

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СУРСАЄВА ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.12-008.46-055.2-07-036.1:575.113

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ПЛАЗМОВИХ
КОНЦЕНТРАЦІЙ М– І С–НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЖІНОК
З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ЩО ВИНИКЛА НА
ТЛІ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання чужих ідей, результатів і текстів інших авторів мають

посилання на відповідне джерело _____ Людмила СУРСАЄВА

Науковий керівник:

Вадим ЖЕБЕЛЬ

доктор медичних наук,

професор закладу вищої освіти

Вінниця – 2022

АНОТАЦІЯ

Л.М. Сурсаєва Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М- і С-натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2022.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної задачі сучасної медицини – покращенню діагностики структурно-функціональних особливостей міокарду у жінок з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю на основі визначення плазмових концентрацій МНП та СНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C).

В основу роботи було покладено аналіз результатів клінічного обстеження 180 жінок в постменопаузі, 40-65 років, що отримували амбулаторне лікування на базі КНП «Вінницький обласний спеціалізований клінічний диспансер радіаційного захисту населення ВОР». Дизайн дослідження склали три групи респонденток: контрольна група – 67 жінок без ознак серцево-судинної патології, перша основна група – 62 жінки хворих на ЕГ II стадії та друга основна група – 51 жінка з ЕГ, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю. Протокол обстеження був затверджений локальною етичною комісією. Кожна учасниця дослідження підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні згідно вимог Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [71]. Обстеження здійснювали на фоні прийому базисної індивідуалізованої терапії у відповідності з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 [229], клінічними

рекомендаціями по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [192] та з урахуванням стандартів ведення пацієнтів з ХСН визначеними у рекомендаціях з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (ESC) (2016) [132].

У жінок усіх груп були зібрані скарги, анамнез хвороби, анамнез життя (опитування щодо факторів ризику та супутніх захворювань у вигляді переліку стандартизованих запитань). Всім учасникам дослідження було проведено об'єктивне обстеження – огляд, пальпація, перкусія та аускультация по системах, вимірювання пульсу та визначення його властивостей, вимірювання офісного артеріального тиску згідно рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2018 р.) [192], проведено ЕКГ та стандартне ехокардіографічне обстеження; загальноклінічні лабораторні дослідження; визначення поліморфних варіантів гена *BNP* у зразках венозної крові за допомогою полімеразної ланцюгової реакції; визначення плазмових концентрацій МНП та СНП за допомогою імуноферментного аналізу.

Вперше у популяції жінок-мешканок Поділля 40-65 років без ознак серцево-судинної патології та при ЕГ різного ступеня тяжкості досліджено частотний розподіл носійства поліморфних варіантів гена *BNP* і встановлено, що серед осіб групи контролю 31% мають варіант генотипу ТТ, 52% жінок – генотип ТС і 17% є гомозиготами по алелі С – тобто мають генотип СС. Частота носійства гетеро та гомозиготних поліморфних варіантів гена *BNP* у групі жінок з ЕГ II ст. становила – 35% для генотипу ТТ, 50% для генотипу ТС, 15% для генотипу СС та у групі жінок з ЕГ та ХСН – 37% для генотипу ТТ, 47% для генотипу ТС та 16% для генотипу СС без статистично значущої відмінності у розподілі частот за критерієм χ^2 ($p > 0,05$). Отримані результати співзвучні із даними вітчизняних та закордонних авторів [208, 233].

Визначення плазмових рівнів МНП та СНП встановило, що найвищі концентрації даних пептидів зафіксовано у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН: для

МНП – $193,27 \pm 2,98$ пг/мл проти $82,15 \pm 1,47$ пг/мл у осіб з ЕГ II ст. та $38,32 \pm 0,65$ пг/мл у жінок контрольної групи; для СНП – $6,63 \pm 0,13$ пмоль/мл, проти $4,90 \pm 0,18$ пмоль/мл при ЕГ II ст. та $3,44 \pm 0,10$ пмоль/мл у жінок без ознак серцево-судинної патології. Окрім того, вперше було встановлено, що серед обстежених жінок в усіх групах зіставлення носії алелі С мали статистично значуще вищі рівні МНП в плазмі крові, аніж гомозиготи ТТ ($p < 0,05$).

В ході дослідження була встановлена обернена залежність між показниками ІМТ та плазмовими рівнями МНП та СНП: у всіх групах зіставлення статистично значуще найвищі показники пептидів визначались при нормальній масі тіла обстежених і були меншими при зростанні показників ІМТ ($p < 0,05$). Водночас, при будь-якому ІМТ статистично значуще вищі плазмові рівні МНП були зафіксовані у носіїв алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) ($p < 0,05$), тоді як статистично значущої різниці у плазмових рівнях СНП в залежності від успадкованого поліморфізму гена *BNP* у жінок з різними показниками ІМТ виявлено не було.

Аналіз даних ехокардіографічного дослідження вперше встановив, що носійство поліморфної алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) у жінок Подільського регіону України 40-65 років, на відміну від чоловіків відповідного віку і клінічного статусу [232], асоціюється із більш вираженими наслідками процесів ремоделювання міокарда у осіб з ЕГ, що ускладнена ХСН.

В роботі вперше було розраховано скринінгові порогові рівні МНП для діагностики ГЛШ та ХСН у жінок-носіїв поліморфних алелей гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) постменопаузального віку Подільського регіону України. Так, рівень МНП $\geq 59,415$ пг/мл дозволяє діагностувати серед загальної популяції жінок пацієток з ЕГ, у яких наявна ГЛШ, проте успадкування генотипу ТТ вимагає зниження цього порогу до $\geq 55,44$ пг/мл, а носійство мінорної алелі С – підвищення до $\geq 61,015$ пг/мл. Рівень МНП $\geq 136,2$ пг/мл дозволяє запідозрити та/або підтвердити наявність ГЛШ у осіб з ЕГ та ХСН, водночас, для гомозигот ТТ точка відсічення складає $\geq 30,135$ пг/мл, тоді як для носіїв алелі С $\geq 139,625$ пг/мл.

Наявність статистично значущої різниці у рівнях МНП з урахуванням ІМТ дозволило розрахувати порогові рівні пептиду окремо для жінок з різною масою тіла. Таким чином, рівень МНП $<159,045$ пг/мл при ІМТ 18,5-24,9, $<141,945$ пг/мл при ІМТ 25-29,9 та $<126,62$ пг/мл при ІМТ 30,0 і вище дозволяє заперечити та/або виключити наявність ГЛШ у жінок ХСН.

Методом математичного моделювання в роботі було визначено перелік предикторів розвитку ЕГ та ХСН серед жінок Подільського регіону України 40-65 років. Так, особи з обтяженою спадковістю по серцево-судинній патології, рівнем МНП в плазмі крові вище 40 пг/мл (найбільша вагомість) та СНП вище 4 пмоль/мл, що ведуть малорухомий спосіб життя, мають статистично значуще вищий відносний ризик розвитку ЕГ, аніж жінки без вказаних чинників. Для розвитку ХСН перелік предикторів виявився наступним: рівень плазмової концентрації МНП >100 пг/мл (найбільша вагомість), плазмовий рівень СНП >5 пмоль/мл, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковістю по ЕГ, початок захворювання на ЕГ до 40 років, рівень АТ – 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ $<40\%$, наявність діастолічної дисфункції ЛШ по типу порушення релаксації. Всупереч очікуванням, носійство поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), згідно аналізу, не чинить істотного впливу на розвиток ЕГ та ХСН у жінок подільської популяції.

Вказаний перелік предикторів ліг в основу створення математичної моделі прогнозу наявності у жінок 40-65 років ЕГ та ХСН у вигляді схеми класифікаційних рівнянь, розрахованих за допомогою лінійного дискримінантного аналізу по Фішеру.

Практична цінність дослідження полягає в отриманні статевообумовлених результатів обстеження, що обґрунтовує доцільність використання з діагностичною метою у жінок 40-65 років з ЕГ та ХСН розрахованих порогових рівнів МНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* для раннього персоналізованого встановлення ГЛШ при обмежених можливостях ЕхоКГ та/або як додатковий уточнюючий метод. Водночас, при обстеженні жінок постменопаузального віку, слід враховувати, що носійство поліморфної

алелі С гена *BNP* у даної когорти осіб асоціюється із вищими плазмовими рівнями МНП та більш вираженими процесами ремоделювання міокарду. Використання розрахованої математичної моделі прогнозу розвитку ЕГ та ХСН у вигляді online-калькулятора дозволить значно пришвидшити та покращити раннє виявлення ХСН у жінок на субклінічному етапі розвитку з метою їх подальшого активного динамічного менеджменту, особливо на первинному рівні надання медичної допомоги. Отримані дані підкреслюють певні статеві відмінності в діагностиці зазначених клінічних станів із застосуванням МНП та СНП.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, поліморфізми генів, ген *BNP*, плазмові рівні, біомаркери, предиктори розвитку серцево-судинних захворювань, СНП, МНП, есенціальна гіпертензія, ремоделювання серця, гіпертрофія лівого шлуночка, алелі генів.

ABSTRACT

L.M Sursaieva Diagnostic and clinical significance of brain natriuretic peptide gene polymorphism and M- and C- natriuretic peptides plasma concentration in women with chronic heart failure developed on the background of essential hypertension. – Qualifying scientific work as a manuscript

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the sphere of knowledge 22 «Health care» Speciality 222 «Medicine». – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University of Ukrainian Ministry of Health, Vinnytsia, 2022.

The research is devoted to the solution of a topical medical issue of improving diagnostics of structural and functional peculiarities of myocardial hypertrophy in women with hypertension and chronic heart failure on the basis of BNP and CNP plasma concentrations with regard to carrying polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene (SNP rs198389: T381C).

The study is based on the medical examination of 180 postmenopausal women, 40-65 years old, that received outpatient treatment at Vinnytsia Regional Specialized

Clinical Dispensary for Radiation Protection of the Population of the Vinnytsia Regional Council. The study design comprised three groups of respondents: the control group consisting of 67 people without cardiovascular pathology signs, the first main group – 62 women with the second stage EH and the second main group – 51 women with EH complicated by chronic heart failure. The examination protocol was approved by the local ethics committee. Every participant signed the informed consent for participation in the research in accordance with the principles of the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki [71]. The examination was conducted on the background of personalized baseline therapy in compliance with the Standardized clinical protocol of medical assistance provided for hypertension approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 24.05.2012 #384 [229], clinical guidelines for hypertension treatment of the European Society of Hypertension (EHS) and European Society of Cardiology (ESC) of 2018 [192] as well as with due regard for the standards of supervising patients with CHF defined in the recommendations of diagnostics and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) (2016) [132].

