аналіз рівнів плазмових концентрацій СНП у чоловіків з ГХ III стадії із різним станом систолічної функції ЛШ, при носійстві різних варіантів гена МНП показав наступні результати. Встановлено, що у чоловіків з ГХ III стадії, незалежно від рівня ФВ, у носіїв алелі С реєструються вірогідно більші рівні плазмової концентрації СНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП (p<0,05). У пацієнтів з ГХ III стадії, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП, рівень пептиду в плазмі крові достовірно більший у осіб із ФВ < 50 %, ніж у хворих з ФВ > 50 % (p<0,05) (Табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Плазмозна концентрація СНП у чоловіків з ГХ ІІІ стадії, носіїв різних варіантів гена МНП із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, (пмоль/мл)

Групи	Гомозиготи Т381Т (n=21)	Носії алелі С (n=29)	p
1. Пацієнти з ГХ ІІІ стадії із ФВ > 50 % (n=20)	4,48 ± 0,25 (n=7) (1)	5,71 ± 0,16 (n=13) (3)	p ₃₋₁ <0,05
2. Пацієнти з ГХ ІІІ стадії із ФВ < 50 % (n=30)	5,60 ± 0,62 (n=14) (2)	6,29 ± 0,12 (n=16) (4)	p ₄₋₂ <0,05
p	p ₂₋₁ <0,05	p ₄₋₃ <0,05	

В ході дослідження встановлено, що достовірно вищі концентрації СНП, як і МНП в плазмі крові у чоловіків з ГХ ІІ стадії визначені у осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ, ніж у осіб з концентричною гіпертрофією ЛШ (p<0,05). Плазмований рівень СНП є вірогідно більшим у хворих з ГХ ІІ стадії із вираженою гіпертрофією ЛШ, ніж у чоловіків з помірною гіпертрофією ЛШ (p<0,05). У групі хворих з ГХ ІІІ стадії концентрація СНП в плазмі крові достовірно вища у пацієнтів із вираженою ексцентричною гіпертрофією ЛШ, ніж у осіб з помірною концентричною гіпертрофією ЛШ відповідно (p<0,05). У чоловіків з ГХ ІІІ стадії із ФВ > 50 % і ФВ < 50 % відсутні достовірні відмінності плазмової концентрації СНП при різних типах гіпертрофії ЛШ (p>0,05). Вірогідно вищі рівні СНП в плазмі крові визначені у пацієнтів з ГХ ІІІ стадії, при різних типах гіпертрофії ЛШ, ніж у чоловіків з ГХ ІІ стадії (p<0,05).

Досліджено, що у чоловіків з ГХ ІІ стадії, носії генотипу Т381Т гена МНП рівень плазмової концентрації СНП при вираженій гіпертрофії ЛШ – (5,36 ± 0,25) пмоль/мл достовірно більший, ніж у хворих з помірною гіпертрофією ЛШ і дорівнює - (4,55 ± 0,55) пмоль/мл (p<0,05). Серед пацієнтів з ГХ ІІІ стадії, носіїв генотипу Т381Т гена МНП плазмозна концентрація СНП при ексцентричній гіпертрофії ЛШ становить – (5,42 ± 0,27) пмоль/мл і є вірогідно вищою, ніж у хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ – (4,84 ± 0,18) пмоль/мл (p<0,05). У чоловіків з

ГХ II і III стадій, рівні судинного пептиду в плазмі крові достовірно не відрізняються при різних типах гіпертрофії ЛШ між гомозиготами T381T та носіями алелі С гена МНП ($p > 0,05$).

Аналіз змін коефіцієнта МНП/СНП у хворих з ГХ різних стадій встановив, що його величина є достовірно вищою у осіб з вираженою ексцентричною гіпертрофією ЛШ, ніж у обстежуваних з помірною концентричною гіпертрофією ЛШ ($p < 0,05$). Рівні коефіцієнта МНП/СНП у чоловіків з ГХ III стадії, при різних типах гіпертрофії ЛШ вірогідно більші, ніж у хворих з ГХ II стадії ($p < 0,05$). У групі хворих з ГХ III стадії із ФВ $< 50\%$, рівні коефіцієнта МНП/СНП достовірно вищі при різних типах ГЛШ, ніж у чоловіків з ГХ III стадії та ФВ $> 50\%$ ($p > 0,05$). Однак, цікавим з клінічної точки зору стало визначення змін коефіцієнта МНП/СНП у хворих з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, володарів різних генотипів гена МНП. Раніше подібних досліджень на теренах України та за її межами не проводилось.

Досліджено, що як у хворих з ГХ II стадії так і пацієнтів з ГХ III стадії, рівні коефіцієнта МНП/СНП при різних типах гіпертрофії ЛШ вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ III стадії, як у гомозигот T381T так і носіїв алелі С гена МНП, величина коефіцієнта МНП/СНП при різних варіантах гіпертрофії ЛШ достовірно більша, ніж у хворих з ГХ II стадії, однак не відрізняється при ФВ $> 50\%$ і ФВ $< 50\%$ ($p < 0,05$). Досліджено, що у хворих з ГХ III стадії і зокрема у пацієнтів із ФВ $< 50\%$, носіїв генотипу T381T гена МНП, рівні коефіцієнта МНП/СНП вірогідно більші у осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ, ніж у хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ ($p < 0,05$) (Табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Рівні коефіцієнта МНП/СНП у чоловіків з ГХ II і III стадій при різних типах ГЛШ, носіїв різних варіантів гена МНП, (ум.од.)

Групи хворих	1. Рівень МНП/СНП у гомозигот T381T, ум.од.	2. Рівень МНП/СНП у носіїв алелі С, ум.од.	p<0,05
1	2	3	4
1. Пацієнти з ГХ II ст. з КГЛШ (n=44)	9,15 ± 0,54 (n=14)	16,78 ± 0,88 (n=30)	p ₂₋₁
2. Пацієнти з ГХ II ст. з ЕГЛШ (n=18)	9,84 ± 0,59 (n=8)	18,92 ± 0,58 (n=10)	p ₂₋₁
3. Пацієнти з ГХ II ст. з ПГЛШ (n=53)	9,26±0,37 (n=18)	18,21±0,55 (n=35)	p ₂₋₁
4. Пацієнти з ГХ II ст. з ВГЛШ (n=9)	11,07 ± 1,58 (n=4)	19,60 ± 1,18 (n=5)	p ₂₋₁
5. Пацієнти з ГХ III ст. з КГЛШ (n=18)	27,15 ± 1,17 (n=7)	39,32 ± 2,03 (n=11)	-
6. Пацієнти з ГХ III ст. з ЕГЛШ (n=32)	35,12 ± 3,64 (n=14)	42,01 ± 1,73 (n=18)	p ₂₋₁
7. Пацієнти з ГХ III ст. з ПГЛШ (n=15)	29,36 ± 1,77 (n=3)	40,09 ± 1,60 (n=12)	p ₂₋₁
8. Пацієнти з ГХ III ст. з ВГЛШ (n=35)	32,46 ± 4,48 (n=18)	41,62 ± 1,98 (n=17)	p ₂₋₁
9. Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з КГЛШ (n=8)	25,58 ± 3,53 (n=4)	39,20 ± 3,49 (n=4)	-
10.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з ЕГЛШ (n=12)	33,35 ± 3,16 (n=3)	42,63 ± 3,13 (n=9)	p ₂₋₁

Продовження таблиці 5.11

1	2	3	4
11.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з ПГЛШ (n=8)	28,23 ± 2,70 (n=2)	39,27 ± 2,63 (n=6)	-
12.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ > 50 % з ВГЛШ (n=12)	34,51 ± 6,91 (n=5)	43,55 ± 3,83 (n=7)	p ₂₋₁
13.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з КГЛШ (n=10)	27,57 ± 1,22 (n=3)	39,38 ± 2,70 (n=7)	-
14.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з ЕГЛШ (n=20)	37,47 ± 8,24 (n=11)	41,40 ± 1,70 (n=9)	p ₂₋₁
15.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з ПГЛШ (n=7)	28,37 (n=1)	40,28 ± 2,03 (n=6)	-
16.Пацієнти з ГХ III ст. та ФВ < 50 % з ВГЛШ (n=23)	29,80 ± 2,26 (n=13)	40,92 ± 2,12 (n=10)	p ₂₋₁
p<0,05	p ₆₋₅ ;p ₁₄₋₁₃ ;p ₅₋₁ ; p ₆₋₂ ;p ₇₋₃ ;p ₈₋₄	p ₅₋₁ ;p ₆₋₂ ;p ₇₋₃ ;p ₈₋₄	

В ході дослідження встановлено, що рівні плазмової концентрації СНП у чоловіків з ГХ II стадії та хворих з ГХ III стадії у 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 не відрізняються між хворими з ГХ різних стадій (p>0,05). Як у представників контрольної групи так і хворих з ГХ при різному стані діастолічної функції ЛШ із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, рівні СНП в плазмі крові вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП, ніж у гомозигот Т381Т (p<0,05) (Табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Показники плазмової концентрації СНП у хворих з ГХ II і III стадій з різним станом діастолічної функції ЛШ із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, носіїв поліморфних генотипів гена МНП, (пмоль/мл)

Групи	1. Рівень СНП у гомозигот Т381Т, пмоль/мл	2. Рівень СНП у носіїв алелі С, пмоль/мл	p<0,05
1.Пацієнти групи контролю (n=79)	2,26 ± 0,56 (n=25)	2,67 ± 0,54 (n=54)	p ₂₋₁
2. Пацієнти з ГХ II стадії без ДД (n=42)	4,46 ± 0,27 (n=15)	5,60 ± 0,14 (n=27)	p ₂₋₁
3. Пацієнти з ГХ II стадії з ДД (n=20)	5,03 ± 0,61 (n=9)	5,83 ± 0,26 (n=11)	p ₂₋₁
4. Пацієнти з ГХ III стадії з ДД та ФВ > 50 % (n=20)	4,48 ± 0,25 (n=7)	5,71 ± 0,16 (n=13)	p ₂₋₁
5. Пацієнти з ГХ III стадії з ДД та ФВ < 50 % (n=30)	5,60 ± 0,62 (n=14)	6,29 ± 0,12 (n=16)	p ₂₋₁
p<0,05	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ;p ₅₋₁ ; p ₅₋₂ ;p ₅₋₄	p ₂₋₁ ;p ₃₋₁ ;p ₄₋₁ ;p ₅₋₁ ; p ₅₋₂ ;p ₅₋₄	

Наступним кроком дослідження стало визначення рівнів плазмової концентрації СНП у чоловіків з ГХ II і III стадій з різним типом порушень діастолічної функції ЛШ, носіїв поліморфних генотипів гена МНП. Досліджено, що рівень СНП в плазмі крові у хворих з ГХ II стадії при гіпертрофічному типі ТМК вірогідно більший у носіїв алелі С гена МНП, ніж у гомозигот Т381Т (p<0,05). У пацієнтів з ГХ II і III стадій рівні плазмової концентрації СНП достовірно не відрізняються при різних типах порушень ТМК, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП (p>0,05). (Табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Рівні СНП в плазмі крові у хворих з ГХ II і III стадій з різними типами порушень діастолічної функції ЛШ, носіїв різних варіантів гена МНП, (пг/мл)

Групи	1. Рівень СНП у гомозигот Т381Т, пмоль/мл	2. Рівень СНП у носіїв алелі С, пмоль/мл	p<0,05
Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)			
1. Хворі з нормальним типом ТМК (n=42)	4,46 ± 0,27 (n=15)	5,60 ± 0,14 (n=27)	p ₂₋₁
2. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=18)	4,86 ± 0,52 (n=6)	5,78 ± 0,26 (n=12)	p ₂₋₁
3. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=2)	5,12 (n=1)	5,86 (n=1)	-
Пацієнти з ГХ III стадії та ФВ > 50 % (n=20)			
4. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=7)	5,14 ± 0,23 (n=5)	5,72 ± 0,30 (n=2)	-
5. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=13)	5,36 ± 0,60 (n=2)	5,80 ± 0,29 (n=11)	-
Пацієнти з ГХ III стадії та ФВ < 50 % (n=30)			
6. Хворі з гіпертрофічним типом ТМК (n=5)	5,20 ± 0,26 (n=2)	5,69 ± 0,78 (n=3)	-
7. Хворі з псевдонормальним типом ТМК (n=20)	5,38 ± 0,28 (n=8)	5,74 ± 0,14 (n=12)	-
8. Хворі з рестриктивним типом ТМК (n=5)	5,52 ± 0,29 (n=4)	5,92 (n=1)	-
p<0,05	-	-	

Дані, отримані під час проведення дослідження показують, що поліморфізм гена МНП може вказувати на вираженість ремоделювання міокарда ЛШ,

формування змін структури та функції серця та системної гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ, незалежно від наявності ХСН II A стадії.

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків з ГХ II стадії показав, що у носіїв генотипу T381T величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, іКДО, іКСО, СІ та ІХОК, показників товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). У хворих з ГХ III стадії, незалежно від рівня ФВ ЛШ у гомозигот T381T реєструються достовірно більші розміри та об'єми ЛШ в кінці систоли та діастолі, вищі показники іММЛШ та товщини стінок ЛШ, ніж у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). Окрім того, величина ВТС у чоловіків з ГХ III стадії є вірогідно нижчою у гомозигот T381T, ніж у носіїв алелі С, що може відображати тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ. Встановлено, що величина ФВ є найменшою у чоловіків, носіїв генотипу T381T гена МНП хворих з ГХ III стадії ($p < 0,05$).

В ході дослідження встановлено, що носійство генотипу T381T асоціюється також із більш високими рівнями, як систолічного так і діастолічного АТ у хворих з ГХ різних стадій. Тобто, генетичний поліморфізм гена МНП визначає не лише схильність до виникнення ГХ у осіб чоловічої статі, але й визначає напрямок та вираженість змін ССС при ХСН II A стадії у таких хворих.

Обстежуючи чоловіків хворих з ГХ II стадії не було встановлено вірогідної різниці в частоті зустрічаємості різних геометричних моделей ЛШ та ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ при успадкуванні поліморфних генотипів гена МНП ($p > 0,05$). Серед пацієнтів з ГХ III стадії у гомозигот T381T, достовірно частіше зустрічається виражена ексцентрична ГЛШ ($p < 0,05$), однак у носіїв алелі С достовірної різниці у частоті зустрічаємості різних типів та вираженості ГЛШ виявлено не було ($p > 0,05$).