The information data based on patients' complaints, medical history, life anamnesis (interviewing about risk factors and comorbidities in the form of standardized questions list) was collected from all groups of females. All women underwent objective examination including external examination, palpation, percussion and auscultation of the systems, pulse-taking and defining heart rate parameters, office blood pressure measurement following the requirements of the European Society of Cardiology (2018), ECG and standard echocardiography; general clinical laboratory tests; determining polymorphic variants of the BNP gene in the samples of venous blood using the polymerase chain reaction; determining plasma BNP and CHII concentrations by enzyme-linked immunosorbent assay.

This study is the first to determine the predominance of T381C genotype among the general female population of the Podillia region of 40-65 years (52% in females of the control group, 50% among respondents with the second stage EH and 47% in women with the third stage EH complicated by CHF) as well as the carrying of

polymorphic C allele (68% females from the control group, 64% patients with the second stage EH, 63% women with CHF), BNP gene type (SNP rs198389: T381C) without significant difference in distribution of frequency according to χ^2 criterion for the females of all the three groups. The obtained data coincide with the findings by domestic and foreign researchers [208, 233].

The definition of BNP and CHII plasma levels showed that the highest concentrations of the given peptides was traced in women with EH complicated by CHF: for BNP – $193,27 \pm 2,98$ pg/ml, against $82,15 \pm 1,47$ pg/ml in respondents with the second stage EH and $38,32 \pm 0,65$ pg/ml in women from the control group; for CHII – $6,63 \pm 0,13$ pmol/ml against $4,90 \pm 0,18$ pmol/ml in women with the second stage EH and $3,44 \pm 0,10$ pmol/ml in females without signs of cardiovascular pathology. Besides it was established for the first time that among the examined women of all groups the carriers of the C allele had significantly higher BNP levels in blood plasma than homozygous T381T ($p < 0,05$). At the same time, CHII plasma levels did not depend on this or that polymorphic variant of BNP gene in all the groups analyzed.

The conducted analysis established inverse correlation between BMI indicators and BNP and CHII plasma levels: in all the contrasted groups the significantly highest peptides indicators were found in the examined women with normal body weight and the figures tended to go down with the growth of BMI markers ($p < 0,05$). At the same time, with any BMI markers significantly higher plasma levels were determined in the carriers of C allele of BNP gene (SNP rs198389: T381C) ($p < 0,05$), while no significant difference has been found in CHII levels in connection with the inherited BNP gene polymorphism in females with different BMI.

The analysis of echocardiography data made it possible to define for the first time that carrying polymorphic C allele of BNP gene (SNP rs198389: T381C) in women of the Podillia region aged 40-65, as different from men of similar age and medical status [232], is associated with more pronounced consequences of myocardial remodeling in persons with EH complicated by CHF.

This work is the first to have calculated screening BNP threshold levels for the diagnostics of LVH and CHF in postmenopausal women-carriers of polymorphic alleles of BNP gene (SNP rs198389: T381C) living in the Podillia region of Ukraine. Thus, the level of BNP $\geq 59,415$ pg/ml makes it possible to diagnose among the general population of women patients with EH having LVH, but inheriting T381T genotype demands the reduction of this level to $\geq 55,44$ pg/ml, while the carrying of minor C allele requires its increasing to 61,015 pg/ml. BNP level $\geq 136,2$ pg/ml helps to suspect and/or prove the presence of CHF in persons with EH, at the same time for T381T homozygotes the cut-off point is $\geq 130,135$ pg/ml, while for the carriers of C allele $\geq 139,625$ pg/ml.

The presence of significant difference in BNP levels taking into account BMI made it possible to calculate the threshold levels of peptides separately for women with different bodyweight. As a result, BNP level $< 159,045$ pg/ml at BMI 18,5-24,9, $< 141,945$ pg/ml at BMI 25-29,9 and $< 126,62$ pg/ml at BMI 30,0 and higher enables to deny and/or to exclude the presence of CHF in women.

The method of regression analysis was used in the work to define a checklist of predictors for the development of EH and CHF among women of the Podillia region in Ukraine. Thus, women with hereditary cardiovascular pathology, BNP level in the blood plasma exceeding 40 pg/ml (the highest significance) and CHII higher than 4 pmol/ml, leading sedentary lifestyle, have significantly higher relative risk of developing EH, than women without the enumerated factors. The checklist of predictors for developing CHF is the following: the level of BNP plasma concentration > 100 pg/ml (the highest significance), plasma CHII level > 5 pmol/ml, excess bodyweight, EH hereditary background, the beginning of EH before the age of 40, blood pressure levels – 2 and 3 stage, LVEF $< 40\%$, the presence of LV diastolic dysfunction of relaxation disorder type. Contrary to expectations, carrying polymorphic variants of BNP genes (SNP rs198389: T381C), as the analysis shows, has no significant effect on the development of EH and CHF in the women of the Podillia population.

The given list of predictors formed the basis for the creation of a mathematical

model of predicting the presence of EH and CHF in women of 40-65 years in the form of classification equations, calculated with the help of Fisher's discriminant analysis.

Practical value of the research lies in obtaining sex-related results of examination, which justifies the appropriateness of using for diagnostic purposes in women of 40-65 years with EH and CHF the calculated threshold levels of BNP with regard to carrying polymorphic variants of BNP gene for early personalized defining of LHV with limited capacities of echocardiogram and/or as an additional clarifying method. At the same time while examining postmenopausal women one should take into consideration that carrying polymorphic C allele of BNP gene in the given group is associated with higher plasma BNP levels and more pronounced processes of myocardial remodeling. The usage of the calculated mathematical model of predicting the development of EH and CHF in the form of an online-calculator will enable a quicker and better early identification of women at the subclinical stage of developing CHF with the aim of their further dynamic active supervision, especially at the primary health care level. The obtained data prove some sexual differences in diagnostics of the given medical conditions when using BNP and CHII.

Key words: hypertensive disease, chronic heart failure, gene polymorphism, BNP gene, plasma levels, biomarkers, predictors of cardiovascular diseases development, CHII, BNP, essential hypertension, heart remodeling, left ventricular hypertrophy, gene alleles.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Кульчевич ЛВ, Шевчук ОК.** BNP: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркеру крізь призму статевого диморфізму. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(4):571-576. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02)
2. **Sursaieva L, Zhebel V.** The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. Sapporo Medical Journal. 2020;55(07).
3. **Сурсаєва ЛМ.** «Бути чи не бути?» Перспективи та можливості застосування СНП як сигнального показника структурно-функціональних змін міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(3):432-437. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-15)
4. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Предиктори розвитку та моделі прогнозування в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(1):101-107. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-19)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Показник індексу маси тіла як корегуючий чинник в інтерпретації плазмового рівня мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XIII Міжнародної науково-практичної конференції Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects; 2022 черв. 19-21; Берлін, Німеччина; 2022, с. 127-133
6. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Роль rs198389 поліморфізму гена *bnp* в діагностичних можливостях мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали XXIV Міжнародної науково-практичної конференції Multidisciplinary academic notes. Science research and practice; 2022 черв. 21-24; Мадрид, Іспанія; 2022, с. 301-305

7. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Судинний натрійуретичний пептид як альтернативний біомаркер патологічних змін міокарда при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції Global and regional aspects of sustainable development; 2022 лип. 6-8; Копенгаген, Данія; 2022, с. 238-242

ЗМІСТ

стор.

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СПАДКОВІ ПЕРЕДУМОВИ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ МІОКАРДУ І СУДИН ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.....	32
1.1 Особливості перебігу ЕГ та ХСН у жінок.....	32
1.2 Сучасні біомаркери. Роль МНП та СНП в діагностиці серцево-судинних захворювань.....	38
1.3 Успадкування поліморфних варіантів гену <i>BNP</i> та особливості перебігу, прогресування та розвитку ускладнень при серцево-судинній патології.....	48
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	56
2.1.1. Обстежені жінки з групи контролю.....	57
2.1.2. Жінки, хворі на есенціальну гіпертензію.....	59
2.2. Методи дослідження.....	65
2.2.1. Дослідження алельного поліморфізму гену <i>BNP</i> (SNP rs198389: T381C) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).....	65
2.2.2. Методика визначення плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) імуно-ферментним аналізом	66

2.2.3. Методика визначення концентрації судинного натрійуретичного пептиду (СНП) шляхом імуно-ферментного аналізу.....	68
2.2.4. Методика визначення спектру ліпідів та концентрації глюкози в крові.....	69
2.2.5. Методика визначення концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в плазмі крові.....	70
2.2.6. Методи дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.....	70
2.2.7. Методика проведення велоергометричного дослідження.....	72
2.2.8. Методика математичної обробки результатів дослідження.....	73
РОЗДІЛ 3. Алельний поліморфізм гену <i>BNP</i>, плазмові рівні натрійуретичних пептидів та особливості функціонального стану серцево-судинної системи у жінок без ознак серцево-судинних захворювань.....	76
3.1. Частота успадкування поліморфних варіантів гену <i>BNP</i> серед жінок контрольної групи, що є мешканками Подільського регіону України.....	76
3.2. Плазмові концентрації МНП у жінок-носіїв поліморфних варіантів гену <i>BNP</i>	80
3.3. Плазмові рівні СНП при успадкуванні різних варіантів гену <i>BNP</i> у жінок, що належать до контрольної групи.....	84
3.4. Показники ліпідного обміну та рівня глюкози крові у жінок-носіїв поліморфних варіантів гену <i>BNP</i>	87
3.5. Особливості центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок контрольної групи при успадкуванні поліморфних варіантів гену <i>BNP</i>	88

РОЗДІЛ 4. ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *BNP* ТА ПЛАЗМОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ НАТРІЙУРЕТИЧНИХ ПЕПТИДІВ У ЖІНОК З ЕГ ІІ СТАДІЇ ТА ЕГ, ЩО УСКЛАДНЕНА ХСН.....91

4.1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена *BNP* серед жінок мешканок Подільського регіону України хворих на есенціальну гіпертензію.....91

4.2. Плазмові рівні МНП у жінок носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* з ЕГ ІІ ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.95

4.3. Плазмові рівні СНП у жінок носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* з ЕГ ІІ ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН103

4.4. Показники ліпідного обміну та глікемії у жінок хворих на ЕГ ІІ ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.....109

РОЗДІЛ 5. СТРУКТУРНІ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МІОКАРДА У ЖІНОК – НОСІЇВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА *BNP* З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ПРИ ЇЇ УСКЛАДНЕННІ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ.....113

5.1. Структурно-функціональні показники міокарда у жінок з ЕГ ІІ стадії при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP*.....113

5.2. Структурно-функціональні показники міокарда у жінок – носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* з ЕГ, що ускладнена ХСН.....117

РОЗДІЛ 6. АСОЦІАЦІЯ ПЛАЗМОВИХ РІВНІВ МНП ТА СНП ІЗ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ МІОКАРДА У ЖІНОК З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ. ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ТА РИСИ «ФЕНОТИПОВОГО ПОРТРЕТУ» ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....122

6.1 Рівні МНП в плазмі крові жінок з ЕГ при різних структурно-функціональних показниках міокарда з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена <i>BNP</i>	122
6.2. Рівні СНП в плазмі крові жінок з ЕГ при різних структурно-функціональних показниках міокарда з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена <i>BNP</i>	128
6.3 Предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності.....	132
6.3.1 Прогностичне моделювання розвитку ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.....	135
6.4 Фенотипові моделі есенціальної гіпертензії.....	141
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	146
ВИСНОВКИ.....	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	168
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	169
ДОДАТКИ.....	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ANP – передсердний натрійуретичний пептид
- BNP (МНП) – мозковий натрійуретичний пептид
- CNP (СНП) – судинний натрійуретичний пептид
- DNP – дендроасписний натрійуретичний пептид
- GWAS – genome-wide association studies (дослідження загальногеномних асоціацій)
- NEP – нейтральна ендопептидаза
- NPR – рецептор натрійуретичних пептидів
- NT-proBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
- NYHA – функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів
- SNP – single-nucleotide polymorphism (однонуклеотидний поліморфізм)
- ST2 – стимулюючий фактор росту 2
- VNP – вентрикулярний, шлуночковий натрійуретичний пептид
- АГ – артеріальна гіпертензія
- АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент
- АТ – артеріальний тиск
- ВМА – Всесвітня медична асоціація
- ВР – відносний ризик
- ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка
- ВШ – відношення шансів
- ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
- ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ДД – діастолічна дисфункція
- Е/А – відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка
- ЕГ – есенціальна гіпертензія
- ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕКГ – електрокардіографія

ЕТ-1 – ендотелін-1

ЕхоКГ – ехокардіографія

іКДО – індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка

іКСО – індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка

ІМ – інфаркт міокарда

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуно-ферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

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

ЛГ – легенева гіпертензія

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота

НУП – натрійуретичні пептиди

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СІ – серцевий індекс

СН – серцева недостатність

СНзбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

СНзФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

ТГ – тригліцериди

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТІА – транзиторна ішемічна атака

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УІ – ударний індекс

УО – ударний об'єм

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ХС – холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ЧСС – частота серцевих скорочень

ВСТУП

Актуальність теми

Гіпертонічна хвороба (ГХ), або більш відома у закордонних джерелах як есенціальна гіпертензія (ЕГ), займає одне з провідних місць в структурі неінфекційних захворювань, що протягом XX та XXI століття невпинно поширюються та набувають рис пандемії, завдаючи значних соціально-економічних втрат та погіршуючи якість життя як окремих осіб, так і суспільства в цілому [46].

Очікується, що до 2025 року кількість хворих на ЕГ у світі збільшиться на 15-20%, досягнувши майже 1,5 млрд. осіб [91].

Згідно опублікованих даних, на ЕГ страждають 85,7 млн. дорослих громадян США, з них 44,9 млн. становлять жінки та 40,8 млн. – чоловіки, причому чітко простежується різниця в поширеності ЕГ у певні вікові періоди серед жінок в порівнянні з чоловіками: 8% проти 11% (20-34 роки), 23% проти 23% (35-44 роки), 33% проти 36% (45-54 роки), 56% проти 58% (55-64 роки), 66% проти 64% (65-74 роки) та 81% проти 73% (старше 75 років) [191].

За даними популяційних досліджень, більше 30% дорослого населення України мають підвищений артеріальний тиск, а серед осіб похилого віку частота ЕГ становить 40-45% [223, 244].

Артеріальна гіпертензія (АГ) визнана вагомим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у всьому світі [130]. У молодшому віці підвищений артеріальний тиск (АТ) частіше присутній у чоловіків, аніж у жінок, але це співвідношення поступово змінюється після 50-річного віку. Така закономірність пояснюється зменшенням або припиненням впливу естрогенів, що забезпечують у жінок репродуктивного віку нормальний стан ендотелію судин, контролюють діяльність симпатичної нервової системи, знижують рівень реніну плазми та активність ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), підтримуючи таким чином гомеостаз серцево-судинної системи [150].

Такі статеві-вікові відмінності накладають відбиток на перебіг та наслідки АГ [3]. Наприклад, високий нормальний АТ (130–139/84–89 мм. рт. ст.) у жінок

в 2,5 рази, а у чоловіків в 1,6 разів частіше, ніж у осіб з оптимальним АТ, пов'язаний із ризиком серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда (ІМ), інсульту та розвитку серцевої недостатності (СН) [151]. Лише 23% жінок проти 38% чоловіків старше 80 років досягають цільових рівнів АТ, чи, щонайменше, утримують показники на рівні <140/90 мм. рт. ст., що вкотре підкреслює важливість ранньої діагностики та раціонального лікування ЕГ загалом та особливо у жінок [244, 245].

На сьогодні ЕГ виходить на перше місце серед причин хронічної серцевої недостатності (ХСН), середній показник поширеності якої серед дорослого населення, за даними різних країн, становить від 1,5 до 5,5%, прогресивно зростаючи з віком і сягаючи 10–15% серед осіб старших 70 років [1].

Про серйозність прогнозу ХСН свідчить факт, що майже половина пацієнтів помирають впродовж 5 років від постановки діагнозу, а серед хворих з важким перебігом ХСН смертність протягом найближчого року становить близько 50%. Не менше половини хворих, госпіталізованих з приводу ХСН, складають жінки, при цьому в клінічних дослідженнях, присвячених цій проблемі, 75% учасників – чоловіки, оскільки чоловічу стать донедавна відносили до провідних факторів ризику розвитку ССЗ і, цілком зрозуміло, що проблеми діагностики та лікування саме цієї групи населення частіше привертала увагу практикуючих лікарів та науковців. [44, 131].

Однак, популяційні дослідження останнього часу показали, що у жінок настання менопаузи та прогресуюче зменшення захисної дії естрогенів супроводжується різким зростанням частоти розвитку серцево-судинних захворювань (ЕГ, ІХС тощо) та їх ускладнень, включаючи ХСН [78]. Серед осіб жіночої статі, хворих на ХСН, 70% – жінки старше 50 років. [142].

На сьогодні відзначаються статеві відмінності в епідеміології, патогенезі, клінічній картині СН, зокрема: загальний ризик розвитку СН оцінюється в 21% для чоловіків і 20% для жінок у віці 40 років (згідно Фрамінгемському дослідженню серця (FHS) [101], і 33% для чоловіків і 29% для жінок у віці 55 років у Роттердамському дослідженні [4]; визначальним етіологічним фактором

розвитку СН у осіб жіночої статі слугує ЕГ, тоді як для чоловічої статі – ІХС; статеві відмінності в епідеміології ХСН стають очевидними при розгляді типу порушення функціонування лівого шлуночка: механізми розвитку ХСН в осіб жіночої статі визначаються в основному діастолічною дисфункцією при збереженій або незначно зниженій скорочувальній здатності міокарда лівого шлуночка (т. з. СНзбФВ), на противагу чоловічій статі, де переважає СН із систолічною дисфункцією (т. з. СНзнФВ); у 75% пацієток із збереженою систолічною функцією міокарда лівого шлуночку (ЛШ) у патогенезі ХСН на перший план виходить мікросудинна коронарна дисфункція як ланка системного ендотеліального пошкодження, що є наслідком підвищеної активності певних гуморальних чинників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), на відміну від чоловіків, де основною ланкою патогенезу є макросудинна дисфункція, некроз міоцитів та формування рубця; 5-річний показник виживання з діагнозом ХСН становить 45% у жінок і 51% у чоловіків [202, 203, 205, 220].

Все вищевказане підкреслює важливість спрямування подальших досліджень саме в напрямку статевого диморфізму перебігу СН [3].

Численні дослідження з діагностики та лікування СН виділяють певні фенотипи осіб із СНзбФВ (властивою переважно жінкам), які включають перехресні поєднання ЕГ, віку, ІХС, ожиріння, ЦД 2 типу, ХХН, легеневої гіпертензії, фібриляції передсердь, анемії, ХОЗЛ, обструктивного апное сну та м'язової слабкості у різних співвідношеннях (зокрема, у дослідженні TOPCAT [13] виділено 3 феногрупи; Åsa K Hedman та співавтори провели кластеризацію дослідженої когорти пацієнтів з формуванням 6 феногруп [69]). Розроблена (але поки що не впроваджена в широку клінічну практику) фенотип-специфічна стратегія лікування СН з використанням матриці «фенотипів схильності» та «клінічних фенотипів».

Все це наводить на думку про наявність ще багатьох невирішених питань у менеджменті СН та потребує більш глибоких досліджень для розуміння її етіології, патогенезу та особливостей перебігу, з урахуванням статі,

етіологічного чинника, можливостей ранньої діагностики змін у структурі і функції міокарду. Останнє певною мірою залежить від надійності біомаркерів, яка може бути різною і визначатись індивідуальними генетичними особливостями хворого. Врахування цього факту може допомогти уточненню фенотипу ХСН.

Як відомо, ключовою ланкою патогенезу як ЕГ, так і ХСН є підвищена нейроімуногуморальна активація – гіперактивація РААС та симпатoadреналової системи, наслідком чого є ремоделювання міокарду та судинної стінки, якому, у відповідності з парадигмою серцево-судинного континууму, відводиться ключова роль у прогресуванні ХСН на всіх її стадіях. Вираженість цих процесів може маркуватись певними гуморальними чинниками, зокрема, МНП, що вважається «золотим стандартом» діагностики стану міокарду та СНП, що тільки проходить шлях від кандидату до повноцінного біомаркеру. Обидва відносяться до сімейства натрійуретичних пептидів (НУП) [210, 211].