Із порушень ТМК серед пацієнтів з ГХ II стадії домінує гіпертрофічний тип ТМК незалежно від носійства варіанта гена МНП, який зазвичай і виявляється у осіб з початковими відхиленнями діастолічної функції міокарда ЛШ. Дещо інші дані отримані серед пацієнтів з ГХ III стадії. У даної групи пацієнтів достовірно

частіше реєструється псевдонормальний тип ТМК, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП. Про те, частота зустрічаємості рестриктивного типу ТМК вірогідно більша у носіїв генотипу Т381Т гена МНП.

В ході наукової роботи застосовуючи метод рангової кореляції Спірмена встановлено кореляційні зв'язки між плазмовою концентрацією МНП та показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, зокрема з КДР, КСР, іКДО, іКСО, іММЛШ, товщиною стінок ЛШ, УІ, СІ, розміром ЛП, величиною САТ, ДАТ та ЧСС у хворих з ГХ різних стадій. Зменшення показника ВТС, що свідчить про формування ексцентричного типу ремоделювання ЛШ, супроводжується підвищенням плазмової концентрації МНП. У пацієнтів з ГХ III стадії погіршення діастолічної та систолічної функції ЛШ за показниками співвідношення Е/А, IVRT та ФВ достовірно корелює з вищим плазмовим рівнем МНП, а отже із посиленою роботою РААС, що у свою чергу веде до підвищення плазмового рівня МНП.

Аналіз плазмових концентрацій МНП у хворих з ГХ показав, що його рівні при різних типах ГЛШ вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ III стадії, незалежно від носійства генотипу гена МНП, рівні МНП в плазмі крові при різних варіантах ГЛШ достовірно вищі, ніж у хворих з ГХ II стадії, однак не різняться при $\text{ФВ} > 50\%$ і $\text{ФВ} < 50\%$ ($p < 0,05$). Про те, у хворих з ГХ III стадії і зокрема у пацієнтів із $\text{ФВ} < 50\%$ гомозигот Т381Т гена МНП, рівні МНП в плазмі крові вірогідно вищі у осіб із ЕГЛШ, ніж у хворих з КГЛШ ($p < 0,05$). Подібні відмінності не простежуються серед носіїв алелі С гена МНП.

Досліджено, що рівні МНП в плазмі крові у чоловіків з ГХ II стадії, незалежно від носійства різних варіантів гена МНП і стану діастолічної функції є вірогідно вищі, ніж у представників контрольної групи дослідження ($p < 0,05$), і в свою чергу нижчі, ніж у хворих з ГХ III стадії ($p < 0,05$).

На відміну від МНП, рівні плазмової концентрації СНП у хворих з ГХ, при різних типах ГЛШ достовірно не відрізняються у носіїв поліморфних генотипів гена МНП ($p > 0,05$). Однак досліджено, що у чоловіків з ГХ III стадії у носіїв генотипу Т381Т гена МНП, рівень плазмової концентрації СНП при вираженій

гіпертрофії ЛШ достовірно вищий, ніж у хворих з ГХ II стадії. Серед пацієнтів з ГХ III стадії у носіїв генотипу T381T гена МНП плазмова концентрація СНП при ЕГЛШ вірогідно більша, ніж у осіб з КГЛШ ($p < 0,05$). Окрім того, плазмові рівні судинного пептиду у хворих з ГХ, при різному стані діастолічної функції ЛШ із $\text{ФВ} > 50\%$ і $\text{ФВ} < 50\%$ вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП, ніж у гомозигот T381T ($p < 0,05$).

Цікавим є той факт що, рівні коефіцієнта МНП/СНП у хворих з ГХ при різних типах ГЛШ вірогідно більші у носіїв алелі С гена МНП ($p < 0,05$). Більше того, у хворих з ГХ III стадії, незалежно від носійства генотипу гена МНП, величина вище згаданого коефіцієнта при різних варіантах ГЛШ достовірно більша, ніж у хворих з ГХ II стадії, однак не відрізняється при $\text{ФВ} > 50\%$ і $\text{ФВ} < 50\%$ ($p < 0,05$). Вперше досліджено, що у хворих з ГХ III стадії взагалі, так і у хворих з $\text{ФВ} < 50\%$ носіїв генотипу T381T, рівні коефіцієнта МНП/СНП вірогідно більші у осіб із ЕГЛШ, ніж у хворих з КГЛШ ($p < 0,05$).

Отримані дані, щодо концентрації натрійуретичних пептидів М - та С - типів в плазмі крові та їх коефіцієнта МНП/СНП у носіїв поліморфних генотипів гена МНП, можуть бути використані для скринінгового обстеження осіб з метою виявлення як початкових проявів ХСН II А стадії, що ускладнює перебіг ГХ, так і для виявлення осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ і $\text{ФВ} < 50\%$, коли є неможливість проведення інструментальних методів обстеження або відсутні чіткі клініко-інструментальні ознаки захворювання.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях:

1. 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 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).*

2. 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.

3. 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).*

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Есенціальна гіпертензія – головний фактор ризику розвитку хвороб системи кровообігу і є нозологічною одиницею, що заслуговує на увагу з медико-соціальної точки зору та з реальних можливостей впливу на неї [26]. Однак, відсоток осіб з адекватним контролем підвищеного АТ залишається дуже низьким і, відповідно, ризику розвитку ХСН, коронарної хвороби серця, інсульту, фібриляції передсердь, хвороби периферичних артерій, ниркової недостатності залишаються неконтрольованими [44]. На жаль, лише 60 % людей знають, що у них підвищений АТ, з них 50 % лікуються тільки місяць, постійно – лише 14 % [67].

У більшості країн світу спостерігається постійне зростання не лише захворюваності на ГХ, а і її ускладнень, зокрема, ХСН. Середній вік хворих з ХСН становить близько 60 років, при цьому більшість пацієнтів (86,60 %) – особи віком до 70 років [17]. В Україні поширеність в популяції клінічно вираженої ХСН II - IV ФК за НУНА становить близько 2 мільйонів осіб. Річна смертність хворих з тяжкою ХСН перевищує 50 % і навіть при м'якій формі складає більше 50 % протягом 5 років. 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 [18].

Щороку збільшується кількість досліджень, присвячених вивченню саме факторів, що обумовлюють схильність до несприятливого перебігу ГХ, особливу зацікавленість викликають саме генетичні чинники. Спадковістю в значній мірі можуть бути обумовлені також і зміни в системі НУП, яка є одним із головних антагоністів активності РААС.

З клінічної точки зору, особливу цікавість до недавнього часу становив МНП, оскільки його продукція є прямо пропорційною об'ємному розширенню ЛШ та

тиску переднавантаження, МНП є чутливим та специфічним індикатором порушень функції ЛШ [153]. Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності існують докази, які свідчать на користь визначення МНП з метою виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку. Пороговий рівень МНП становить ≥ 100 пг/мл у пацієнтів з гострим початком серцевої недостатності. Для пацієнтів з поступовим початком і стабільним перебігом ХСН межовий рівень МНП складає ≥ 35 пг/мл. Нормальна плазмова концентрація МНП у нелікованого пацієнта з наявністю задишки і набряками нижніх кінцівок має високе негативне прогностичне значення та заперечує ХСН, як можливу причину симптоматики, що є важливим в умовах первинного контакту з пацієнтом [179]. Тому при підозрі на серцеву недостатність першим діагностичним кроком можна розглядати визначення рівня МНП, і в випадку виявлення підвищеного його вмісту в плазмі крові, пацієнт повинен пройти ехокардіографію або будь-яке інше обстеження для оцінки функції серця та підтвердження діагнозу ХСН [171].

Авторами більше ніж у 1400 наукових дослідженнях доведена роль МНП, як найбільш специфічного маркера дисфункції міокарда шлуночків серця. На сьогодні відомо, що рівень МНП в плазмі крові підвищується на ранніх етапах дисфункції ЛШ, прямо корелює з рівнем кінцевого діастолічного тиску у ЛШ, зростає при гіпертрофії ЛШ, пов'язаний із вираженістю ХСН і дає можливість прогнозувати її перебіг, дозволяє диференціювати задишку кардіального генезу від задишки внаслідок патології дихальної системи [93, 155, 168]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проведений розрахунок порогового рівня МНП, яких можна застосовувати в умовах скринінгових досліджень для з'ясування наявності структурно-функціональних розладів міокарда ЛШ у чоловіків з ЕГ віком від 40 до 60 років, який становить - 50 пг/мл, із точністю 81,73 % дає можливість виявляти осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ при збереженій систолічній функції серця [81].

Низкою науковців досліджено, що на рівень МНП в плазмі крові, окрім збільшення об'єму та тиску в порожнинах серця мають і інші фактори, а саме - вік, стать та ожиріння. Визначено, що рівень пептиду підвищується з віком, має статеві відмінності – вище у осіб жіночої статі, ніж у осіб чоловічої статі [82]. Середня концентрація пептиду у обстежуваній популяції зростає з кожною декадою, незалежно від віку і стану організму. На думку авторів, це відображає статеву та вікову різницю у масі міокарда і, можливо, зниження ренального кліренсу мозкового пептиду з віком. Окрім того, з віком зростає і жорсткість міокарда, що також веде до підвищеного синтезу НУП [196].

При вивченні особливостей продукції МНП у хворих з ХСН та ожирінням було встановлено, що у таких хворих навіть у рамках однієї стадії ХСН, плазмовий рівень МНП був вірогідно меншим, ніж у осіб з нормальною масою тіла. На думку авторів, це може бути обумовлено активністю ферменту - нейтральної ендопептидази відповідальної за кліренс пептиду, на яку багаті клітини жирової тканини, а також більшою концентрацією в адипоцитах рецепторів НУП типу С, які відповідають за зв'язування і виведення НУП з організму, що потрібно брати до уваги при застосуванні для діагностики існуючими межевими рівнями МНП у осіб з надмірною масою тіла [7, 145].

Однак, на сьогодні відкритим залишається питання впливу генетичного компонента, на регуляцію рівня МНП в плазмі крові [43]. Відомо, що ген МНП знаходиться на першій хромосомі і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Досліджений найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНП - заміна тиміна на цитозин у 381 положенні (Т-381С). Інформація щодо зв'язку поліморфізму гена МНП із розвитком ССЗ на сьогодні є нечисельною, а в українській популяції такий поліморфізм взагалі раніше не досліджувався [172]. Тому відкритим залишається питання вивчення можливого впливу поліморфних варіантів гена МНП на рівень МНП в плазмі крові, а також на ризик розвитку і характер перебігу ГХ і ХСН на її тлі.

Літературні дані повідомляють про існування генетично запрограмованих порушень в роботі ССС, а ймовірність їх фенотипічних проявів посилюється дією

зовнішніх факторів. Можливо, що дерматогліфи, які формуються разом з нервовою та ССС починаючи з семидесятого дня внутрішньоутробного розвитку людини і залишаючись сталими протягом всього життя, можуть відповідати успадкуванню певних генів, зокрема і гену МНП, що допоможе прогнозувати активність М - та С - типів НУП в плазмі крові. Вище наведені дані і стали підґрунтям для проведення такого комплексного дослідження.

На першому етапі наукової роботи було проведено вивчення поліморфізму гена МНП та плазмових концентрацій НУП у чоловіків, представників контрольної групи дослідження, мешканців Подільського регіону України 40-60 років. Встановлено, що у досліджуваного контингенту домінує генотип Т381С гена МНП (49,37 %). В ході статистичного аналізу в зв'язку з відносною малою чисельністю носіїв генотипу С381С - було об'єднано гетерозигот Т381С гена МНП та гомозигот С381С в спільну групу – носіїв алелі С. Частота зустрічаємості носіїв алелі С становила - 68,35 %, носіїв генотипу Т381Т – 31,65 % ($p < 0,05$). Аналіз розподілу частот алелей гена МНП показав, що у чоловіків групи контролю алель Т зустрічається у 43,67 % осіб, алель С – у 56,33 % ($p < 0,05$).

При порівнянні з даними літератури, про розподіл частот генотипів гена МНП у осіб групи контролю з різних популяцій, отримані наступні результати. Досліджено, що серед мешканців Польщі, США, Російської Федерації та Німеччини достовірно домінує генотип Т381С та алель С гена МНП. Генотип С381С серед мешканців Подільського регіону України визначався вірогідно частіше, ніж у американців, росіян чи мешканців Німеччини ($p < 0,05$), однак генотип Т381Т частіше зустрічався у росіян [5, 107, 148, 180].

Враховуючи можливу асоціацію поліморфізму гена МНП та активності РААС, фізіологічним антагоністом якої є цей пептид, в ході дослідження був проведений аналіз співвідношення між частотою поширеності поліморфних варіантів гена МНП та АТ1-Р у представників контрольної групи дослідження. Подібних робіт із визначенням співвідношення між частотою розповсюдження поліморфних варіантів генів МНП (Т-381С) та АТ1-Р (А1166С), дослідження

розподілу частот генотипів гена МНП у представників контрольної групи з різним сімейним анамнезом щодо ГХ та різним ІМТ в літературі не знайдено.

Визначено, що у чоловіків групи контролю, як у гомозигот Т381Т так і носіїв алелі С гена МНП домінує генотип АА гена АТ1-Р. Так як, носійство різних поліморфних генотипів гена МНП може опосередковано впливати на рівень АТ, було вирішено дослідити розподіл частот різних варіантів гена мозкового НУП у чоловіків контрольної групи з різним сімейним анамнезом щодо ГХ. Однак, при порівнянні частот розподілу генотипів МНП, у обстеженого контингенту групи контролю із обтяженою спадковістю по ГХ, вірогідної різниці між носіями різних варіантів гена МНП визначено не було. Так само не зайдено достовірної різниці в частоті розподілу обстежених з різними генотипами гена МНП у осіб з нормальною та надмірною масою тіла.

Так, як МНП є серцевим гормоном та специфічним біохімічним показником стану кардіоміоцитів шлуночків, наступним кроком дослідження стало вивчення його плазмової концентрації у представників контрольної групи дослідження. Рівень МНП в плазмі крові обстежуваних групи контролю становив $(21,74 \pm 0,50)$ пг/мл.

Отримані результати співзвучні з результатами досліджень проведеними іншими авторами. У роботі О. Л. Старжинської та співавторів (2009) встановлено, що у чоловіків контрольної групи дослідження, плазмova концентрація МНП дорівнювала $(24,49 \pm 2,17)$ пг/мл, має тенденцію до зростання з віком та негативно корелює з масою та площею поверхні тіла [82]. Т. Hasegawa та співавтори (2015) у дослідженні проведеному серед мешканців Японії середнього віку без ознак ССЗ та хвороб нирок в суміжній групі чоловіків та жінок встановили, що рівень плазмової концентрації МНП коливався від 12,00 до 22,00 пг/мл [130]. У роботі Н. Sheikhanі та співавторів (2009) визначено, що рівень плазмової концентрації МНП у здорових осіб чоловічої статі віком від 20 до 30 років становив $(16,72 \pm 10,86)$ пг/мл [190].

В ході наукового дослідження виявлено, що у гомозигот Т381Т представників контрольної групи дослідження реєструється нижча плазмova

концентрація пептиду, яка дорівнює – $(15,95 \pm 0,69)$ пг/мл, ніж у носіїв алелі С гена МНП – $(24,41 \pm 0,48)$ пг/мл ($p < 0,05$). Аналогічні результати отримані в роботі Е. Н. Березікової (2013) в якій було показано, що у представників контрольної групи дослідження мешканців Росії, носіїв генотипу С381С - рівень N-кінцевого попередника МНП в плазмі крові був вірогідно більшим, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП [5]. Подібні дослідження із визначенням рівня плазмової концентрації мозкового НУП у носіїв різних варіантів гена МНП проводились і серед американської популяції осіб та мешканців Японії, однак дизайн робіт включав пацієнтів з ГХ та коронароспазмом та хворих з ознаками ХСН [150, 194].

Аналіз плазмових рівнів МНП у представників контрольної групи дослідження при різних категоріях нормального АТ та наявності або відсутності ожиріння не показав достовірної різниці в рівнях пептиду ($p > 0,05$). Отримані результати співзвучні з даними отриманими у роботі проведеної співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова. При визначенні концентрації МНП у плазмі крові у жінок постменопаузного віку, мешканок м. Вінниці та Вінницької області, які увійшли до контрольної групи, встановлено, що у осіб з ожирінням середнє значення плазмової концентрації МНП становить $(22,62 \pm 1,51)$ пг/мл, а у жінок без ожиріння – $(24,29 \pm 1,32)$ пг/мл, проте достовірної відмінності між плазмовими рівнями МНП виявлено не було [69].

На сьогодні відомо, що судинний НУП є одним із вазодилататорів, який являється прямим антагоністом місцевої РААС а також потужного вазоконстриктора ендотеліну-1. Тому наступним кроком дослідження стало вивчення рівня СНП в плазмі крові у чоловіків групи контролю, що може дозволити опосередковано судити про активність вазодилатуючих чинників регуляції тонусу судин у обстежуваних пацієнтів. Рівень СНП в плазмі крові у осіб контрольної групи дослідження становить $(2,35 \pm 0,06)$ пмоль/мл. Звертає увагу те, що носії генотипу Т381Т гена МНП мають достовірно нижчу концентрацію СНП в плазмі крові, ніж носії алелі С.

Відносно нормативів плазмового рівня СНП дані літератури дещо різняться. Для практично здорових чоловіків середній рівень пептиду становить за різними даними в середньому 17-19 нг/л [101]. У роботі С. О. Степанця (2013) встановлено, що у чоловіків, що склали групу контролю, мешканців Подільського регіону України, рівень СНП у плазмі крові дорівнював $(2,33 \pm 0,20)$ пмоль/мл [85]. Про те, досліджень із визначенням рівнів СНП в плазмі крові у носіїв поліморфних варіантів гена МНП в літературі не знайдено.

Також не встановлено вірогідної різниці в концентраціях СНП, як і МНП у представників контрольної групи при різних категоріях нормального АТ. Результати дослідження співзвучні з даними дослідження О.О. Сінгх та співавторів (2012), що були отримані у дослідженні проведеному серед осіб жіночої статі постменопаузного віку, мешканок Вінницької області [74].

Дослідження рівнів плазмової концентрації СНП серед представників контрольної групи дослідження з різним ІМТ не показало достовірної різниці в рівнях пептиду С - типу при надмірній або нормальній масі тіла. Результати дослідження відповідають даним отриманим в роботі О. О. Сінгх та співавторів (2012), що були отримані в дослідженні проведеному серед осіб, контрольної групи жіночої статі постменопаузного віку, мешканок Вінницької області при різному ІМТ [75].

Протилежні результати представлено у роботі S. Del Ry та співавторів (2013), які проводили визначення рівнів плазмової концентрації СНП у підлітків з нормальною масою тіла та ожирінням. Встановлено, що плазмовий рівень судинного НУП був вірогідно меншим у осіб з ожирінням, ніж у здорових підлітків відповідно рівень СНП дорівнював – $(3,40 \pm 0,20)$ пг/мл проти $(13,60 \pm 2,30)$ пг/мл ($p < 0,0001$) [111].

В ході наукового дослідження був розрахований коефіцієнт активності НУП – співвідношення концентрацій МНП та СНП. Цей коефіцієнт вперше використаний для опосередкованої оцінки активності РААС в роботі О. О. Сінгх та співавторів [75] при обстеженні осіб жіночої статі відповідного віку. У чоловіків такий коефіцієнт раніше не визначався.

Коефіцієнт МНП/СНП у пацієнтів контрольної групи дорівнює $(8,25 \pm 0,12)$ ум.од. Встановлено, що величина коефіцієнта МНП/СНП у носіїв генотипу T381T достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП.

Аналіз показників обміну ліпідів і глюкози крові та показників центральної і внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків, що склали групу контролю, мешканців Подільського регіону України показав, що вони знаходяться в межах вікової норми [55, 178] і суттєво не відрізняються у носіїв генотипу T381T і носіїв алелі С гена МНП.

В представленій роботі вперше досліджено пальцеві дерматогліфи у чоловіків 40-60 років, що склали групу контролю, мешканців Подільського регіону України. Встановлено, що у даного контингенту, представників контрольної групи домінує малюнок ульнарна петля, однак частота поширеності цього малюнку на ЛК була вірогідно вищою, ніж на ПК. Рівень СГР склав $(162,86 \pm 35,98)$, однак достовірної різниці в його рівнях у обстежуваних, носіїв поліморфних варіантів гена МНП виявлено не було ($p > 0,05$).

Аналіз літературних даних показав наступні результати. У дослідженнях G. S. Oladipo (2010), U. E. Umana (2014) та співавторів було досліджено, що частота поширеності ульнарної петлі у пацієнтів групи контролю була найвищою, ніж частота зустрічаємості завитку, дуги і радіальної петлі [115, 173]. Дослідниками S. B. Rudragouda та співавторами (2013) встановлено, що серед чоловіків так і жінок, що увійшли до групи контролю, домінує малюнок типу ульнарна петля [185].

Щодо європейського ареалу слід відмітити, що статевий диморфізм для ознак шкірного рельєфу є характерним, тому дослідження дерматогліфічних малюнків, як прогностичних ознак розвитку і перебігу ГХ і чоловіків та жінок, є цілком обґрунтованим [13]. В роботі О. Ф. Дзвіняцької (2000) показано, що серед чоловіків, мешканців Івано-Франківської області, які увійшли до контрольної групи дослідження домінують малюнки типу дуга і ульнарна петля [31]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проводилось вивчення ролі дерматогліфічних малюнків і їхня роль у прогнозуванні ІХС та ГХ (2001-2006). Встановлено, що серед чоловіків контрольної

групи дослідження в пальцевих формулах на обох кистях переважає частота поширеності ульнарних петель та дуг [47, 64].

Із використанням дискримінантного аналізу по Фішеру створена математична модель, у вигляді схеми класифікаційних рівнянь, для орієнтовної оцінки прогнозу носійства того чи іншого варіанту генотипу гену МНП, яку можна використовувати при скринінговому обстеженні осіб без серцево-судинних захворювань і встановлювати носієм якого генотипу є даний пацієнт.

На другому етапі наукового дослідження проводилось вивчення поліморфізму гена МНП та плазмових концентрацій мозкового і судинного НУП у чоловіків, мешканців Подільського регіону України 40-60 років хворих з ГХ. Визначено, що серед досліджуваного контингенту, як і серед пацієнтів контрольної групи дослідження, переважає генотип Т381С та алель С гена МНП. Для полегшення аналізу в групах хворих з ГХ, так само, як і в контрольній групі, осіб - носіїв генотипів з присутністю алелі С (Т381С та С381С), було вирішено об'єднати в одну групу – носіїв алелі С гена МНП.

Отримані результати в цілому відповідають даним інших досліджень. Серед хворих з ГХ жителів США [107], Російської Федерації [5] та Німеччини [148] частіше виявляються носії генотипу Т381С та алелі С гена МНП. Частоти поліморфних генотипів гена МНП у хворих з різних популяцій достовірно не відрізняються.

Враховуючи вказані вище особливості розподілу генотипів та алелей гена МНП у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, проведений розрахунок відношення шансів ризику розвитку ГХ при носійстві того чи іншого генотипу гена МНП. Визначено, що варіант успадкованого гена МНП не асоціюється з ризиком розвитку ГХ II стадії. Однак, розрахунок ВШ з метою оцінки ризику розвитку серцевої недостатності на тлі ГХ показав, що носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП асоціюється з розвитком серцевої недостатності у загальній популяції захворівших на ГХ різної тяжкості (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). Отже,

носіїство генотипу T381T та алелі T може розглядатись як фактор, що може сприяти розвитку ХСН II А стадії у хворих з ГХ чоловіків, що мешкають на території Поділля.

Шляхом статистичного методу із застосуванням регресійного аналізу пропорційних ризиків в ході роботи було визначено спектр показників – предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ із розрахунком 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 T381T 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 T381T 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), присутність діастолічної дисфункції ЛШ ($\chi^2 = 32,878$; $p < 0,01$; ВР 5,15; 95 % ДІ 2,556 - 10,837), наявність вираженої ексцентричної гіпертрофії ЛШ ($\chi^2 = 33,43$; $p < 0,01$; 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 серцевої недостатності у загальній популяції захворівших на ГХ.

В ході дослідження проведено аналіз співвідношення між частотою розповсюдженості поліморфних варіантів генів МНП (T-381C) та АТ1-Р (A1166) серед чоловіків з ГХ. Встановлено, що генотипи гена АТ1-Р практично однаково часто виявляються у чоловіків з ГХ II і III стадій, як у гомозигот T381T, так і носіїв

алелі С гена МНП. Подібних робіт із визначенням співвідношення між частотою поширеності окремих генотипів МНП та АТ1-Р, розподілу частот генотипів гена МНП у хворих з ГХ із різним сімейним анамнезом щодо даного захворювання та ожирінням в літературі не знайдено.

Оскільки носійство певного генотипу гена МНП можна розглядати, як один із патофізіологічних механізмів розвитку ХСН II А стадії на тлі ГХ, наступним кроком стало вивчення частоти зустрічаємості генотипів гена МНП у хворих з ГХ різних стадій при наявності або відсутності обтяженої спадковості щодо ГХ та ожиріння. Встановлено, що в групі хворих з ГХ II стадії із обтяженою спадковістю переважали гомозиготи Т381Т гена МНП (95,45 %). У чоловіків з ГХ III стадії у всіх обстежених, незалежно від носійства того чи іншого варіанту гена МНП, виявлено обтяжену щодо ГХ спадковість. Окрім того, тривалість ГХ у обстежуваних, незалежно від носійства різних варіантів гена МНП вірогідно більша у пацієнтів з ГХ III стадії, ніж у осіб з ГХ II стадії.

Досліджено, що серед пацієнтів з ГХ II стадії частота розподілу серед чоловіків з нормальною масою тіла, надмірною масою тіла та ожирінням при носійстві поліморфних варіантів гена МНП не відрізняється, про те, у чоловіків з ГХ III стадії носіїв алелі С, частка осіб, що мали ожиріння більша, ніж частка осіб носіїв генотипу Т381Т гена МНП.

В ході дослідження встановлено, що рівень плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ II стадії складає - $(77,40 \pm 2,85)$ пг/мл і є достовірно більшим, ніж у представників контрольної групи – $(21,74 \pm 0,50)$ пг/мл однак вірогідно меншим, ніж у осіб з ГХ III стадії – $(185,88 \pm 5,69)$ пг/мл ($p < 0,001$).

Особливості продукції МНП широко вивчаються у хворих на серцеву недостатність, однак, без урахування її етіологічного чинника [136, 147]. Мало уваги приділяється дослідженню вироблення МНП у осіб з ГХ, а літературні дані на сьогодні досить суперечливі. Досі не існує єдиної думки стосовно закономірностей активації пептиду у процесі розвитку ГХ. У дослідженнях проведених іноземними та вітчизняними науковцями приведені дані про збільшення плазмової концентрації МНП у зв'язку з розвитком гіпертрофії ЛШ та

діастолічної дисфункції серед хворих з ГХ [100, 165, 200]. У роботі О. Л. Бланар та співавторів (2009) показано, що у чоловіків з ГХ II стадії рівень МНП в плазмі крові втричі перевищує показник, ніж у представників контрольної групи ($p < 0,01$). Його ріст пов'язаний з розвитком діастолічної дисфункції. У пацієнтів з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії плазмозна концентрація МНП вища порівняно з такою у осіб групи контролю у 3 рази ($p < 0,01$) та у найбільшій мірі асоційована зі станом систолічної функції міокарда [82].

Вперше встановлено, що у чоловіків, які проживають на території Подільського регіону України і хворіють на ГХ, плазмозна концентрація МНП є вірогідно меншою у гомозигот Т381Т гена МНП, ніж у носіїв алелі С.