Однак, відомо, що система НУП – це сукупність біологічно активних речовин, які не лише маркують певні процеси в міокарді, а й перешкоджають підвищенню тонуусу судин та їх ремоделюванню, діють як регулятори продукції альдостерону та обміну натрію в нирках, являючись, по суті, прямими антагоністами РААС [15, 21, 219].

Проте, вагомою проблемою у використанні МНП в якості беззаперечного біомаркера при ХСН є значний вплив на його концентрацію таких чинників як вік, стать, маса тіла, коморбідність, що необхідно враховувати при клінічному обстеженні [26, 163]. Судинний натрійуретичний пептид (СНП) належить до класу вазодилітаторів, поряд з багатьма нейрогуморальними факторами, зокрема наявною дисліпідемією, бере участь в регуляції тонуусу судин і роботи серця та менше залежить від вищевказаних впливів, тому теж може розглядатись в якості перспективного маркеру при ХСН [22, 166, 17].

В той же час, результати ряду досліджень вказують на певну залежність плазмових рівнів МНП та СНП від успадкування певних поліморфних варіантів

генів, які контролюють активність РААС (наприклад, гени реніну, альдостерону, альдостеронсинтази, ангіотензиногену, специфічних рецепторів ангіотензину II тощо). Слід відмітити, що, навіть в межах України, частоти поліморфних варіантів генів ангіотензинперетворюючого ферменту, рецепторів до ангіотензину II першого типу та PPR-гамма відрізняються і, відповідно, це може відбиватись на межових концентраціях НУП у носіїв таких генотипів, які є мешканцями різних регіонів країни [213, 239, 240]. Зважаючи на вищезазначене, у різних країнах світу проводились дослідження, в основі яких лежало вивчення наслідків успадкування поліморфних варіантів генів, що безпосередньо приймають участь в утворенні МНП та СНП [19]. Проте, у дослідженнях розглядалися або змішані за статевою ознакою популяції, або окремо лише особи чоловічої статі.

Зокрема, показано, що серед чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України (Пашкова Ю. П. та співавтори), гомозиготи TT, як без ознак серцево-судинної патології, так і при наявності ЕГ II ст. і ХСН (на її тлі) мають нижчу концентрацію МНП в плазмі крові. Аналогічні результати були отримані у чоловіків і щодо СНП: серед усіх груп зіставлення найвищі плазмові рівні пептиду було зафіксовано у носіїв алелі С [233]. Тобто, є ситуації, в яких МНП та, можливо, і СНП можуть втрачати свої універсальні біомаркерні властивості. На сьогодні розповсюдженість поліморфних варіантів гену *BNP* у жінок мешканок різних українських регіонів не вивчалась взагалі. У зв'язку з цим залишається відкритим питання асоціацій певних плазмових концентрацій НУП у жінок при носійстві поліморфних варіантів даного гена.

Численні дослідження вказують на наявність тісного взаємозв'язку між активністю РААС та дисліпідемією у пацієнтів з ЕГ. Концепція перехресної взаємодії полягає у тому, що накопичення ліпідів у стінці судин посилює експресію компонентів РААС, з іншого боку, активація цієї системи стимулює накопичення в судинах ліпопротеїнів низької щільності, зокрема окислювально модифікованої форми [74]. Тому дослідження ліпідного профілю є обов'язковим компонентом діагностичного мінімуму у пацієнтів з ЕГ та ХСН.

Окрім того, в науковій літературі зустрічаються вказівки на наявність статевих відмінностей щодо асоціації однонуклеотидних поліморфізмів гена *BNP* з розвитком атеросклерозу [94, 165], одними із ознак якого є наявність атеросклеротичних бляшок у судинах та зміни в ліпідогамі. Вивчення даного питання на чоловічій популяції не виявило статистично значуще значимої різниці у показниках ліпідного профілю серед носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) [233], що спонукало до аналізу лабораторних показників ліпідного обміну у осіб жіночої статі з урахуванням генетичного підґрунтя.

Окрім того, відсутні чіткі вказівки на фенотипові особливості жінок при АГ та ХСН при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP* загалом, та жінок, у яких можна очікувати визначення прогностично неефективних концентрацій МНП та СНП зокрема. Вище означене стало підґрунтям для даної наукової роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана як фрагмент планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова: «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що беруть участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376). Автор є співвиконавцем вказаної теми.

Мета та завдання наукового дослідження.

Покращити діагностику структурно-функціональних особливостей міокарду у жінок з есенціальною гіпертензією, наслідком якої є хронічна серцева недостатність на основі визначення плазмових концентрацій МНП та СНП при носійстві поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (rs198389).

З урахуванням цього були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити розповсюдження поліморфних варіантів гена *BNP* і відповідні їм концентрації МНП та визначити концентрації СНП у жінок Подільського регіону України постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології.
2. Оцінити частоту розподілу поліморфних варіантів гена *BNP* і відповідні їм концентрації МНП, визначити плазмові концентрації СНП та структурно-функціональні особливості міокарда у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону, хворих на есенціальну гіпертензію II ст. без ознак ХСН.
3. Дослідити частоту розподілу поліморфних варіантів гена *BNP* і відповідні їм концентрації МНП, визначити плазмові концентрації СНП та структурно-функціональні особливості міокарда у жінок постменопаузального віку, мешканок Подільського регіону, хворих на есенціальну гіпертензію, що ускладнена ХСН.
4. Визначити плазмові рівні МНП та СНП у жінок 40-65 років при різних показниках ІМТ з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*.
5. Уточнити додаткові риси фенотипів ЕГ та ХСН з врахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* для більш досконалого використання цього пептиду в клініко-діагностичній практиці.
6. Запропонувати для клінічної практики діагностичні та прогностичні критерії оцінки рівня МНП та СНП при носійстві окремих варіантів гена *BNP* у жінок з ЕГ та ХСН, що розвивається на її тлі.

Об'єкт дослідження.

Спадкові чинники та залежні біомаркери стану міокарду при ЕГ та ХСН у жінок постменопаузального віку.

Предмет дослідження.

Поліморфізм гена *BNP* (*SNP rs198389: T381C*); плазмові концентрації МНП та СНП; показники спектру ліпідів у плазмі крові; параметри центральної

та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у жінок в постменопаузі, мешканок Подільського регіону України.

Методи дослідження.

1. Загальноклінічні – для оцінки стану хворих та пацієнтів без серцево-судинної патології.
2. Ретроспективне опитування та вивчення амбулаторних карт пацієнтів та їх родичів 1-го ступеня спорідненості.
3. Біохімічні методи дослідження – визначення показників ліпідного, білкового та вуглеводного обмінів.
4. Молекулярно-генетичні методи – встановлення поліморфних варіантів гена *BNP* (*SNP rs198389: T381C*) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).
5. Імунологічні методи – визначення рівнів МНП та СНП у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).
6. Інструментальні методи – електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ) для визначення структурно-функціональних показників міокарда; вимірювання офісного АТ; велоергометрія.
7. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів з використанням програми Statistica 10.

Наукова новизна дослідження.

Вперше у популяції жінок-мешканок Поділля 40-65 років без ознак серцево-судинної патології та при ЕГ різного ступеня тяжкості досліджено частотний розподіл носійства поліморфних варіантів гена *BNP* і встановлено, що серед осіб групи контролю 31% мають варіант генотипу ТТ, 52% жінок – генотип ТС і 17% є гомозиготами по алелі С – тобто мають генотип СС. Частота носійства гетерота гомозиготних поліморфних варіантів гена *BNP* у групі жінок з ЕГ II ст. становила – 35% для генотипу ТТ, 50% для генотипу ТС, 15% для генотипу СС та у групі жінок з ЕГ та ХСН – 37% для генотипу ТТ, 47% для генотипу ТС та 16% для генотипу СС без статистично значущої відмінності у розподілі частот за

критерієм χ^2 ($p > 0,05$). Отримані результати співзвучні із даними обстеження чоловіків аналогічного віку та клінічного статусу [233].

Визначено, що носії поліморфної алелі С у гомо- та гетерозиготному варіанті в усіх групах зіставлення мали вищі показники плазмових рівнів МНП, аніж гомозиготи ТТ.

Враховуючи вказані особливості, вперше для жінок постменопаузального віку (40-65 років) було розраховано скринінгові порогові рівні МНП для ранньої персоніфікованої діагностики структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при ЕГ та при розвитку ХСН (рівень МНП $\geq 59,415$ пг/мл для ГЛШ у гіпертензивних жінок та МНП $\geq 136,2$ пг/мл для ГЛШ при ХСН) та з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* (для діагностики ГЛШ при ЕГ II стадії рівень МНП $\geq 55,44$ пг/мл застосовувати для гомозигот ТТ та $\geq 61,015$ пг/мл для носіїв алелі С; при діагностиці ГЛШ у жінок з ХСН $\geq 130,135$ пг/мл для гомозигот ТТ та $\geq 139,625$ пг/мл для носіїв алелі С).

Окрім того, для діагностики наявності гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) при ЕГ та ХСН у жінок 40-65 років розраховані статевообумовлені порогові плазмові рівні СНП як альтернативного біомаркери: СНП $\geq 4,09$ пмоль/мл для виявлення пацієток з ГЛШ при ЕГ II ст. та рівень СНП $\geq 5,8$ пмоль/мл для діагностики ГЛШ у жінок з ХСН.

Також вперше у жінок в постменопаузі (віком 40-65 років) проведено паралельне вивчення асоціації поліморфізму гена *BNP*, рівнів МНП та СНП в плазмі крові та пов'язаних з ними структурно-функціональних змін міокарда. Виявлено, що у носіїв поліморфної алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), на відміну від гомозигит ТТ, вищі плазмові рівні МНП статистично значуще корелюють із більш вираженими процесами ремоделювання міокарда за відповідними ЕхоКГ-показниками.

Вперше було встановлено, що у жінок 40-65 років лабораторні показники ліпідного обміну у гомозигот ТТ статистично значуще не відрізняються від таких у носіїв алелі С у всіх групах порівняння. Аналогічні результати були отримані і при аналізі показників у групах чоловічої статі [233].

Результати дослідження було використано в лінійному дискримінантному аналізі по Фішеру для створення унікальної математичної моделі прогнозу розвитку ЕГ та ХСН у вигляді системи класифікаційних рівнянь.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано використання розрахованих статево обумовлених порогових рівнів МНП та СНП у жінок 40-65 років з метою вдосконалення ранньої індивідуалізованої діагностики структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при розвитку ХСН у носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C).

Обґрунтовано впровадження в клінічну практику визначення у жінок постменопаузального віку, хворих на ЕГ, SN-поліморфізму гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), оскільки носійство поліморфної алелі С асоціюється із вищими плазмовими рівнями МНП та більш вираженими показниками ремоделювання міокарда, що має бути враховано при інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження у вказаній когорти осіб при діагностиці ХСН, особливо на доклінічних стадіях.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень НКП «Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення ВОР», Військово-медичного клінічного центру Центрального Регіону (м. Вінниця), КУ «Обласного медичного консультативно-діагностичного центру» Житомирської обласної ради, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру. Дані напрацювання інтегровані в навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету, визначено завдання, обрано об'єкт та предмет дослідження, здійснено аналіз

вітчизняної та закордонної літератури за темою дисертації, проведено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого визначено напрям наукового дослідження, обрано обсяг дослідження. Особисто проведено відбір осіб для дослідження з урахуванням критеріїв виключення, здійснено клінічне обстеження жінок контрольної та основних груп із використанням сучасних загальноклінічних та інструментальних методик. Дисертантом особисто сформовано базу даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані результати, написані всі розділи дисертації, спільно з керівником сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації доповідались на науково-практичних конференціях: міжобласна науково-практична конференція «XII Поліські медичні зустрічі. Сучасні аспекти лікування терапевтичної патології внутрішніх органів» (Житомир, 2018), обласна науково-практична конференція «X Дністрянські терапевтичні читання. Сучасні досягнення терапії внутрішніх хвороб» (Могилів-Подільський, 2018), міжобласна науково-практична конференція «Десяті Дніпровські медичні читання. Особливості лікування коморбідної патології внутрішніх органів» (Черкаси, 2019), обласна науково-практична конференція «XI Дністрянські терапевтичні читання. Сучасні досягнення терапії внутрішніх хвороб» (Могилів-Подільський, 2019); та на засіданнях кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (2017-2022 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукових праці, з яких 1 стаття опублікована в журналі, що входить до наукометричної бази Scopus, решта 3 – у провідних фахових виданнях МОН України. Результати дослідження представлені у 3 тезах доповідей в матеріалах міжнародних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 209 сторінках друкованого тексту (основна частина тексту – 167 сторінок) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики

обстежених осіб та опису основних методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, що включає 250 найменувань (з них латиницею 204), додатків. Робота ілюстрована 31 таблицею та 27 рисунками.

Розділ 1.

Спадкові передумови діагностики ураження міокарду і судин при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності

Сьогодення беззаперечно диктує науковій медичній спільноті нагальну необхідність раціонального вирішення проблеми серцево-судинних захворювань, які, незважаючи на усі сучасні досягнення в діагностиці, лікуванні та профілактиці, мають характер пандемії, значно погіршують якість життя пацієнтів, здебільшого залишають невтішний прогноз для них і продовжують завдавати значних соціальних та матеріальних втрат [51, 120, 217].

Згідно деяких даних, у світі 40% людей, старших 25 років мають підвищений рівень артеріального тиску, у 39% людей визначається підвищений рівень холестерину, а 10% чоловіків та 14% жінок потерпають від ожиріння [91].

Есенціальна гіпертензія є провідною причиною серцево-судинної захворюваності та смертності як на національному, так і на глобальному рівні. На підставі опитування NHANES у 85,7 мільйонів дорослих США у віці ≥ 20 років наявне підвищення АТ, більше половини з яких – жінки. ЕГ називають «найбільш серйозною та занедбаною проблемою здоров'я для жінок як у країнах, що розвиваються, так і в розвиненому світі». Кожна третя смерть жінок у США відноситься до серцево-судинних захворювань [176, 189].

1.1 Особливості перебігу ЕГ та ХСН у жінок.

Есенціальна гіпертензія займає провідне місце в ієрархії хвороб системи кровообігу та вже давно вийшла за межі виключно медичної проблеми, перетворившись на значний суспільний та економічний тягар. Будучи за своєю суттю мультифакторною патологією, вона чітко виокремлює основні фактори ризику свого розвитку: старший вік, обтяжена спадковість (за свідченням багатьох авторів, понад 30-40% хворих на ЕГ мають обтяжений спадковий анамнез), чоловіча стать, куріння, надлишкова маса тіла, атеросклероз, стрес, гіподинамія тощо [130, 191, 192].

Згідно даних "Інформаційно-аналітичного центру медичної статистики" (м. Вінниця) за 2019 рік захворюваність на ЕГ по м. Вінниця склала 9228 (288,2 на 100 тис. населення), по області – 23938 (184,0 на 100 тис. населення). Смертність відповідно: 20 (0,66 на 10 тис. населення) та 104 (0,67 на 10 тис. населення).

Глобальні дослідження стверджують, що приблизна поширеність ЕГ серед дорослих чоловіків та жінок складає 31%, зростаючи з віком у обох статей [223].

Тим не менше, показники ЕГ, як правило, нижчі у жінок в перименопаузі в порівнянні з чоловіками того ж віку. Після менопаузи, яка настає в середньому у 51-річному віці, у жінок спостерігається більш різке зростання частоти ЕГ [78]. Менопауза пов'язана з дворазовим збільшенням ризику гіпертонії серед жінок, з поширеністю 75% (за даними дослідників США). Під час менопаузи спостерігається зниження співвідношення естрадіолу та естрогену/тестостерону, що патогенетично пов'язане з дисфункцією ендотелію, збільшенням ІМТ, розвитком цукрового діабету 2 типу, симпатичною активацією, гіперактивацією реніну та ангіотензину II. Останній знижує біодоступність оксиду азоту і підвищує рівень ендотеліну. Як наслідок, зростає чутливість до натрію та підвищується тонус судин, що в кінцевому результаті призводить до підвищення АТ [2, 98].

Фактично, дані опитування NHANES вказують на те, що 81,2% жінок у віці ≥ 75 років мають ЕГ проти 73,4% чоловіків аналогічного віку. Ця різниця у поширеності залежно від віку та статі може бути частково віднесена до справжніх біологічних відмінностей в епідеміології ЕГ [176].

Поряд із цим чітко прослідковуються і статеві фенотипові особливості у перебігу ЕГ. Так, чоловіки, хворі на ЕГ, частіше, ніж жінки, палять та мають дисліпідемію. На противагу цьому, жінки із ЕГ старші за віком, мають абдомінальне ожиріння та ХХН [59].

Окрім того, більшість жінок в постменопаузі належать до фенотипової групи ЕГ non-dipper, що характеризується нічним падінням АТ менше ніж на 10%. Існують докази, що даний фенотип ЕГ характеризується гіршими

прогнозами та важчим ураженням органів-мішеней саме у жінок, на відміну від чоловіків. Це підкреслює необхідність вивчення статево-специфічних діагностичних критеріїв гіпертонії, що, в свою чергу, може допомогти покращити виявлення, лікування та, зрештою, прогноз ЕГ у жінок [53, 190].

Підвищення АТ після менопаузи також чітко пов'язане з іншими факторами, серед яких чільне місце посідає генетична схильність, при чому численні дослідження свідчать, що генетичні фактори зумовлюють від 30% до 50% міжіндивідуальної варіабельності АТ [20, 42].

Як відомо, регуляція нормального артеріального тиску являє собою багаторівневу систему. АТ є продуктом серцевого викиду та периферичного судинного опору. Відомо, що в основі судинної ланки патогенезу ЕГ лежить порушення рівноваги між факторами, що сприяють вазоспазму і підвищенню АТ, так званими пресорними (симпатоадреналова система, РААС, ЕТ-1, вазопресин, пролактин, адренкортикотропний гормон, тромбоксан А₂, простагландини груп А та F), та факторами, що сприяють вазодилатації, тобто депресорними (система натрійуретичних пептидів (НУП), брадикінін, простацикліни, простагландини груп Е та І) [236].

Стійке підвищення АТ чітко пов'язане із ураженням серця як «органу-мішені» і проявляється порушенням розслаблення та наповнення лівого шлуночку (ЛШ), що відоме під назвою діастолічної дисфункції. Встановлено, що діастолічна дисфункція, спричинена артеріальною гіпертензією (АГ), є однією із ранніх ознак ремоделювання міокарду, що лежить в основі розвитку серцевої недостатності (СН), особливо у осіб жіночої статі [186].

Хронічна серцева недостатність (ХСН), як одне із провідних ускладнень есенціальної гіпертензії, являє собою глобальну соціально-економічну проблему, та за даними світової статистики охоплює близько 26 млн. дорослого населення світу [150], а в Україні перевищує 1 млн. осіб [217].

Захворюваність на ХСН по м. Вінниця за 2019 рік становила 80 (2,17 на 100 тис. населення).

Згідно з даними, опублікованими в Рекомендаціях Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) у розвинених країнах приблизна оцінка поширеності СН становить 1-2% від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років вона зростає до $\geq 10\%$. У чоловіків і жінок віком 55 років ризик виникнення СН упродовж подальшого життя становить 33 і 28% відповідно [218].

ХСН безпосередньо чи опосередковано чинить вплив на показники смертності, захворюваності, обумовлює низьку якість життя та знижену продуктивність, незмінно призводить до підвищення витрат на госпіталізацію і стосується як окремих осіб (хворих та із груп ризику), так і суспільства вцілому [197]. За даними закордонних джерел, витрати, пов'язані з ХСН, становлять 32 млрд. дол. у Сполучених Штатах і 108 млрд. дол. у всьому світі щороку [27, 197]. Це основний діагноз більше 1-го мільйона госпіталізованих в Сполучених Штатах і Європі щорічно, і він може бути причиною 5% загальної госпіталізації дорослих. В більшості розвинених країн стаціонарна допомога пацієнтам з ХСН триває в середньому втричі довше ніж лікування інших пацієнтів [6, 54, 130, 197]. Останнім часом, при лікуванні пацієнтів із коморбідною патологією, все частіше розуміють, що глобальне управління факторами СС ризику – підвищеним артеріальним тиском (АТ), гіперліпідемією, гіперглікемією і вагою – є важливим кроком до зниження ймовірності розвитку ХСН у осіб із груп ризику та покращення прогнозу у тих, хто вже захворів [197].

Цілком зрозуміло, що виявлення функціональних змін міокарда на ранніх етапах розвитку ЕГ і, відповідно, ранній початок лікувально-профілактичних заходів є запорукою успішного ведення хворих із СН, що розвинулась на фоні підвищеного АТ [132].