Отримані дані співзвучні з результатами проведених досліджень зарубіжними авторами. Так, серед американської популяції осіб чоловічої і жіночої статі, встановлений зв'язок поліморфізму гена МНП з ЕГ та коронароспазмом. Окрім того, у носіїв генотипу С381С реєструвався достовірно вищий плазмований рівень МНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т [149]. У. Takeishi та співавтори (2007) у дослідженні проведеному серед японської популяції встановили, що як у чоловіків так і у жінок з ХСН носіїв генотипу С381С гена МНП, визначався вірогідно більший рівень пептиду в плазмі крові у порівнянні з носіями генотипу Т381Т [194]. У дослідженні L. C. Costello-Boerrigter (2011) встановлено, що успадкування генотипів гена МНП із наявністю алелі С – Т381С та С381С асоціювалося з високою концентрацією мозкового НУП в плазмі у осіб різної статі хворих з ГХ [107]. Тобто результати вказують на те, що успадкування генотипу Т381Т гена МНП асоціюється з нищою концентрацією пептиду в плазмі крові, тому було вирішено провести розрахунок порогових рівнів МНП для носіїв генотипу Т381Т гена МНП і носіїв алелі С. 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 у осіб чоловічої статі гомозигот Т381Т гена МНП; рівень МНП $\geq 82,41$ пг/мл (чутливість – 82,00 %, специфічність – 75,70 %, безпомилковість – 84,14 %, хибнонегативна відповідь – 4,00 %, хибнопозитивна відповідь – 9,56 %) дозволяє

діагностувати ГХ II стадії у осіб чоловічої статі носіїв алелі С гена МНП. Пороговий рівень МНП $\geq 79,68$ пг/мл (чутливість – 86,56 %, специфічність – 75,20 %, безпомилковість – 88,00 %, хибнонегативна відповідь – 6,71 %, хибнопозитивна відповідь – 4,53 %) дозволяє діагностувати ГХ, що зумовлена ХСН II А стадії у осіб чоловічої статі гомозигот Т381Т гена МНП; межовий рівень МНП $\geq 110,74$ пг/мл (чутливість – 96,32 %, специфічність – 79,24 %, безпомилковість – 82,00 %, хибнонегативна відповідь – 6,40 %, хибнопозитивна відповідь – 15,21 %) дозволяє діагностувати ГХ, що зумовлена ХСН II А стадії у осіб чоловічої статі носіїв алелі С гена МНП.

В ході дослідження не було встановлено достовірної різниці в плазмових рівнях МНП у осіб з ГХ II стадії при різних ступенях АГ однак, у пацієнтів з ГХ III стадії визначена достовірна різниця в рівнях МНП в плазмі крові при різних ступенях АГ ($p < 0,05$). Найбільша плазмова концентрація МНП реєструвалась у чоловіків при 3 ступені АГ (див. розділ 4).

Отримані результати співзвучні з літературними даними. У дослідженнях М. Н. Freitag (2003), Е. R. Fox та співавторів (2013) з'ясовано, що у хворих з ЕГ осіб чоловічої статі збільшення плазмового рівня МНП асоціюється з підвищеним ризиком прогресування підйому АТ (OR 1,15; $p = 0,046$) [123, 124]. Е. Seven та співавтори (2015) у дослідженні проведеному серед осіб різної статі хворих з ГХ повідомляють, що більш висока концентрація в плазмі МНП є надійним маркером ушкодження серця індукованого тиском у чоловіків хворих з ГХ [189]. У дослідженні проведеному К. Н. Lee та співавторами (2010) серед корейської популяції осіб різної статі з'ясовано, що у чоловіків з ГХ із ознаками ХСН II А стадії підвищення плазмового рівня МНП позитивно корелює із вищим ступенем АГ [152].

Враховуючи відому залежність концентрацій МНП в плазмі крові та ожиріння, надалі було досліджено рівні плазмової концентрації МНП у чоловіків хворих з ГХ при різному ІМТ. Достовірної різниці в рівнях плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ II стадії при наявності або відсутності ожиріння не знайдено однак, у пацієнтів з ГХ III стадії та ожирінням, значення плазмової концентрації

МНП є достовірно нижчим, ніж у чоловіків без ожиріння. Отримані результати відповідають літературним даним [9, 159, 188, 197].

Плазмові рівні СНП у осіб чоловічої статі, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, хворих з ГХ є достовірно вищими, ніж у практично здорових чоловіків даної вікової групи однак, не відрізняються у хворих з різною важкістю ГХ. Зростання рівня СНП в плазмі крові у хворих з ГХ пояснюється авторами наявністю ЕД, яка обумовлює не лише формування ГХ, в ході якої розвиваються діастолічна та систолічна дисфункції ЛШ, а й вторинні зміни ендотеліальної функції при розвитку такого ускладнення ГХ, як ХСН. Зростання СНП у хворих з ХСН, також можна пояснити синтезом даного НУП не лише ендотеліальними клітинами, а і кардіоміоцитами [142, 144, 167].

У ряді робіт підтверджено зростання рівня СНП у плазмі крові хворих з ГХ [75, 112]. В дослідженні проведеному Г. В. Вільчинським, С. В. Франчук, В. М. Жебелем (2012) показано, що рівень плазмової концентрації СНП у жінок постменопаузного віку, мешканок Вінниці та Вінницької області з ГХ II стадії достовірно більший, ніж у осіб, що увійшли до контрольної групи дослідження [15]. Подібні дані були отримані в роботі С. О. Степанця (2013), де було показано, що у чоловіків з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України, концентрація СНП в плазмі крові була вірогідно більшою, ніж у пацієнтів контрольної групи дослідження [85].

Цікавим стало визначення рівнів плазмової концентрації СНП у чоловіків з ГХ, носіїв поліморфних варіантів гена МНП. Встановлено, що чоловіки з ГХ II і III стадій носії генотипу T381T гена МНП мають вірогідно нижчу плазмову концентрацію СНП, ніж носії алелі С. Однак, у чоловіків з ГХ не було визначено вірогідної різниці у плазмових концентраціях СНП при різних ступенях АГ, що робить НУП С - типу більш об'єктивним маркером, ніж МНП.

При обстеженні пацієнтів з ГХ, як з нормальною масою тіла так і ожирінням, плазмовий рівень СНП був вірогідно більшим, ніж у представників контрольної групи відповідного віку, однак достовірно не відрізнявся у хворих з ГХ II і III стадій при наявності або відсутності ожиріння.

Аналіз літературних джерел показав брак даних подібних робіт. У дослідженні N. G. Lumsden (2010) та співавторів проведеному на експериментальній моделі щурів визначено, що рівень плазмової концентрації СНП бів вірогідно більшим у групі щурів з підвищеним АТ та ожирінням, ніж у групі з нормальними показниками АТ і масою тіла [157]. Однак, у роботі S. Del Ry та співавторів (2013) визначено, що плазмовий рівень судинного НУП був вірогідно меншим у підлітків з ожирінням, ніж при нормальній масі тіла [111].

В ході дослідження вперше розрахований коефіцієнт МНП/СНП у чоловіків, хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України, що дорівнює $(14,86 \pm 1,12)$ ум.од., який є достовірно меншим, ніж у пацієнтів з ГХ III стадії – $(35,61 \pm 1,63)$ ум.од. ($p < 0,05$). У чоловіків хворих з ГХ III стадії, незалежно від носійства варіанту гена МНП, рівень коефіцієнта МНП/СНП вірогідно вищий, ніж у чоловіків з ГХ II стадії. Встановлено, що величина коефіцієнта МНП/СНП у носіїв генотипу T381T хворих з ГХ II стадії достовірно менша, ніж у носіїв алелі С гена МНП. Отже величина даного коефіцієнта відбиває важкість перебігу хвороби у вигляді виникнення ХСН, незалежно від успадкованого варіанту гена МНП. Подібних робіт при аналізі даних літератури на території України та за її межами не проводилось.

Аналіз показників обміну ліпідів і глюкози крові у чоловіків з ГХ, не показав вірогідної різниці в рівнях їх плазмової концентрації у носіїв поліморфних варіантів гена МНП.

Наступним кроком стало дослідження дерматогліфічних малюнків у чоловіків з ГХ, мешканців Подільського регіону України 40-60 років. Визначено, що частота поширеності ульнарної петлі у чоловіків з ГХ II стадії достовірно більша, ніж у чоловіків з ГХ III стадії. Окрім того, на відміну від пацієнтів контрольної групи, у чоловіків з ГХ II і III стадій лише частота поширеності W на ПК більша, ніж на ЛК. Рівень СГР у пацієнтів з ГХ II стадії дорівнює $(133,8 \pm 45,50)$ і є вірогідно меншим, ніж у чоловіків з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II A стадії – $(169,13 \pm 46,74)$ ($p < 0,0001$).

По даним багатьох досліджень були встановлені різноманітні дані, щодо якісних та кількісних показників дерматогліфів у змішаних по статі групах серед пацієнтів з ГХ. Дослідниками G. S. Oladipo, I. G. Osogba (2010) було встановлено, що частота поширеності завитків у чоловіків та жінок з ГХ була вірогідно більшою, ніж у відповідних по статі групах контролю. У пацієнтів з ГХ у 67,00 % визначався дерматогліфічний малюнок типу завиток, а у 28,00 % - ульнарна петля [115, 173]. В роботі U. E. Umana (2014) було встановлено, що як у чоловіків так і у жінок хворих з ГХ переважно визначалось збільшення частоти поширеності ульнарної петлі [198]. У 2013 році S.B. Rudragouda та співавтори провели дослідження, в якому визначались дерматогліфічні малюнки у осіб різної статі з ГХ віком від 20 до 50 років, з метою подальшого застосування дерматогліфів в якості скринінгового метода обстеження для раннього виявлення ГХ. Встановлено, що як у чоловіків так і у жінок з ГХ переважно визначались дерматогліфічні малюнки типу радіальна петля і дуга [185].

Вченими Navodaya Medical College (2011), при дослідженні дерматогліфів серед населення Карнатаки на південному заході Індії, показано, що у пацієнтів обох статей з ГХ рівень гребінцевого рахунку на I і IV пальцях правої кисті був вірогідно більший, ніж у пацієнтів групи контролю. Окрім того, у чоловіків з ГХ на I і IV пальцях правої кисті достовірно частіше зустрічались завитки, дуги і петлі, ніж у осіб, що склали групу контролю [109]. В роботі О. Ф. Дзвіняцької (2000) визначено, що у мешканців Івано-Франківської області домінують завитки на I та II пальцях правої кисті, і це було інформативною ознакою ГХ серед осіб чоловічої статі [31]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проводилось вивчення дерматогліфів, а саме їхньої ролі у прогнозуванні ІХС та ГХ (2001-2006). В ході дослідження встановлена асоціація між комбінаціями пальцевих малюнків і варіантами генотипу гена рецептору ангіотензина II першого типу серед хворих з ІХС та пацієнтів з ГХ [36, 47, 62, 64].

При аналізі СГР у чоловіків з ГХ II стадії, незалежно від носійства поліморфного генотипу гена МНП встановлено, що його рівень вірогідно нижчий,

ніж у пацієнтів з ГХ III стадії ($p < 0,05$). Схожих робіт при аналізі літературних даних не знайдено.

Застосовуючи метод рангової кореляції Спірмена було проведено перевірку наявності зв'язку між носійством генотипів гена МНП та окремими пальцевими малюнками на обох кистях у чоловіків хворих з ГХ. Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між носійством поліморфних варіантів гена МНП та малюнком на третьому пальці лівої руки у чоловіків хворих з ГХ II стадії. Беручи до уваги отримані дані за допомогою дискримінантного аналізу по Фішеру створена математична модель прогнозу носійства того чи іншого генотипу гена МНП у вигляді схеми класифікаційних рівнянь. Проведення такого обстеження пацієнтам з ГХ II стадії і визначення варіанта носійства гена МНП дасть змогу полегшити відбір саме тих осіб, яким в подальшому потрібно провести повне дослідження для підтвердження діагнозу ГХ.

На третьому етапі наукового дослідження проводилось визначення показників структури і функції міокарда та плазмових рівнів М - та С - натрійуретичних пептидів у чоловіків з ГХ різних стадій при носійстві поліморфних варіантів гена МНП.

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків хворих з ГХ II і III стадій, носіїв поліморфних варіантів гена МНП показав, що у гомозигот Т381Т величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, іКДО, іКСО, серцевий індекс, іММЛШ та ІХОК, показників товщини міокарда задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж при носійстві алелі С. Встановлено, що у чоловіків з ГХ III стадії величина ВТС є вірогідно нижчою у гомозигот Т381Т, ніж у носіїв алелі С, що може відображати тенденцію до формування ексцентричної гіпертрофії ЛШ. У хворих з ГХ III стадії виявлено, що середня величина ФВ є найменшою у носіїв генотипу Т381Т гена МНП. Показники розмірів та об'ємів ЛШ, товщини міокарда задньої стінки ЛШ, показники системної гемодинаміки, незалежно від носійства варіанта гена МНП достовірно вищі у чоловіків хворих з ГХ III стадії, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії та представників контрольної групи дослідження.

Розподіл частот генотипів гена МНП у чоловіків з ГХ III стадії із ФВ > 50 % і ФВ < 50 % виявив дуже цікаві факти, зокрема, серед пацієнтів із ФВ > 50 % переважають хворі, носії алелі С – 85,00 % (n=17), а в групі хворих із ФВ < 50 % домінують гомозиготи Т381Т гена МНП – 60,00 % хворих (n=18) ($p \leq 0,05$). Окрім того, серед пацієнтів хворих з ГХ III стадії із ФВ < 50 %, реєструються достовірно найвищі показники розмірів ЛШ, іКДО, іКСО, іММЛШ та величини АТ у гомозигот Т381Т гена МНП.

Отримані результати співзвучні з даними проведених досліджень іншими авторами. Так, у роботі Е. Н. Березікової (2013), по вивченню поліморфізму гена МНП у хворих з ХСН на тлі ІХС встановлено, що носійство алелі Т і генотипу Т381Т гена МНП, асоціюється з високим ризиком розвитку, важкістю і неблагоприємним перебігом ХСН у пацієнтів з ІХС. Критеріями неблагоприємного перебігу ХСН було збільшення тяжкості ХСН на один ФК і більше протягом періоду проспективного спостереження, прогресивне наростання систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ зі зниженням ФВ і маніфестацією серцевої недостатності протягом досліджуваного періоду спостереження. При розподілі частот зустрічаємості генотипів і алелей гена МНП в залежності від характеру перебігу ХСН встановлено, що алель С і генотип С381С переважали у групі пацієнтів з благоприємним перебігом ХСН [5].