Без сумніву ЕГ та ХСН слід розглядати не як відокремлені одна від одної нозології, а виключно як патології, що пов'язані не лише етіологічно та патогенетично (активація РААС, інсулінорезистентність, порушення ліпідного

обміну тощо), але й мають цілком визначений шлях розвитку, який визначається впливом статевих та популяційних особливостей.

Саме тому останнім часом на тлі ґрунтовного вивчення та поглибленого дослідження етіологічних, патогенетичних та клінічних особливостей розвитку та прогресування ХСН, все більше уваги приділяється статевим відмінностям її перебігу.

Так, за даними дослідження EPICA СН із збереженою фракцією викиду більш поширена у жінок, аніж у чоловіків і зростає з віком: поширеність 0% у чоловіків та 1% у жінок у віковій групі 25-49 років, зростає до 4-6% у чоловіків та 8-10% у жінок старше 80 років [47].

В основі СН у осіб чоловічої статі найчастіше лежить постінфарктний кардіосклероз, а СН характеризується систолічною дисфункцією [90, 132]. На противагу, в осіб жіночої статі провідним етіологічним чинником розвитку серцевої недостатності є есенціальна гіпертензія [151]. Ці данні були підтверджені і в українській популяції [205].

Прослідковуються статеві відмінності і при аналізі факторів ризику розвитку СН. Так доведено, що наявність ЦД є більш вагомим фактором ризику СН у жінок, ніж у чоловіків (п'ятикратного ризику у жінок проти двократного у чоловіків) [44, 57].

Ожиріння є сильнішим фактором ризику розвитку СНзбФВ, ніж СНзнФВ, і в більш вираженій мірі серед жінок, ніж серед чоловіків. Загалом у світі поширеність ожиріння більша серед жінок, причому ризик розвитку СНзбФВ зростає на 34% за кожне збільшення стандартного відхилення в індексі маси тіла (ІМТ) [25].

Аналогічна тенденція прослідковується і у відношенні ЕГ. У жінок з рівнями АТ >160/90 мм рт. ст. ризик розвитку СН підвищується втричі проти двократного збільшення у чоловіків з ЕГ.

За даними численних авторів кількісне співвідношення жінок до чоловіків, що страждають на СН, становить 2:1, що виносить проблему статевих

особливостей перебігу СН на новий щабель і вимагає подальших досліджень [57, 136].

Актуальною проблемою сучасної кардіології є пошук оптимальних та раціональних методів ранньої діагностики СН.

Саме тому у відповідності із рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2016 р.), у перелік діагностичних критеріїв СН для осіб із скаргами на задишку, набряки, втомлюваність внесено визначення плазмових рівнів МНП (Brain Natriuretic Peptide, мозковий натрійуретичний пептид) та/або NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide, Н-кінцевий попередник мозкового натрійуретичного пептиду), що є природними антагоністами РААС та маркерами ремоделювання міокарду. У випадку концентрації МНП вище 100 пг/мл та/або NT-proBNP вище 300 пг/мл наявність СН вважається підтвердженою, при плазмових рівнях МНП менше 35 пг/мл та/або NT-proBNP менше 125 пг/мл – малоімовірною [132].

Проте дані рекомендації ґрунтуються на дослідженні змішаної когорти пацієнтів і не враховують статеві особливості перебігу СН, що, безумовно, потребує подальших досліджень, які стануть детермінантою оптимізації ранньої діагностики СН.

Окрім рутинної фіксації плазмових рівнів стандартних біомаркерів, для повноцінного трактування результатів їх визначення в сучасній діагностиці СН потрібно враховувати вплив носійства поліморфних варіантів генів, що відповідають за гомеостаз серцево-судинної системи.

Спадково обумовлені особливості у стані систем, що контролюють як експресію, так і деградацію біомаркерів, продовжують вивчатись багатьма світовими та вітчизняними науковцями. Зокрема, Пашковою Ю. П. було встановлено, що успадкування генотипу Т381Т гена *BNP* асоціюється з нижчою концентрацією пептиду в плазмі крові у чоловіків як без ознак СС патології, так і при ЕГ та ХСН, що спонукало авторів до стратифікації порогових рівнів даного біомаркеру з урахуванням генетичного впливу [231].

Відносно жінок таких досліджень на теренах України раніше проведено не було.

1.2 Сучасні біомаркери. Роль МНП та СНП в діагностиці серцево-судинних захворювань.

Протягом останніх десятиліть в геометричній прогресії зросла кількість досліджень щодо ролі відомих і нових біомаркерів в діагностиці серцево-судинних захворювань. Одні вивчали чутливість та специфічність, інші висвітлювали їх ефективність при різних умовах [31, 81, 119, 123, 148, 181].

Національна академія клінічної біохімії (National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) у практичних настановах від 2008 (Laboratory Medicine Guidelines on the Clinical Utilization and Analytical Issues for Cardiac Biomarker Testing in Heart Failure) року визначила перелік циркулюючих біомаркерів, що можуть використовуватись у клінічній практиці з діагностичною та прогностичною метою у пацієнтів з СН [10].

Одним із них є галектин-3, вивчення ролі якого знайшло відображення у роботі de Voer et al [32].

Іншим кандидатом на роль універсального біомаркера став стимулюючий фактор росту 2 (ST2). Перші докази того, що рівні ST2 можуть мати цінність для пацієнтів з СН, було представлено у праці Shah K. et al. після обстеження 200 пацієнтів афроамериканського походження. ST2 виявився кращим предиктором смертності, аніж NT-proBNP [156].

Були ідентифіковані й інші біомаркери як потенційні кандидати для включення в діагностичний максимум при СН: тканинний інгібітор металопротеїназ (TIMP), амінотермінальний пропептид проколагену типу III, гомоцистеїн, резистин, пентраксин-3, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6 та інтерлейкін-10 тощо [22, 29, 211, 219].

В той час, як NT-proBNP є визнаним для означення стресу міоцитів, існують й інші маркери серцевого навантаження, що, ймовірно, мають значення при СН. Таким фактором є гормон адреномодулін, що здатний знижувати системний судинний опір, володіє сечогінною та натрійуретичною дією. Рівні

цього гормону підвищені у пацієнтів з СН в порівнянні з контрольною групою здорових [107].

Інтерстиційний фіброз є провідною особливістю СН із збереженою ФВ, але жорсткість міоцитів за даними наукових джерел відіграє ще більш важливу роль. Це відображається на рівнях маркерів ремоделювання позаклітинного матриксу, таких як: матриксні металопротеїнази 2 і 9, карбоксикінцевий телопептид колагену типу I та ін [89].

Продовжується активне вивчення й інших біомаркерів з метою встановлення їх зв'язку з СН. Ці маркери включають фактор диференціювання росту-15 (GDF-15), цистатин С, раковий антиген-125 та фактор фон Віллебранда [80].

Підсумовуючи, варто згадати дослідження «Bio-SHiFT» («Послідовне визначення біомаркерів та нові ехокардіографічні методи у пацієнтів з ХСН, що призводить до індивідуального прогнозування наслідків»), що являє собою проспективне когортне дослідження стабільних пацієнтів з ХСН, проведене в Erasmus MC, Rotterdam, and Northwest Clinics, Alkmaar, the Netherlands. Автори вивчали прогностичну цінність тимчасових паттернів 14 кандидатів – біомаркерів ремоделювання серця у осіб з СН. В роботі визначались: ST2, Gal-3 (галектин-3), Gal-4 (галектин-4), GDF-15, матриксна металопротеїназа (ММР)-2, -3 и -9, тканинний інгібітор металопротеїнази (TIMP)-4, перлекан, амінопептидаза-N (AP-N), каспаза-3, катепсин D (CTSD), катепсин Z, цистатин-В (CSTB) и NT-proBNP [14, 178].

За результатами дослідження було зроблено висновки, що тимчасові паттерни ремоделювання кандидатів-біомаркерів прогнозують несприятливі клінічні наслідки при СН та відкривають широкі горизонти для подальших досліджень з метою оптимізації та індивідуалізації діагностики даної патології та її ускладнень.

Незважаючи на велику кількість досліджених та нових біомаркерів, що можуть використовуватись у клінічній практиці для діагностики серцево-судинних захворювань, саме система НУП (а саме МНП та NT-proBNP) входить

до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016 р.) як універсальний біомаркер для диференційної діагностики задишки кардіального та некардіального генезу [132, 200].

Шлях НУП в клінічну практику розпочався в середині ХХ століття, коли в 1956 році Бруно Киш виявив в міоцитах передсердь незвичайні органели – «секреторні гранули», що містили речовину, подібну до катехоламінів [50].

У 1981 році канадські вчені на чолі з Адольфо де Болдом в експерименті виявили, що екстракт тканини передсердь при внутрішньовенному введенні викликає потужний натрійуретичний та діуретичний ефекти, згущення крові [33, 34].

В 1984 році Kangawa et al. описано структуру пептиду, що містився в гранулах і викликав такі наслідки. Субстанцію названо передсердним натрійуретичним пептидом (ANP) [85]. В 1988 році з мозку морських свинок виділено подібну речовину – мозковий натрійуретичний пептид (МНП), а згодом виявлено, що він синтезується і секретується міокардом шлуночків [118, 168]. В 1990 році виділено третій пептид (також із мозку свиней) – натрійуретичний пептид С-типу [169].

Отрута змії *Dendroaspis angusticeps* містить DNP – дендроасписний натрійуретичний пептид; численні джерела доводять його наявність і в організмі людини.

Із міокарда шлуночків вугра та форелі виділений ще один представник сімейства – вентрикулярний, шлуночковий НП (VNP) [152, 172], що структурно близький до людських НУП, але володіє вигідною фармакологічною особливістю – стійкістю до протеолітичних ферментів організму людини [7] і вже став прототипом для синтезу ліків – дизайнерських НУП [93].

Система НУП являє собою сімейство гормонів з плейотропними ефектами і включає передсердний НП (ANP), НП М-типу (BNP, мозковий), НП С-типу (CNP), НП дендроаспису (DNP) та уродилатин з трьома рецепторами: НПР-А (гуанілатциклаза-А, NPR-A), НПР-М (гуанілатциклаза-В, NPR-B) та НПР-С (клиренс-рецептор, NPR-C) [124, 144] (Рис. 1.1).

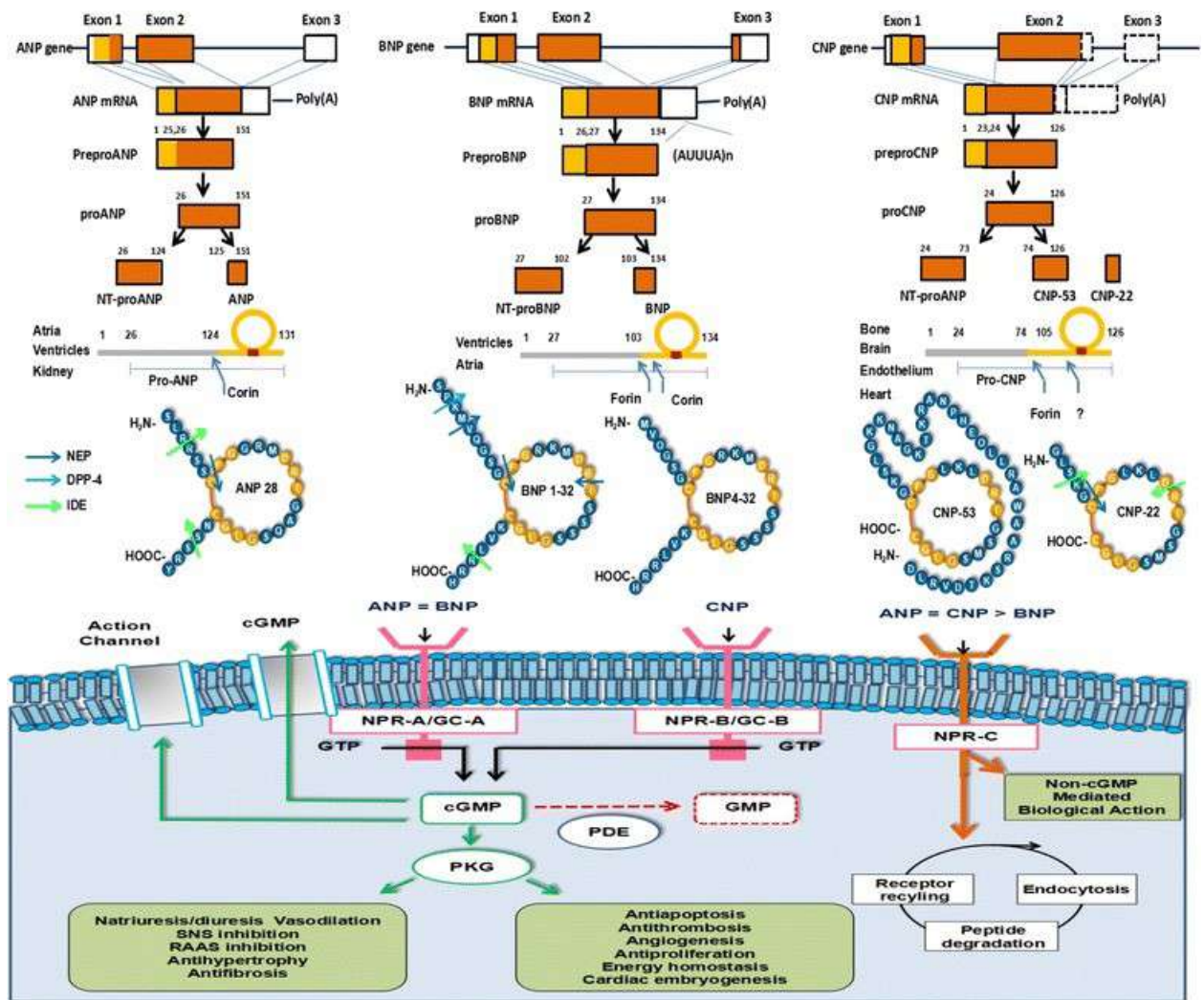


Рис.1.1 Синтез, метаболізм та функція натрійуретичних пептидів (адаптовано з Fu, S.; Ping, P.; Wang, F.; Luo, L., 2018)

Ці пептиди відрізняються генетично, але пов'язані структурно та функціонально, мають 17-амінокислотну циклічну структуру, укріплену дисульфідним зв'язком та забезпечують певні ланки регуляції серцево-судинного гомеостазу [194].

НУП синтезуються і секретуються кардіоміоцитами, фібробластами, ендотеліоцитами, імунними клітинами (нейтрофілами, Т-клітинами, макрофагами) та незрілими клітинами, такими, як ембріональні стовбурові клітини, клітини-сателіти м'язів та клітини попередники серця [143]. Вони забезпечують натрійурез, діурез, вазодилатацію, володіють антипроліферативною, антигіпертрофічною, антифібротичною діями та чинять

кардіометаболічний захист (шляхом протидії РААС та симпатичній нервовій системі) [75, 76, 183, 204].

У людини АНП та МНП кодуються генами-попередниками NPRA та NPRB у хромосомі 1, а СНП кодується NPRC в хромосомі 2 [65].

Експресія НУП відбувається шляхом взаємодії із відповідними рецепторами. АНП та МНП вибірково зв'язуються з NPRA, в той час як СНП зв'язується з NPRB. NPRC не володіє гуанілатциклазною активністю і в основному є рецептором деградації НУП [126, 149].

Існують дані, що окрім NPRC, НУП інактивуються також нейтральною ендопептидазою (NEP), дипептидилпептидазою (DPP-4) та ферментом, що руйнує інсулін (IDE) [40, 65].

Рецептори НУП присутні в нирках, наднирниках, легенях, клубовій кишці, аорті, жировій тканині, мозку, серці, хондроцитах, фібробластах, тромбоцитах тощо [65, 104, 117].

Активність NPR в органах-мішенях може бути визначальною для локальної біодоступності та регуляції ефектів НУП. Відповідно, неефективність НУП може бути викликана активацією NPRC або пригніченням NPRA. На ранніх стадіях СН НУП забезпечують компенсаторні механізми протидії РААС та симпатичній нервовій системі [126]. В той час як при прогресуванні СН ефекти НУП слабшають, незважаючи на наявні високі плазмові рівні. Це можна пояснити підвищеною деградацією НУП, низькою біоактивністю синтезованих НУП, посиленою секрецією неактивних форм НУП, зниженою активністю NPRA внаслідок дефосфорилування та деградації рецептора [24, 52, 55].

Таким чином, СН фактично може являти собою дефіцитний стан біологічно активних НУП [104, 183, 184].

Кожен представник системи НУП тією чи іншою мірою досліджувався з позиції його здатності задовольнити усі вимоги, що висуваються до універсального біомаркера. Численні дослідження виявили відмінності в їх

активності, стійкості, чутливості, що безумовно колихнуло маятник вибору в бік оптимального [99].

Якщо на плазмові рівні АНП впливає тиск у передсердях, то концентрація МНП змінюється при розтягненні шлуночків у відповідь на системний тиск та/або перевантаження об'ємом, що ймовірно більшою мірою сигналізує про ремоделюючі зміни в структурі міокарду. До того ж короткий період напіврозпаду АНП (зумовлений його більш високою спорідненістю до NPRC) обмежив можливість його використання в повсякденній практиці, тоді як стабільність МНП зробила його бажаним біомаркером в діагностиці і прогнозі СН [174, 180, 198, 201].

Окрім того, доведено, що у пацієнтів з СН МНП має більш виражені підвищені рівні в порівнянні з АНП [103].

Більш тривалий час пів життя в плазмі МНП та NT-proBNP (22 хв. та 70 хв. відповідно) в порівнянні з АНП (2 хв.) робить ці два НУП пріоритетними для діагностики СН, та, можливо, й для терапії. Наразі, незважаючи на більш тривалий період напіврозпаду, NT-proBNP не зміг стати беззаперечним універсальним діагностичним маркером у зв'язку із підвищеною кількістю розщеплених фрагментів, що обмежують його виявлення [155, 174, 197].

Біологічно активною формою людського МНП є МНП-32 [29]. Ген, що кодує МНП, складається з 3 екзонів [103] і його експресія на відміну від АНП є більш динамічною; мРНК МНП транслюється в pre-proBNP зі 134 амінокислот [35]. Після відщеплення 26-амінокислотного сигнального пептиду, продукується 108-амінокислотний proBNP [24, 103], який, розщеплюючись фурином або корином, перетворюється на активний МНП-32 і неактивний 76-амінокислотний NT-proBNP. МНП-32 в основному знаходиться в передсердях, а МНП-08 – у міокарді шлуночків [202].

Кілька досліджень виявили більш високі концентрації МНП на рівні передньої міжшлуночкової вени та вінцевого синуса, що підтверджує той факт, що МНП секретується в основному міокардом шлуночків [15, 35].

Доведено, що МНП володіє вазодилатуючою дією, стимулюючи натрійурез та діурез, попереджає фіброз та некроз міокарда [106, 117, 153, 183].

Являючись природним антагоністом РААС та чітким біомаркером ураження міоцитів серця та судин, МНП впевнено лідирує серед методів ранньої діагностики гіпертрофії міокарду та діастолічної дисфункції при ЕГ та ХСН, навіть у осіб з мінімальними клінічними проявами, формуючи таким чином вибірку пацієнтів, що потребують подальшого поглибленого обстеження за допомогою УЗД та інших візуалізуючих методів [114].

Європейське товариство кардіологів вважає, що рівень МНП >35 пг/мл свідчить про хронічну серцеву недостатність, тоді як рівень >100 пг/мл свідчить про наявність гострого стану [35, 132].

Більш того, науковці погоджуються з тим, що у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю спостерігаються підвищені рівні МНП незалежно від ФВ ЛШ [8, 68, 84, 102, 139, 145, 203].

Існують і статеві відмінності в оцінці рівнів МНП при гострих станах. Так, було показано, що при концентрації МНП >500 пг/мл жінки мали більш високу смертність у порівнянні з чоловіками (68% проти 46%, $p=0,015$), що робить МНП актуальним предиктором смерті у жінок [26].

Michelle K. York та співавтори опублікували результати оригінального дослідження, що проводилось в Медичному Центрі Університету Вандербільта. В ході дослідження було встановлено, що рівні МНП у пацієнтів без СН були нижчими (в середньому 89 пг/мл, міжквартильний діапазон 34-238 пг/мл), ніж у осіб, хворих на СН (в середньому 388 пг/мл, міжквартильний діапазон 150-940 пг/мл). Окрім того, рівень МНП, близький до 400 пг/мл був пов'язаний із 3-річним ризиком смерті у 21% пацієнтів з СН (довірчий інтервал 95%: від 20% до 23%) та 19% у осіб без СН (довірчий інтервал 95%: від 17% до 20%) [200].