У дослідженні I.Gorący та співавторів (2015) проведеному серед польської популяції здорових новонароджених різної статі встановлено, що у хлопчиків носійство генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП асоціюється з більшою масою міокарда ЛШ та вищими показниками діастолічного АТ при народженні, ніж гетерозиготи Т381С і гомозиготи С381С та носії алелі С гена МНП [128]. У роботі К. L. Ellis та співавторів (2011), метою якого було вивчення асоціації між поліморфізмом гена МНП та розвитком ССЗ, отримані наступні результати. У пацієнтів різної статі з ІХС, носіїв генотипу Т381Т та алелі Т гена МНП, реєструються достовірно вищі показники іКДО, іКСО, ніж у носіїв алелі С гена МНП [119]. Можна думати, що у гомозигот Т381Т більш негативним структурно-гемодинамічним змінам сприяє менша плазмова концентрація МНП, ніж у

гетерозигот. Тобто, носійство гомозиготного генотипу є причиною меншої протидії активності РААС, яка в більшості випадків спостерігається при ГХ.

В ході дослідження встановлено, що у чоловіків з ГХ II стадії незалежно від носійства поліморфного варіанта гена МНП переважають особи з помірною КГЛШ. Однак, вірогідної різниці в частоті зустрічаємості різних геометричних моделей ЛШ та ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ між носіями різних варіантів гена МНП виявлено не було. Досліджено, що у чоловіків з ГХ III стадії, носіїв генотипу T381T гена МНП, достовірно частіше зустрічається виражена ЕГЛШ.

Аналіз діастолічної дисфункції у чоловіків з ГХ різних стадій показав наступні результати. Із порушень ТМК серед пацієнтів з ГХ II стадії найчастіше зустрічається гіпертрофічний тип ТМК незалежно від носійства варіанта гена МНП, який зазвичай виявляється у осіб з початковими порушеннями діастолічної функції міокарда ЛШ. Однак, серед пацієнтів з ГХ III стадії із усіх типів ТМК достовірно частіше реєструється псевдонормальний тип ТМК, як у гомозигот T381T так і носіїв алелі С гена МНП. Цікавим є той факт, що частота поширеності рестриктивного типу ТМК у носіїв генотипу T381T вірогідно більша, ніж у носіїв алелі С гена МНП. Подібних робіт, із визначенням різних варіантів гіпертрофії ЛШ та діастолічної функції ЛШ у осіб чоловічої статі, носіїв різних варіантів гена МНП, при аналізі даних літератури на території України та за її межами не знайдено.

Застосовуючи метод рангової кореляції Спірмена в ході дослідження було виявлено кореляційні зв'язки між плазмовою концентрацією МНП та показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у чоловіків з ГХ II і III стадій. Концентрація МНП в плазмі крові зростає у зв'язку із збільшенням кінцевих систолічного та діастолічного розмірів ЛШ, іКДО, іКСО, товщиною стінок та іММЛШ, УІ, СІ, розміру ЛП, величиною САТ, ДАТ та ЧСС. Зменшення показника ВТС, що свідчить про формування ексцентричного типу ремоделювання ЛШ, супроводжується зростанням плазмової концентрації МНП. Погіршення діастолічної та систолічної функції ЛШ за показниками співвідношення Е/А, IVRT та ФВ достовірно корелює з більшим рівнем МНП в плазмі крові хворих з ГХ, що

зумовлена ХСН II А стадії, а отже із більшою активацією РААС – зростання рівня МНП в плазмі крові.

Подібні результати отримані в дослідженні О. Л. Бланар та співавторів (2009) де було встановлено, що у чоловіків з ознаками серцевої недостатності, рівень МНП у плазмі крові зростає у зв'язку зі збільшенням КДО, КСО, іКДО, іКСО. Величина ВТС негативно корелює з рівнем плазмової концентрації МНП. Показник співвідношення Е/А та ФВ достовірно корелює з більшим рівнем МНП в плазмі крові хворих з ГХ із ознаками ХСН II А стадії [82]. У роботі В. Й. Целуйко та співавторів (2013) серед пацієнтів з дилатаційною та ішемічною кардіоміопатією та ХСН досліджено, що плазмовий рівень NT-proМНП позитивно корелює із стадією серцевої недостатності та розмірами камер серця [88]. Позитивний кореляційний зв'язок між плазмовою концентрацією МНП та структурно-функціональними показниками міокарда ЛШ у чоловіків з ГХ різної тяжкості отримані і у роботах іноземних авторів [120, 139].

В ході дослідження встановлені достовірні відмінності в рівнях плазмової концентрації МНП у чоловіків з ГХ III із ФВ > 50 % і ФВ < 50 %, при носійстві поліморфних варіантів гена МНП. У пацієнтів з ГХ III стадії незалежно від величини ФВ ЛШ у носіїв генотипу T381T гена МНП реєструються вірогідно менші рівні плазмової концентрації МНП, ніж у носіїв алелі С ($p < 0,05$). Однак, подібних робіт проведених іншими авторами в літературі не знайдено.

Аналіз рівнів плазмових концентрацій МНП у хворих з ГХ, при різних типах ГЛШ показав, що вірогідно нижчі рівні МНП в плазмі крові реєструвались у носіїв генотипу T381T гена МНП, ніж у носіїв алелі С. У пацієнтів з ГХ III стадії, незалежно від носійства генотипу гена МНП, рівні пептиду в плазмі крові при різних варіантах ГЛШ достовірно вищі, ніж у хворих з ГХ II стадії, однак не відрізняються при ФВ > 50 % і ФВ < 50 %. Про те, у хворих з ГХ III стадії і зокрема у пацієнтів із ФВ < 50 %, носіїв генотипу T381T гена МНП, рівні плазмової концентрації МНП вірогідно більші у осіб із ЕГЛШ, ніж у хворих з КГЛШ. Подібні відмінності в плазмових рівнях пептиду серед носіїв алелі С гена МНП не простежуються.

Досліджено, 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, і в свою чергу нижчі, ніж у хворих з ГХ III стадії – носіїв відповідних генотипів. У пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв алелі С гена МНП наявність діастолічної дисфункції ЛШ та зниженої ФВ ЛШ, супроводжується вірогідно найбільшою концентрацією МНП в плазмі крові. Подібних літературних даних для порівняння не знайдено.

На відміну від МНП, рівні плазмової концентрації СНП у хворих з ГХ різних стадій, при різних типах ГЛШ достовірно не відрізняються між носіями поліморфних варіантів гена МНП ($p > 0,05$). Однак встановлено, що у чоловіків з ГХ III стадії, гомозигот Т381Т гена МНП плазмовий рівень СНП при вираженій ГЛШ достовірно більший, ніж у хворих з ГХ II стадії при відповідному типі ГЛШ. Серед пацієнтів з ГХ III стадії, носіїв генотипу Т381Т гена МНП плазмова концентрація СНП при ЕГЛШ вірогідно вища, ніж у хворих з КГЛШ ($p < 0,05$).

В ході дослідження показано, що у хворих з ГХ II стадії та пацієнтів з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II А стадії при різному стані діастолічної функції ЛШ із $\text{ФВ} > 50 \%$ і $\text{ФВ} < 50 \%$, рівні СНП в плазмі крові вірогідно нижчі у носіїв генотипу Т381Т гена МНП, ніж у носіїв алелі С ($p < 0,05$).

Так як і концентрації МНП в плазмі крові, рівні коефіцієнта МНП/СНП у хворих з ГХ при різних типах ГЛШ вірогідно менші у гомозигот Т381Т гена МНП, ніж у носіїв алелі С ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГХ III стадії, незалежно від носійства генотипу гена МНП, величина коефіцієнта МНП/СНП при різних варіантах ГЛШ достовірно більша, ніж у хворих з ГХ II стадії, однак не відрізняється при $\text{ФВ} > 50 \%$ і $\text{ФВ} < 50 \%$ ($p < 0,05$). Вперше досліджено, що у хворих з ГХ III стадії взагалі, так і хворих з $\text{ФВ} < 50 \%$, носіїв генотипу Т381Т гена МНП, рівні коефіцієнта МНП/СНП вірогідно більші у осіб із ЕГЛШ, ніж у хворих з КГЛШ ($p < 0,05$).

Таким чином, поліморфізм гена МНП може виступати одним із факторів реалізації обтяженої спадковості щодо ГХ, оскільки успадкування генотипу Т381Т асоціюється із більшою частотою виявлення обтяженої спадковості по ГХ серед хворих на гіпертонічну хворобу та 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, успадкування генотипу T381T гена МНП асоціюється із більш вираженими змінами структурно – функціональних показників міокарда у хворих з ГХ різної тяжкості, формуванням вираженої ЕГЛШ, порушенням діастолічної функцій ЛШ, зниженням ФВ ЛШ, що особливо чітко простежується у чоловіків з ГХ III стадії, що зумовлена ХСН II A стадії.

Вперше встановлено, що у чоловіків, які мешкають в Подільському регіоні України і хворіють на ГХ II і III стадій рівні плазмових концентрацій МНП і СНП є вірогідно меншими у носіїв генотипу T381T гена МНП, ніж у носіїв алелі С. Визначено також, що рівень мозкового НУП у чоловіків з ГХ III стадії достовірно вищий, ніж у пацієнтів з ГХ II стадії і осіб контрольної групи дослідження, як у носіїв генотипу T381T так і алелі С гена МНП. Можна припустити, що носійство генотипу T381T гена МНП та відповідно нижчі плазмові рівні МНП і СНП - є одним із патогенетичних факторів розвитку ГХ та ХСН на її тлі, що вимагає проведення подальших додаткових досліджень у осіб з ГХ та серцевою недостатністю різних стадій та етіології.

Отримані дані, щодо порогових рівнів МНП при носійстві поліморфних варіантів гена МНП можуть бути використані для скринінгового обстеження чоловіків 40-60 років. На даний час це є актуальним, в умовах виявлення доклінічних проявів не лише ГХ II стадії а і ризику розвитку ХСН II A стадії, що полегшить виявлення осіб з дисфункцією міокарда при відсутності чітких її клінічно-інструментальних ознак. З клінічної точки зору, це дає можливість діагностувати ГХ та ХСН на її тлі на ранніх етапах, щоб в подальшому вдосконалити медикаментозне лікування та покращити прогноз у таких пацієнтів.

ВИСНОВКИ

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

1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена МНП (Т-381С) серед представників контрольної групи: 31,65 % є носіями генотипу Т381Т, 68,35 % - алелі С (гетерозигот Т381С та гомозигот С381С гена МНП) ($p < 0,001$). При гіпертонічній хворобі II стадії - 35,48 % осіб є носіями генотипу Т381Т, 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 Т381Т, 58,00 % - алелі С ($p \leq 0,05$). Встановлено, що розвиток ХСН асоційований з носійством генотипу Т381Т 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 III стадії, що зумовлена ХСН II 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 II А стадії на тлі ГХ, носійство генотипу T381T гена МНП асоціюється із вищими рівнями САТ і ДАТ, ніж у носіїв алелі С (гетерозигот T381C та гомозигот C381C 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 II стадії існує позитивний кореляційний зв'язок (за даними методу рангової кореляції Спірмена) між носійством поліморфних варіантів гена МНП (T-381C) та малюнком на третьому пальці ЛК. Окрім того, у носіїв генотипу T381T 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 381с.
2. Александрова Е. Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные аспекты / Е. Б. Александрова // Кардиология. – 2013. - № 7. – С. 40-44.
3. Антомонов М. Ю. Расчёт пороговых (критических) уровней действующих учётных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М. Ю. Антомонов // Гигиена населённых пунктов. – 2004. - № 43. – С. 573-579.
4. Бакумов П. А. Нейрогуморальная активация при артериальной гипертензии: возможен ли надежный контроль? / П. А. Бакумов // Российский медицинский журнал. – 2001. - № 10. – С. 34-42.
5. Березикова Е. Н. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е. Н. Березикова, С. Д. Маянская, Л. А. Гараева [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2013. - № 4. - С. 433-438.
6. Березин А. Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А. Е. Березин // Журнал Серцева недостатність. – 2013. - № 1. – С. 5-15.
7. Бесага Є. М. Визначення вмісту натрійуретичних пептидів в плазмі крові як діагностичний та прогностичний маркер при серцевій недостатності / Є. М. Бесага // Серцева недостатність. – 2009. - № 1. – С. 12-17.
8. Бесага Е. Н. Определение натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности / Е. Н. Бесага, Т. В. Наземец // Здоровье Украины. – 2009. – № 3 (1). – С. 55-56.
9. Бланар О. Л. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у осіб з ожирінням / О. Л. Бланар // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної

- конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії: від гіпотез до фактів»: Тези доповідей. – Вінниця. - 2005. – С. 346.
10. Бланар О. Л. Поліморфізм гена АТ1Р та судинорухова функція ендотелію у хворих на хронічну серцеву недостатність, яка ускладнила перебіг гіпертонічної хвороби / О. Л. Бланар, В. М. Жебель // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина. – 2009. - № 35. – С. 39-43.
 11. Бланар О. Л. Спадковість та структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю / О. Л. Бланар, В. М. Жебель // Сімейна медицина. – 2009. - № 2. – С. 79-85.
 12. Богданов Н. Н. Хрестоматия по дерматоглифике / Н. Н. Богданов // Сборник статей по использованию науки в разных областях диагностики: судебной медицине, психиатрии и психологии, генетике и криминалистике. - 2006. - 47 с.
 13. Бочков Н. П. Генетика человека: Наследственность и патология / Н. П. Бочков. - М.: Медицина, 1978. – 382 с.
 14. Бочков Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2011. – 592 с.
 15. Вільчинський Г. В. Плазмові концентрації С – натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / Г. В. Вільчинський, С. В. Франчук, В. М. Жебель // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. - № 1 (91). - С. 100-103.
 16. Войтенко В. П. Феногенетика пальцевых дерматоглифов человека / В. П. Войтенко, А. М. Полюхов // Генетика. – Москва: Наука. – 1984. – С. 349-356.
 17. Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1 (1). – С. 8–13.
 18. Воронков Л. Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л. Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – С. 7–10.

19. Гальперина З. З. Влияние X-хромосомы на признаки пальцевой дерматоглифики украинцев Подолья / З. З. Гальперина, Б. И. Коган // Генетика. – 1989. - Т. XXV. - № 4. - С. 720-726.
20. Гандзюк В. А. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу серед населення України на сучасному етапі: національний та регіональний аспекти / В. А. Гандзюк // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2014. - № 2. - С. 74-78.
21. Гефтер Ю. О. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену інфарктом міокарду та мозковим інсультом / Ю. О. Гефтер, В. М. Жебель // Проблеми медичної науки та освіти. – 2006. - № 1. – С. 31-34.
22. Гладкова Т. Д. Материалы по дерматоглифике некоторых народов Сибири / Т. Д. Гладкова, Г. Л. Хить / Проблемы антропологии и исторической этнографии Азии. М., «Наука». – 1968. – С. 127–147.
23. Гладкова Т. Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека / Т. Д. Гладкова // Наука. – 1966. – С. 151.
24. Гладкова Т. Д. Элементы кожного рельефа пальцев и ладоней в группах родственников / Т. Д. Гладкова // Докл. на VII Международном конгрессе антрологии и этнографии, наук. М., «Наука». - 1964. - С. 3–13.
25. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь / Е. Е. Гогин. – М.: Известие, 1997. – 400с.
26. Голяченко О. М. Демографічні процеси в Україні в роки незалежності / О. М. Голяченко, А. О. Голяченко // Вісник наукових досліджень (Тернопільська державна медична академія імені І.Я. Горбачевського). – 2011. – № 4. – С. 38–41.
27. Горбась І. М. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, І. П. Смирнова, О. О. Кваша [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6 (14). – С. 51–82.
28. Гусева И. С. Вопросы о наследовании гребневого счета / И. С. Гусева // Вопросы антропологии. – 1973. - № 45. - С. 67-76.

29. Гусева И. С. Дерматоглифика как конституциональный маркер при мультифакторной патологии / И. С. Гусева, Т. Т. Сорокина // Вопросы антропологии. - 1998. - Вып. 89. - С. 99-111.
30. Гусева И. С. Фрагменты по изучению генетики папиллярного узора пальцев / И. С. Гусева // Вопросы антропологии. - 1966. - Вып. 24. - С. 21-37.
31. Дзвіняцька О. Ф. Прогнозування ризику розвитку артеріальної гіпертензії методом комп'ютерного аналізу дерматогліфічних характеристик / О. Ф. Дзвіняцька, Л. Ковальчук // Ужгородський науковий вісник. - 1999. - С. 114-117.
32. Дзяк Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // УКЖ. - 2007. - № 4. - С. 34-39.
33. Димитрова Ю. В. Визначення руки і пальця за слідами папілярних узорів: Методичний посібник / Ю. В. Димитрова // ДНДЕКЦ МВС України. – К., 2009. – 31 с.
34. Жарінов О. Й. Ремоделювання міокарда шлуночків при артеріальній гіпертензії / О. Й. Жарінов, Н. Д. Орищин // Український кардіологічний журнал. - 1998. - № 7. - С. 48-54.
35. Ждан В. М. Діагностична і прогностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду при серцевій недостатності та інших патологічних станах / В. М. Ждан, І. П. Катеренчук, І. Ф. Шумейко [та ін.]. - К.2009. – 38 с. – (методичні рекомендації).
36. Жебель В. М. Ефективність прогнозування ішемічної хвороби серця за допомогою розробленої таблиці комбінацій дерматогліфічних малюнків пальців рук / В. М. Жебель, О. А. Ковальська // Журнал Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. - 2003. - Т. 7. - № 1/1. - С. 137-138.
37. Жебель В. М. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу різних стадій як фактор впливу на структуру та функцію міокарду / В. М. Жебель, О. Л. Старжинська, Ю. О. Гефтер [та ін.] // Український кардіологічний журнал. Матеріали міжнародного форуму "Кардіологія вчора, сьогодні, завтра". – м. Київ. - 2006. - С. 54-58.

38. Ігнатенко Г. А. Патологічне ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою ішемічною хворобою серця / Г. А. Ігнатенко, І. В. Мухін, А. В. Башкірцев // Екологічні проблеми експериментальної та клінічної медицини. – 2012. - Вип. 6. - С. 520-527.
39. Кайдашев І. П. Молекулярно-біологічні аспекти гіпертонічної хвороби: роль поліморфізму білків ренин-ангіотензинової системи і рецепторів активуючих проліферацію пероксисом / І. П. Кайдашев, В. Н. Ждан, М. С. Расин [и др.] // Український кардіологічний журнал. - 2010. - Додаток 1. - С. 65-74.
40. Кайдашев І. П. Поліморфізм рецептора ангіотензину II 1 -го типу у хворих на есенціальну гіпертензію в українській популяції / І. П. Кайдашев, Л. Г. Савченко, М. С. Расин // Цитологія і генетика. - 2005. - № 5. - С. 51-55.
41. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / Камышников В. С. - М.: Интерпрессервис, 2003. — 463 с.
42. Карабаева А. Ж. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия, величину артериального давления и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек / А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Канюков // Вестник Санкт – Петербургского университета. – 2008. - Сер. 11. – Выпуск 1. – С. 24-31.
43. Кобалава Ж. Д. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных с эссенциальной гипертензией / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Д. А. Чистяков [и др.] // Кардиология. - 2001. - № 7. – С. 23-28.
44. Коваленко В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник / під ред. Коваленка В. М., Корнацького В. М.; Нац. наук. центр "Ін-т кардіології імені М.Д. Стражеска". - Київ : Коломішин В. Ю. - 2015. – 352 с.
45. Коваленко В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / В. М.Коваленко, В. М. Корнацький [та ін.] // Аналітично-статистичний посібник. – Київ. - 2016 р. – 239 с.

46. Коваленко В. Н. Эхокардиография в кардиологии / В. Н. Коваленко, С. И. Деяк, Т. В. Гетьман // Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. - К.: Морион, 2008. – С. 330-364.
47. Ковальська О. А. Оцінка спадкової схильності до ішемічної хвороби серця за даними дерматогліфічного дослідження / О. А. Ковальська, В. М. Жебель, М. Ю. Антомонов // Вісник морфології. – 2001. - № 1. – С. 135-137.
48. Ковешников В. Г. Медицинская антропология / В. Г. Ковешников, Б. А. Никитюк. - К.: Здоровье, 1992. – 200с.
49. Колесникова Л. И. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II у детей с симптоматической артериальной гипертензией / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского Научного Центра со РАМН. – 2014. - № 2 (96). - С. 32-35.
50. Коркушко О. В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О. В. Коркушко, Г. В. Дужак // Пробл. старения и долголетия. - 2011. - № 1. - С. 35–52.
51. Кох Н. В. Генетические аспекты в этиологии и фармакотерапии артериальной гипертензии / Н. В. Кох, Г. И. Лифшиц // Журнал Справочник заведующего КДЛ. – 2015. - № 1. – С. 13-17.
52. Кривчун А. М. Вплив поліморфізму гена рецептора ангіотензину II першого типу на клінічний перебіг гіпертонічної дисциркуляторної енцефалопатії у мешканців Полтавської області / А. М. Кривчун, Н. В. Литвиненко, І. П. Кайдашев [та ін.] // Проблеми екології та медицини. - 2010. - № 3-4 (14). - С. 25-29.
53. Лашкул З. В. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки / З. В. Лашкул // Сучасні медичні технології. – 2014. - № 2. – С. 134-141.
54. Липатов П. И. Основы антропологии с элементами генетики человека / П. И. Липатов, Л. Н. Липатова // Биология. – 2003. - № 44. – С. 37-44.

55. Лукша Е. Б. Современные аспекты эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Е. Б. Лукша // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. - № 4. – С. 99–101.
56. Майлис Н. П. Дактилоскопия / Н. П. Майлис. – М.: МосУ МВД РФ Издательство «Щит-М», 2008. – 124с.
57. Маркель А. Л. Генетика артериальной гипертонии / А. Л. Маркель // Вестник Российской академии наук. - 2008. - № 3. - С. 235-246.
58. Милославський Д. К. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома / Д. К. Милославський, И. А. Снегурская, О. Н. Литвинова // Журнал Медицина сьогодні і завтра. - 2010. - № 2-3. - С. 99-107.
59. Москаленко В. Ф. Комплексна оцінка медико-демографічної ситуації як складова методології розробки державних цільових програм в охороні здоров'я / В. Ф. Москаленко, Т. С. Грузєва, Л. І. Галієнко [та ін.] // Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. – 2012. – № 2–3 (18–19). – С. 238–247.
60. Муженя Д. В. Ассоциация MET235THR полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно - сосудистыми заболеваниями у жителей республики адыгея / Д. В. Муженя, Т. М. Калакуток, К. Б. Калакуток [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2010. - № 3. – С. 1-10.
61. Никитюк Б. А. Интеграция знаний в науках о человеке (современная интегративная антропология) / Б. А. Никитюк. - М.: СпортАкадем Пресс. - 2000. - 440 с.
62. Пат. 42650А Україна, УАА 61 В 5/02. Спосіб індивідуальної оцінки спадкової схильності чоловіків до ішемічної хвороби серця / Жебель В. М., Онікієнко Г. Б., Ковальська О. А., Антомонов М. Ю.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. - №2001053097; заявл. 06.05.01; опубл. 15.10.01, Бюл. №9.

63. Пат. 67486 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу / Жебель В. М., О. О. Сакович, Вільчинський Г. В., Сінгх О. О.; заявник та власник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. - №u201108789; заявл. 12.07.11; опубл. 27.02.12, Бюл. №4.
64. Погоріла І. В. Нові підходи до формування груп ризику відносно виникнення гіпертонічної хвороби шляхом орієнтовного визначення генотипу рецепторів ангіотензину II першого типу за допомогою індивідуальних пальцевих візерунків / І. В. Погоріла, В. М. Жебель // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. - № 6. – С. 14-16.
65. Полтавський А. О. Методи виявлення слідів рук за допомогою хімічних речовин та їх сумішей : Методичний посібник / А. О. Полтавський, Ю. В. Димитрова– К. : НДЕКЦ МВС України, 2004. – 43 с.
66. Полушкин П. М. Современное состояние и перспективы исследования дерматоглифики в практике медико-психологического обследования студентов и молодежи / П. М. Полушкин, Е. В. Асибай, Е. В. Неровная [и др.] // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2012. - № 3 (1). – С. 91-97.
67. Радченко Г. Д. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2010. - № 4 (12) . – С. 1-10.
68. Радченко О. М. Роль стресу та загальних адаптаційних реакцій у розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби / О. М. Радченко, А. Л. Філіпюк // Медична гідрологія та реабілітація. – 2013. - № 2. - С. – 68-75.
69. Сакович О. О. Плазмові концентрації натрійуретичних пептидів та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку при різному перебігу гіпертонічної хвороби / О. О. Сакович, В. М. Жебель // Сімейна медицина. – 2011. - № 4. – С. 108-113.
70. 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 / О. О. Сакович, В. М. Жебель, А. Ф. Гуменюк // Запорожский медицинский журнал. – 2011. - № 4(13). - С. 44-47.
71. Свіщенко Є. П. Рекомендації з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.]. - К.2014. – 50 с. – (методичні рекомендації).
72. Сидорчук Л. П. Клітинна ланка імунітету хворих на артеріальну гіпертензію, поліморфізм 5-ти генів, вплив, лікування / Л. П. Сидорчук // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11. - № 3. - С. 143-149.
73. Сидорчук Л. П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'яти генів / Л. П. Сидорчук // Український терапевтичний журнал. – 2008. - № 2. – С. 13-20.
74. Сінгх О. О. Особливості структурно-функціонального стану міокарда у жінок післяменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу, з урахуванням поліморфізму генів пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів γ / О. О. Сінгх // Вісник морфології. – 2012. - № 1 (Т.18) – С. 159-163.
75. Сінгх О. О. Плазмові концентрації В- і С- натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з різною важкістю гіпертонічної хвороби / О. О. Сінгх, С. О. Степанець, В. М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – № 1 (Т.16) – С. 96-100.
76. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії: монографія / Ю. М. Сіренко. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. - 304 с.
77. Скворцов А. А. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении больных ХСН / А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков // Сердце. - 2008. - № 5. - С. 275–283.
78. Славнов В. Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями / В. Н. Славнов, С. Ю. Савицкий, Н. П. Строганова // Український кардіологічний журнал. – 2013. - № 4. – С. 111-116.

79. Соболева А. В. Влияние генотипа белков ренинангиотензинового каскада на структурно-функциональное состояние миокарда у спортсменов / А. В. Соболева, И. О. Кисилев, О. Г. Рудоманов [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 3 (4). – С. 65-72.
80. Старжинська О. Л. Генотип гена рецептора ангіотензину II першого типу як фактор впливу на функцію ендотелію судин / О. Л. Старжинська, В. М. Жебель // Кровообіг та гемостаз. – 2005. - № 3-4. – С. 49-56.
81. Старжинська О. Л. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної важкості / О. Л. Старжинська, В. М. Жебель, Ю. О. Гефтер [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2009. - № 1 (3). - С. 24-29.
82. Старжинська О. Л. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики / О. Л. Старжинська, В. М. Жебель, О. Л. Бланар // Сімейна медицина. – 2009. - № 4. – С. 39-43.
83. Старжинська О. Л. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II першого типу / О. Л. Старжинська, В. М. Жебель // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2005. - № 4. – С. 171-177.
84. Старжинська О. Л. Роль С-натрійуретичного пептиду у функціонуванні серцево- судинної системи / О. Л. Старжинська // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 1, том 2 (99). – С. 31-34.
85. Степанець С. О. Плазмові концентрації С-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу з різними генотипами пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів гамма / С. О. Степанець // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2013. - № 21. – 180-184.
86. Тихонова С. А. Полиморфизм генов рецептора ангиотензина II первого типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального

давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни / С. А. Тихонова // УТЖ. - 2008. - № 3. - С. 61-66.

87. Філіпець О. О. Динаміка поширеності, захворюваності та смертності від порушень мозкового кровообігу в місті Чернівці за результатами роботи кабінету цереброваскулярної патології / О. О. Філіпець, Г. О. Теленько // Буковинський медичний вісник. – 2015. - Том 19, № 2 (74). - С. 207-211.
88. Целуйко В. Й. Основні тенденції зміни рівня NT-proBNP у хворих на хронічну серцеву недостатність / В. Й. Целуйко, Н. В. Матвійчук, К. Ю. Кіношенко // Медицина невідкладних станів. - 2013. - № 3 (50). - С. 1-7.
89. Чистяков Д. А. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания / Д. А. Чистяков, Ж. Д. Кобалава, С. Н. Терещенко [и др.] // Терапевтический архив. - 2000. - Том 72, N 4. - С. 27-30.
90. Чихладзе Н. М. Анализ вклада генов CYP11B2, REN и AGT в генетическую предрасположенность к артериальной гипертензии, протекающей с гиперальдостеронизмом / Н. М. Чихладзе, Х. Ф. Самедова, М. А. Судомоина [и др.] // Кардиология. - 2008. - № 1. - С. 37-42.
91. Юнкеров В. И. Математико – статистическая обработка данных медицинских исследований // В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев // СПб: ВМедА. – 2002. – 266 с.
92. Яценко Ю. Б. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект) / Ю. Б. Яценко, Н. Ю. Кондратюк // Україна. Здоров'я нації. - 2013. - № 1 (25). – С. 20-27.
93. Berezin A. E. Utility of biomarkers in contemporary management of chronic heart failure / A. E. Berezin // Annals of Clinical and Laboratory Research. – 2015. - Vol. 3 (2:16). – P. 1-12.
94. Bhardwaj A. Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the Pro BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study / A. Bhardwaj, S. U. Rehman, A. A. Mohammed [et al.] // Am Heart J. - 2012. - Vol. 164 (5). – P. 793-799.

95. Bhat G. M. Molecular dermatoglyphics: in health and disease -a review / G. M. Bhat, M. A. Mukhdoomi, B. A. Shah [et al.] // Int. J. Res. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2. – P. 31-37.
96. Bishu K. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction / K. Bishu, A. Deswal, H. H. Chen [et al.] // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 164 (5). – P. 763- 770.
97. Bonnardeaux A. Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeynemaiter [et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63-69.
98. Bonnevie K. Was lehrt die Embryologie der Papillarmuster über ihre Bedeutung als Rassen und Familiencharakter I-II. Embryonale Finger- form und Papillarmustertypen / K. Bonnevie // Zeit induct Abstamm Vererbungslehre. – 1929. – Vol. 50. – P. 219-274.
99. Butler M. G. Genetics of hypertension. Current status / M. G. Butler // J. Med. Liban. - 2010. - Vol. 58 (3). - P. 175-178.
100. Cacciapuoti F. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease / F. Cacciapuoti // Heart Views. – 2010. – Vol. 11 (1). - P. 10–15.
101. Cammarata P. R. Characterization and functional expression of the natriuretic peptide system in human lens epithelial cells / P. R. Cammarata, B. Braun, S. D. Dimitrijevic [et al.] // Molecular Vision. – 2010. – Vol. 16. – P. 630-638.
102. Chairperson G. M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. M. Chairperson, R. F. Chairperson, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. - Vol. 31 (7). – P. 1281-1357.
103. Chandra S. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (A1166C) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study / S. Chandra, R. Narang, V. Sreenivas [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. 1-9.
104. Chiu C. Mutation analysis of the natriuretic peptide precursor B (NPPB) gene in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. Chiu, J. Ingles, J. M. Lind [et al.] // DNA Seq. – 2006. - Vol. 17 (5). – P. 392–395.

105. Chowdhury P. The appropriate use of biomarkers in heart failure / P. Chowdhury, R. Choudhary, A. Maisel // *Med. Clin. North. Am.* - 2012. – Vol. – 96 (5). – P. 901-913.
106. Christenson R. H. Insights Into B-type Natriuretic Peptide and N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide Measurements / R. H. Christenson, W. H. Tang // *Medscape General Medicine*. – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 62-64.
107. Costello-Boerrigter L. C. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L. C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // *Mayo Clin Procv.* – 2011. – Vol. 86 (3). – P. 210-218.
108. Daniels L. B. Natriuretic Peptides and Assessment of Cardiovascular Disease Risk in Asymptomatic Persons / L. B. Daniels // *Curr Cardio Risk Rep.* – 2010. – Vol. 4. – P. 120–127.
109. Deepa G. Study Of Palmar Dermatoglyphics In Essential Hypertension / G. Deepa // *NJIRM.* - 2013. - Vol. 4 (3). - P. 61-65.
110. Del Ry S. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients / S. Del Ry, M. Cabiati, T. Stefano [et al.] // *Regul Pept.* – 2011. – Vol. 166 (1-3). – P. 15-20.
111. Del Ry S. C-type natriuretic peptide plasma levels are reduced in obese adolescents / S. Del Ry, M. Cabiati , V. Bianchi [et al.] // *Peptides.* – 2013. – Vol. 50. – P. 50-54.
112. Del Ry S. Expression of C-type natriuretic peptide and its receptor NPR-B in cardiomyocytes. / S. Del Ry, M. Cabiati, F. Vozzi [et al.] // *Peptides.* 2011. - Vol. 32. – P. 1713–1718.
113. Del Ry S. Increased levels of C-type natriuretic peptide in patients with idiopathic left ventricular dysfunction / S. Del Ry, D. Giannessi, M. Maltinti [et al.] // *Peptides.* – 2007. – Vol. 28 (5). – P. 1068-1073.
114. Desai A. S. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Not Useful in Heart Failure Management: The Art of Medicine Remains Long / Desai A. S. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 509-516.

115. Dike E. U. A comparative study of the digital pattern, position of triradii, b-c and a-d palmar distances of diabetic subjects and essential hypertensive individuals in River State / E. U. Dike, G. S. Oladipo, P. D. Okoh // *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 615-620.
116. Durso D. F. Association of genetic variants with self-assessed color categories in Brazilians / D. F. Durso, S. P. Bydlowski, M. H. Hutz [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. - Vol. 9 (1). – P. 1-8.
117. Dzida G. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population / G. Dzida, J. Sobstyl, A. Puzniak [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2001. – Vol. 7. – P. 1236–1241.
118. El-banawy H. Angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in Egyptian adult hemodialysis patients / H. El-banawy, R. Bedair, A. Mohammed // *Alexandria Journal of Medicine*. – 2015. - Vol. 2015. – P. 1-7.
119. Ellis K.L. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes / K. L. Ellis, C. Newton-Cheh, T. J. Wang [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2011. – Vol. 50 (4). – P. 695-701.
120. Eroglu S. Diagnostic value of BNP in diastolic heart failure / S. Eroglu, H. Bozbas, H. Muderrisoglu // *Biochemia Medica*. – 2008. - Vol. 18 (2). – P. 183-192.
121. Eurlings L. W. Multimarker strategy for short-term risk assessment in patients with dyspnea in the emergency department: the MARKED –risk score / L. W. Eurlings, S. Sanders-van Wijk, R. Kimennade [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2012. – Vol. 60 (17). – P. 1668-1677.
122. Farrag W. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and telomere shortening in essential hypertension / W. Farrag, M. Eid, S. El-Shazly [et al.] // *Mol Cell Biochem*. – 2011. – Vol. 351. – P. 13–18.
123. Fox E. R. Association of plasma B-type natriuretic peptide concentrations with longitudinal blood pressure tracking in African Americans: findings from the Jackson Heart Study / E. R. Fox, S. K. Musani, P. Singh [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61 (1). – P. 48–54.

124. Freitag M. H. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study/ M. H. Freitag, M. G. Larson, D. Levy [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 978-983.
125. Gao Z. Changes of plasma levels of type C natriuretic peptide in patients with pregnancy induced hypertension / Z. Gao, Y. Zhang, Z. Li // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 139-141.
126. Germing A. Diastolic dysfunction without abnormalities in left atrial and left ventricular geometry does not affect quality of life in elderly women / A. Germing, M. Gotzmann, T. Schikowski [et al.] // Exp Clin Cardiol. - 2011. - Vol. 16 (2). - P. 37-39.
127. Goetze J. P. B-Type Natriuretic Peptide: From Posttranslational Processing to Clinical Measurement / J. P. Goetze // Clinical Chemistry. – 2012. – Vol. 58 (1). – P. 83-91.
128. Gorący I. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system and left ventricular mass and blood pressure in newborns / I. Gorący, G. Dawid, K. Skonieczna-Żydecka [et al.] // Kardiologia Polska. – 2015. – Vol. 73 (5). – P. 366-372.
129. Hammerer-Lercher A. Do laboratories follow heart failure recommendation and guidelines and did we improve? The CARdiac MARker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) / A. Hammerer-Lercher, P. Collinson, M.P. Dieijen-Visser [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. – Vol. 51 (6). - P. 1301-1306.
130. Hasegawa T. Plasma B-type natriuretic peptide is a useful tool for assessing coronary heart disease risk in a Japanese general population / T. Hasegawa, M. Asakura, K. Eguchi [et al.] // Hypertension Research. – 2015. - Vol. 38. – P. 74-79.
131. Hayet S. Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension / S. Hayet. – ISBN: InTech Europe, 2012. – 236 p.
132. Horwich T. B. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure / T. B. Horwich, M. A. Hamilton, G. C. Fonarow // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47 (1,3). – P. 85-90.
133. Hu P. Renal action of C-type natriuretic peptide: Advocating the isolated perfused rat kidney model / P. Hu, L. Lu, B. Hu [et al.] // Saudi journal of kidney diseases and transplantation. – 2010. – № 21 (4). – P. 613-620.

134. Igbigbi P. S. Palmar and digital dermatoglyphic patterns in Malawian subjects / P. S. Igbigbi, B. C. Msamati // *East Afr Med J.* – 1999. – Vol. 76 (12). – P. 668-671.
135. Izumiya Y. Chronic C-Type Natriuretic Peptide Infusion Attenuates Angiotensin II-Induced Myocardial Superoxide Production and Cardiac Remodeling / Y. Izumiya, S. Araki, H. Usuku [et al.] // *International Journal of Vascular Medicine.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-9.
136. Januzzi J. L. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi, W. F. Peacock, A. S. Maisel [et al.] // *Journal of American College of Cardiology.* - 2007. – Vol. 50 (7). – P. 607-13.
137. John J. V. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. V. John, J. J. Mc Murray, S. Adamopoulos [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. - Vol. 33 (14). – P. 1787-1847.
138. Johnson W. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure / W. Johnson, T. Omland, C. Hall [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2002. - Vol. 39. – P. 1623-1629.
139. Karagiannis A. Plasma B-type natriuretic peptide is related to left ventricular mass in hypertensive patients / A. Karagiannis, K. Tziomalos, C. Zamboulis // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 300–307.
140. Katholi R. E. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications / R. E. Katholi, D. M. Couri // *International Journal of Hypertension.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-10.
141. Katsuya T. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors / T. Katsuya, R. Morishita // *Curr Pharmes.* – 2013. – Vol. 19 (17). - P. 2996-3001.
142. Khambata R. S. Natriuretic peptide receptor-3 underpins the disparate regulation of endothelial and vascular smooth muscle cell proliferation by C-type natriuretic peptide / R. S. Khambata, C. M. Panayiotou, A. J. Hobbs // *Br J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164 (2b). – P. 584–597.

143. Koch A. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents / A. Koch, H. Singer // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 875-878.
144. Koch A. Prognostic value of circulating amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide in critically ill patients / A. Koch, S. Voigt, E. Sanson [et al.] // *Crit Care*. – 2011. – Vol. 15 (1). – P. 45.
145. Koizumi M. Impact of obesity on plasma B-type natriuretic peptide levels in Japanese community-based subjects / M. Koizumi, H. Watanabe, Y. Kaneko [et al.] // *Heart Vessels*. – 2012. – Vol. 27 (3). – P. 287-294.
146. Kooffreh M. E. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria / M. E. Kooffreh, E. C. Okpako, C. I. Anumudu [et.al.] // *Indian J Hum Genet*. – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 213–218.
147. Krauser D. G. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a pro BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) substudy / D. G. Krauser, D. M. Lloyd-Jones, C. U. Chae [et al.] // *Am Heart J*. – 2005. - Vol. 149 (4). - P. 744-750.
148. Lajer M. Polymorphisms in the B-type natriuretic peptide (BNP) gene are associated with NT-proBNP levels but not with diabetic nephropathy or mortality in type 1 diabetic patients / M. Lajer, L. Tarnow, A. Jorsal [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2007. – Vol. 22 (11). – P. 3235-3239.
149. Lanfear D. E. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels / D. E. Lanfear, J. M. Stolker, S. Marsh [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther*. - 2007. – Vol. 21. – P. 55– 62.
150. Lanfear D. E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure / D. E. Lanfear // *Heart Fail Rev*. – 2010. - Vol. 15 (3). – P. 219–228.
151. Lapierre A. V. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis / A. V. Lapierre, M. E. Arce, J. R. Lopez [et al.] // *Biocell*. - 2006. - Vol. 30. – P. 447–455.

152. Lee K. H. N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Levels in the Korean General Population / K. H. Lee, J. Y. Kim, S. B. Koh [et al.] // Korean Circ J. – 2010. – Vol. 40 (12). – P. 645–650.
153. Li N. Does NT-proBNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? / N. Li, Y. Li, F. Wang [et al.] // Clinical Cardiology. – 2007. - Vol. 30 (9). – P. 469-74.
154. Li Z. Meta-analysis of correlation of angiotensin-converting enzyme gene deletion/insertion polymorphism and risk of pregnancy-induced hypertension in Chinese women / Z. Li, L. Chen, L. Liu [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2013. - Vol. 38 (6). – P. 631-638.
155. Lin Q. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema / Q. Lin, F. Fu, H. Chen [et al.] // Respir. Med. - 2012. - Vol. 106 (9). – P. 1268-1277.
156. Lisy O. Design, synthesis, and actions of a novel chimeric natriuretic peptide: CD-NP / O. Lisy, B. K. Huntley, D. J. McCormick // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. - Vol. 52 (1). – P. 60-68.
157. Lumsden N.G. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target / N. G. Lumsden, R. S. Khambata, A. J. Hobbs // Curr Pharm Des. – 2010. – Vol. 16 (37). – P. 4080–4088.
158. Lynch A. I. Genetic and adverse health outcome associations with treatment resistant hypertension in GenHAT / A. I. Lynch, M. R. Irvin, B. R. Davis [et al.] // International Journal of Hypertension. – 2013. - Vol. 2013. – P. 1-10.
159. Madamanchi C. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure / C. Madamanchi, H. Alhosaini, A. Sumida [et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 176 (3). – P. 611–617.
160. Malcom J. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure – 2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies / J. Malcom, O. Arnold, J. G. Howlett [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2008. - Vol. 24 (1). – P. 21-40.

161. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice / T. Manolio // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1587-1589.
162. Marketou M. E. Bradykinin in the Treatment of Arterial Hypertension: Friend or Foe? / Maria E. Marketou, Panos E. Vardas // *Hellenic J Cardiol.* – 2012. – Vol. 53. – P. 91-94.
163. Meirhaeghe A. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations / A. Meirhaeghe, M. S. Sandhu, M. I. Carthy // *Hum Mol Genet.* - 2007. - Vol. 16 (11). - P. 1343-1350.
164. Minai K. The Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Low in Males with Stable Ischemic Heart Disease (IHD) Compared to Those Observed in Patients with Non-IHD: A Retrospective Study / K. Minai, T. Ogawa, M. Kawai [et al.] // *PLoS Medicine.* - 2014. – Vol. 9 (10). – P. 1-10.
165. Motiwala S. R. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure / S. R. Motiwala, J. L. Jr. Lanuzzi // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 93 (1). – P. 57-67.
166. Mottl A. K. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: A HuGE review / A. K. Mottl, D. A. Shoha, K. E. Nort // *Genetics in Medicine.* – 2008. – Vol. 10. - P. 560–574.
167. Moyes A. J. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis / A. J. Moyes, R. S. Khambata, I. Villar [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2014. - Vol. 124 (9). – P. 4039-4051.
168. Nair N. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction / N. Nair, S. Kumar, E. Gongora [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2013. - Vol. 376 (1-2). – P. 33-40.
169. Nayer J. Utility of point-of-care testing of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and n-terminal pro-brain natriuretic peptide) in the emergency department / J. Nayer, P. Aggarwal, S. Galwankar // *Int J Crit Illn Inj Sci.* - 2014. - Vol. 4 (3). - P. 209–215.
170. Neeland I. J. Biomarkers of chronic cardiac injury and hemodynamic stress identify a malignant phenotype of left ventricular hypertrophy in the general

- population / I. J. Neeland, M. H. Drazner, J. D. Berry [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2013. - Vol. 61. – P. 187-195.
171. Nicholls M. G. Disease monitoring of patients with chronic heart failure / M. G. Nicholls, A. M. Richards // *Heart*. – 2007. - Vol. 93 (4). – P. 519–523.
172. Nishikimi T. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides / T. Nishikimi, K. Kuwahara, K. Nakao // *Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – P. 131—140.
173. Oladipo G. S. Palmar Dermatoglyphics in Essential Hypertension Amongst Rivers Indigenes / G. S. Oladipo, I. G. Osogba, I. Bobmanuel // *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. – 2012. – Vol. 4 (12). – P. 6300-6305.
174. Ono K. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese / K. Ono, T. Mannami, S. Baba [et al.] // *Hypertens Res*. – 2003. – Vol. 26. – P. 131–134.
175. Ortlepp J. R. Genetic polymorphisms in the RAAS associated with expression of left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene / J. R. Ortlepp, H. P. Vosberg, S. Reith [et al.] // *Heart*. – 2002. – Vol. 87. - P. 270-275.
176. Palyzová D. Dermatoglyphics in juvenile hypertension / D. Palyzová, M. Kuklík, M. Beránková [et al.] // *Anthropol Anz*. – 1991. – Vol. 49 (4). – P. 361-366.
177. Pfister R. Mendelian Randomization Study of B-Type Natriuretic Peptide and Type 2 Diabetes: Evidence of Causal Association from Population Studies / R. Pfister, S. Sharp, R. Luben [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2011. – Vol. 8 (10). – P. 1-11.
178. Piepoli M. F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 1. – P. 1-78.
179. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. - Vol. 128. – P. 1-85.

180. Poreba R. SNP rs198389 (T 381 C) polymorphism in the B type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension / R. Poreba, K. Początek, P. Gać // *Pol Arch Med Wewn.* - 2009. – Vol. 119 (4). - P. 219 -224.
181. Rahmutula D. Systematic screening of type B human natriuretic peptide receptor gene polymorphisms and association with essential hypertension / D. Rahmutula, T. Nakayama, M. Soma [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2001. - Vol. 15 (7). – P. 471–474.
182. Reed T. Maternal effects in dermatoglyphics: similarities from twin studies among palmar, plantar, and fingertip variables / T. Reed, R.S. Young // *Am J Hum Genet.* – 1982. – Vol. 34 (2). – P. 349–352.
183. Reissel E. Angiotensin II receptor gene polymorphism / E. Reissel, M. Perola, P. Koskinen [et.al.] // *Eur. Heart. J.* – 1999. - Vol. 20. – P. 1315-1328.
184. Roberts E. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A. J. Ludman, K. Dworzynski [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. 1-16.
185. Rudragouda S. B. Study of palmar dermatoglyphics in patients with essential hypertension between the age group of 20-50 years / S. B. Rudragouda, J. P. Purnima, A. H. Gavishiddppa [et al.] // *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* – 2013. – Vol. 2 (4). - P. 773-779.
186. Sagiv S. M. Exercise cardiopulmonary function in cardiac patients / S. M. Sagiv. – Springer-Verlag London, 2012. – 254 p.
187. Sangaralingham S. J. Urinary C-type natriuretic peptide excretion: a potential novel biomarker for renal fibrosis during aging / S. J. Sangaralingham, D. M. Heublein, J. P. Grande [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2011. - Vol. 301. – P. 943-952.
188. Semenov A. G. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site / A. G. Semenov, A. B. Postnikov, N. N. Tamm [et al.] // *Clinical Chemistry.* – 2009. – Vol. 3. – P. 489–498.
189. Seven E. Higher serum concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide associate with prevalent hypertension whereas lower associate with incident

- hypertension / E. Seven, L. N. Husemoen, H. Ibsen [et al.] // PLoS One. – 2015. - Vol. 10 (2). – P. 1–13.
190. Sheikhan H. Effect of Professional Exercises on Brain Natriuretic Peptide / H. Sheikhan M. A. Babae, A. Aslani [et al.] // Iranian Cardiovascular Research Journal. – 2009. - Vol. 3 (4). – P. 212-216.
 191. Srivastava K. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril) / K. Srivastava, S. Chandra, J. Bhatia [et al.] // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2012. – Vol. 15 (3). – P. 399-406.
 192. Stankovia A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population / A. Stankovia, M. Zivkovic, S. Glisia [et al.] // Clin Chim Acta. – 2003. - Vol. 327. – P. 181–185.
 193. Takami S. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension / S. Takami, T. Katsuya, H. Rakugi [et. al.] // Am J. Hypertens. - 1998. - Vol. 11. – P. 316-321.
 194. Takeishi Y. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels / Y. Takeishi, S. Toriyama, N. Takabatake [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. - Vol. 362. – P. 480–484.
 195. Tang W. H. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / W. H. Tang, G. S. Francis, D. A. Morrow [et al.] // Clin Biochem. - 2008. - Vol. – 41 (4-5). - P. 210-221.
 196. Tidy C. Brain Natriuretic Peptide / C. Tidy // Patients. - 2015. - Vol. 23. - P. 1-4.
 197. Tonne J. M. Secretion of glycosylated pro-B-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes / J. M. Tonne, J. M. Campbell, A. Cataliotti [et al.] // Clinical Chemistry. – 2011. – Vol. 57. – P. 864–873.
 198. Umana U. E. Dermatoglyphics and Cheiloscopy Pattern in Hypertensive Patients; A Study in Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Zaria, Nigeria and Environs

- / U. E. Umana, B. V. Netete, J. A. Timbuak [et al.] // International Journal of Scientific and Research Publications. – 2014. – Vol. 4 (5). – P. 1-5.
199. Van Geel P. P. Is the A1166C polymorphism of the angiotensin II type I receptor involved in cardiovascular disease / P. P. Van Geel, Y. M. Pinto, H. Buikema [et. al.] // Eur. Heart J. – 1998. - Vol. 19. – P. 13-17.
200. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease / M. Volpe // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 176 (3). – P. 630–639.
201. Voors A. A. The potential role of valsartan+AHU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure / A. A. Voors, B. Dorhout, P. Meer // Expert opinion on investigational drugs. – 2013. – Vol. 22 (8). – P. 1041-1047.
202. Wang J. L. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis / J. L. Wang, X. Li, P. P. Hao [et al.] // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. - 2010. - Vol. 11 (2). - P. 127-135.
203. Wang W. Y. Associations of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension / W. Y. Wang, R. Y. Zee, B. J. Morris // Clin. Genet. – 1997. - Vol. 51. – P. 31-34.
204. Yugar-Toledo J. C. Gene variation in resistant hypertension: multilocus analysis of the angiotensin 1-converting enzyme, angiotensinogen, and endothelial nitric oxide synthase genes / J. C. Yugar-Toledo, J. F. V. Martin, J. E. Krieger [et al.] // DNA and Cell Biology. – 2011. - Vol. 30 (8). – P. 555–564.
205. Zakeri R. Natriuretic Peptide: A New Heart Failure Biomarker / R. Zakeri, S. J. Sangaralingham, S. M. Sandberg [et al.] // JACC Heart Fail. – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 1-15.
206. Zhang Yi. Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphisms and essential hypertension / Yi. Zhang, K. X. Zhang, G. L. Wang // Acta Pharmacologica Sinica. – 2003. – Vol. 24 (11). – P. 1089-1093.

Додаток Карта обстеження пацієнта

Лікувальний заклад _____
Історія хвороби № _____ Дата поступлення _____ Дата виписки _____

Клінічний діагноз:

Основний _____

Ускладнення _____

Супутній _____

Паспортна частина

П. І. П. _____

Дата народження _____ Місце народження _____

Місце проживання _____

Дані анамнезу

1. Проф. шкідливості: так -1, ні - 2, тривалість їх впливу _____
2. Фактори ризику ГХ:
 1. Перевантаження: так -1, ні - 2, розумові - 3, фізичні - 4 _____
 2. Підвласність стресу: так -1, ні - 2, _____
 3. Спадковість: батько - 1, мати - 2, брат - 3, сестра - 4, батько-дід - 5, батько-баба - 6, мати-дід - 7, мати-баба - 8, родичі батька - 9, родичі матері - 10.
 4. Ожиріння: так -1, ні - 2, ступінь _____
 5. Гіподинамія: так -1, ні - 2, _____
 6. Паління: так -1, ні - 2, частота _____ кількість _____
 7. Алкоголь: так -1, ні - 2, частота _____ кількість _____
 8. Надмірне вживання солі (> 3,5 г/добу): так -1, ні - 2 _____
3. Наявність хвороб:
 1. хвороби нирок: так -1, ні - 2
 2. ендокринна патологія: так -1, ні - 2
 3. ревматичні та вроджені вади серця: так -1, ні - 2,
 4. травми або хвороби головного мозку: так -1, ні - 2,

Зріст, см _____ Вага, кг _____ ІМТ _____

Клінічні дані

Симптом	при огляді	Результат
Головний біль	так -1, ні - 2	
Головокружіння	так -1, ні - 2	
Мушки перед очима	так -1, ні - 2	
Болі в ділянці серця	так -1, ні - 2	
Серцебиття	так -1, ні - 2	
Похитування при ході	так -1, ні - 2	
Неврологічні розлади	так -1, ні - 2	
Задишка при навантаженні	так -1, ні - 2	
Задишка у спокої	так -1, ні - 2	
Набряки ніг	так -1, ні - 2	
Збільшення печінки	так -1, ні - 2	
Пульс, нормо-ритмічний уд/хв.	так -1, ні - 2	
Тони серця: 1 т. верхівка-посил.-1, посл.-2		
2 т. - акцент на аорті так -1, ні - 2		
Легені:		
дихання везикулярне	так -1, ні - 2	
хрипи	так -1, ні - 2	
АТ, мм.рт.ст.	САТ	
	ДАТ	

Лабораторні дані

Показник	
Заг. холестерин, ммоль/л	
Тригліцериди, ммоль/л	
ЛПНП	

ЛПДНЦ	
ЛПВЦ	
Загальний аналіз крові	ер-мон- $10^{12}/л$, Нb- $\%$, лімф- $\%$, г/л, КП- $\%$, еоз- $\%$, лейко- $\%$, ШОЕ- $10^9/л$, пал- $мм/год$, $\%$, сегм- $\%$, тромб- $10^9/л$
Загальний аналіз сечі	р-я-ер- ПВ-білок-глюкоза- в п/з, лейко- в п/з, циліндри- в п/з, еп- в п/з
Цукор крові, ммоль/л	
Протромбіновий індекс, %	
Креатинін, ммоль/л	
Сечовина, ммоль/л	
К, ммоль/л	
Na, ммоль/л	
Загальний білок, г/л	
АЛТ, од/л	
АСТ, од/л	
Білірубін загальний, ммоль/л	
Генотип гена МНП	
Генотип гена АТ1-Р	
МНП, пг/мл	
СНП, пмоль/мл	

ЕКГ заключення

УЗД серця

Ознака		
ЛШ	КСР, см	
	КСО, мм ³	
	КДР, см	
	КДО, мм ³	
	ТЗСЛШд, см	
	ТМШПд, см	
ФВ, %		
S, %		
ВТС, ум.од.		
Маса міокарду ЛШ, г		
Індекс ММЛШ		
Мітральний клапан		
Трикуспідальний клапан		
ЛП, см		
ПШ, см		
Діаметр аорти, см		
Розкриття АК, см		
Аортальний клапан		
Е/А		
Т дес, сек.		
IVRT, сек		
Тип трансмітрального кровотоку		