Вітчизняними науковцями проведено низку досліджень, у фокусі яких було визначення діагностичного значення плазмових рівнів НУП при різних фенотипах хвороб [234]. Так, Пашковою Ю. П. та співавторами встановлено, що концентрація МНП у чоловіків 40-60 років, хворих на ЕГ II стадії становить

77,40±2,85 пг/мл і є статистично значуще вищою, ніж у представників контрольної групи – 21,74±0,50 пг/мл та нижчою, аніж у осіб, хворих на ЕГ III стадії – 185,88±5,69 пг/мл ($p < 0,001$) [233, 127].

За результатами інших досліджень визначено, що плазмові рівні МНП у практично здорових чоловіків статистично значуще не відрізнялись від таких у практично здорових жінок постменопаузного віку ($p > 0,05$). У чоловіків середнього віку, хворих на ЕГ II стадії та ЕГ III стадії з наявною ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA рівні плазмової концентрації МНП (72,36±8,75 пг/мл та 213,08±14,75 пг/мл, відповідно) є статистично значуще нижчими, ніж у жінок того ж віку з ЕГ II стадії (МНП – 154,98±11,5 пг/мл) та ЕГ, що ускладнена ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA (МНП – 250,41±12,44 пг/мл) [221]. У роботі О. Л. Старжинської та співавторів [237, 239] 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, що перекликається із даними багатьох епідеміологічних досліджень закордонних колег [48, 140, 141, 157].

О. О. Сакович та співавтори визначили, що у жінок постменопаузного віку з ЕГ різних стадій та ожирінням плазмова концентрація МНП є статистично значуще нижча, ніж у жінок без ожиріння. Було розраховано 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 ІІА стадії II-III ФК за NYHA у жінок постменопаузного віку із ЕГ та супутнім ожирінням [238].

Оскільки в осіб з ожирінням плазмові рівні МНП менші за загальноприйняті норми для діагностики СН, у цій когорті пацієнтів діагностика СН має базуватись на нижчих порогових рівнях [11, 18, 25, 30, 100, 137, 162, 212].

Christenson R та співавтори при визначенні МНП у пацієнтів з ожирінням, у 20% обстежених отримали хибно-позитивні результати при орієнтації на

пороговий рівень у 100 пг/мл. Таким чином автори рекомендують для виключення ХСН у пацієнтів з важким ожирінням ($IMT \geq 35$) точку відсічення встановити на рівні ≤ 54 пг/мл. Також вважається, що більш висока точка відсічення МНП ≥ 170 пг/мл у худих пацієнтів підвищує специфічність [23].

Окрім ожиріння в численних світових наукових джерелах доведено роль й інших впливаючих факторів: анемія, сепсис, миготлива аритмія, цукровий діабет, ниркова недостатність, цироз печінки, важкі опіки, хіміотерапія, прийом медикаментів (діуретики, інгібітори АПФ, β -блокатори), що значно обмежують точність та звужують «коридор застосування» МНП в діагностиці СН і повинні бути враховані при трактуванні результатів визначення його плазмових рівнів [16,58,61,62,63,64,164,167,215].

За даними світових авторів у хворих з цукровим діабетом, інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом плазмові рівні НУП були значно нижчими, ніж в контрольних групах, що, ймовірно, вказує на підвищений ризик розвитку СН [11,16,58,92].

Отже МНП є відносно зручним біомаркером, що заслужено посів провідне місце в переліку діагностичних методів у пацієнтів з ЕГ та ХСН, слугує показником стану серцево-судинної системи, сигналізує про зміну функції та структури кардіоміоцитів та стінки судин, але при оцінці плазмових концентрацій обов'язково вимагає урахування впливу додаткових факторів (генетика, стать, вік, коморбідність) [160, 66].

Натрійуретичний пептид С-типу – третій представник сімейства НУП, менш досліджений та вивчений, аніж МНП та АНП, але, не зважаючи на це, достатньо перспективний, щоб зайняти гідну нішу в діагностиці серцево-судинних захворювань [110].

Ген *CNP* також містить 3 екзони [103]. Після відділення від 126-амінокислотного pre-proСНП 23-амінокислотної сигнальної послідовності, залишається 103-амінокислотний pro-СНП, що, після низки перетворень, трансформується в СНП-53 (міститься в міокарді, ендотелії та мозку) та СНП-22 (переважає в плазмі та спинномозковій рідині) [104, 183, 202].

Протягом кількох останніх десятиліть все частіше у світовій науковій літературі піднімається питання значення ендотеліальної дисфункції (ЕД) у розвитку та прогресуванні серцево-судинної патології, такої як ЕГ, ХСН, ІХС тощо. Численні автори вказують на значну і цілком самостійну роль ЕД у патогенезі ЕГ. Одними із основних біологічно активних речовин, що регулюють функціональний стан ендотелію та судинної стінки є ендотеліни (ЕТ) та зокрема ЕТ-1, що за силою та тривалістю вазоконстрикції переважає ангіотензин-ІІ і активно набуває властивостей біомаркера для відображення функціональних та структурних змін серцево-судинної системи [230].

На противагу ЕТ-1, СНП володіє вазодилатуючими ефектами та активно секретується ендотеліальними клітинами у відповідь на ураження судин [174, 194].

За численними науковими даними, С-пептид володіє антифібротичними властивостями, перешкоджає патологічному ремоделюванню серця, пригнічує індуковану ЕТ-1 гіпертрофію кардіоміоцитів та зупиняє проліферацію та гіпертрофію гладком'язових клітин, виступаючи природним та потужним антагоністом рушійних сил ЕД [112, 146, 147].

НУП С-типу виділяється у відповідь на появу прозапальних цитокінів, ймовірно, при активації взаємодії між макрофагальними цитокінами та ендотелієм судин. Цей зв'язок може вказувати на потенційну роль СНП у старінні серцево-судинної системи, що також характеризується прозапальними змінами при ремоделюванні артерій та міокарда [87].

Ще в 2010 році S. Jeson Sangaralingham та співавтори провели дослідження *in vitro*, яке виявило зв'язок між циркулюючим СНП та фіброзом міокарда під час природного старіння з використанням моделі старіння на щурах Фішера. Автори вказують, що циркулюючий СНП поступово знижується з віком. Окрім того, існує потужний зворотній зв'язок між зниженням плазмового СНП та збільшенням фіброзу ЛШ [146].

Подальші дослідження виявили наступні закономірності: результати обстеження випадкової вибірки із 1841 мешканця штату Олмстед, Міннесота,

віком 63 ± 11 років, вказують, що СНП циркулює в плазмі в різних концентраціях – від 2 до 265 пг/мл, при цьому медіана (Q1, Q3) складала 13,2 (10,2, 16,8) пг/мл; не залежить від статі та слабо пов'язаний з віком (на відміну від МНП, рівні якого підвищуються з віком та вищі у осіб жіночої статі); найвищий квартиль СНП ідентифікував фенотип високого серцево-судинного ризику (переважно високий ризик інфаркту міокарда, але не СН, цереброваскулярних подій та смерті) [147].

У двох ключових роботах Del Ry et al. повідомлялось, що у осіб із СН плазмові концентрації СНП вищі, ніж в групах контролю [37, 38].

Таке спостереження відповідає результатам Palmer et al. за наявності у пацієнтів ішемії міокарда [125].

Проте, Gulberg et al. повідомляли про зниження СНП в плазмі у дорослих з цирозом печінки та нормальною функцією нирок при відсутності кореляції з віком [60].

Багато науковців продовжують активно вивчати роль СНП як біомаркеру ремоделюючих процесів, що відбуваються в організмі людей, хворих на ЕГ. Зокрема, Вільчинським Г. В. та співавторами встановлено, що у жінок постменопаузального віку, хворих на неускладнену та ускладнену ЕГ, плазмові рівні СНП статистично значуще вищі в порівнянні з групою контролю [216]. При чому у пацієток, що перенесли ІМ та ГПМК, ці показники були найвищими у групах спостереження. Подібні результати були отримані й іншими авторами при обстеженні осіб чоловічої статі (Степанець С. О. та співавт.) [240].

1.3 Успадкування поліморфних варіантів гену *BNP* та особливості перебігу, прогресування та розвитку ускладнень при серцево-судинній патології.

Широке розповсюдження ЕГ при відсутності видимих для цього причин наводить на думку про певний фаталізм та невідворотність розвитку ЕГ, про її природну зумовленість, що є нібито самою сутністю людини. Якщо згадати латину, то цілком зрозуміло, чому гіпертензія визначається як есенціальна

(essential – сутність, лат.). А нашою первинною, вихідною сутністю є геном. Як відомо, фенотип людини формується на основі генотипу під впливом факторів навколишнього середовища, і, змінюючи умови цього середовища (спосіб життя, харчові звички, рід занять, соціальну активність, шкідливі звички), можна або сприяти, або перешкоджати появі властивостей/ознак, що кодуються генотипом. Але все ж таки повнота прояву ознаки безумовно залежить від сили генетичного впливу [226, 227].

За рівень АТ відповідають симпатична нервова система, гуморальні фактори та механізми локальної авторегуляції [67]. Така складна та багаторівнева система контролю АТ передбачає наявність масивного генетичного підґрунтя, бази, що забезпечує її функціонування, а твердження науковців про те, що в регуляції АТ беруть участь практично всі гени, ймовірно, є вірним [19, 77].

Проте, беззаперечним є той факт, що вплив різних генів не є рівноцінним. Вплив деяких генів на рівень АТ настільки незначний, що його неможливо або недоцільно виявляти. Мутації ж інших викликають різко виражені зміни рівнів АТ і слугують основою для моногенних патологій, хоча їх частка в структурі усіх випадків ЕГ не перевищує долі відсотка [86, 187].

Хоча вказані мутації не є безпосередніми ланками патогенезу есенціальної гіпертензії, вони заслуговують на увагу, так як маркують гени, що мають поліморфні алелі і в поєднанні з алелями інших генів беруть участь у полігенній структурі розвитку ЕГ та її наслідків [86, 187].

Що ж до визначення генетичної бази власне есенціальної гіпертензії, то впродовж багатьох років здійснюються повномасштабні дослідження за допомогою так званого повногеномного пошуку асоціацій маркованих локусів генома з АТ (англ. genome-wide association studies, GWA study, GWAS) [177], тобто пошук зв'язків між однонуклеотидними поліморфізмами (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP) та хворобами людини [19] (Рис. 1.2).

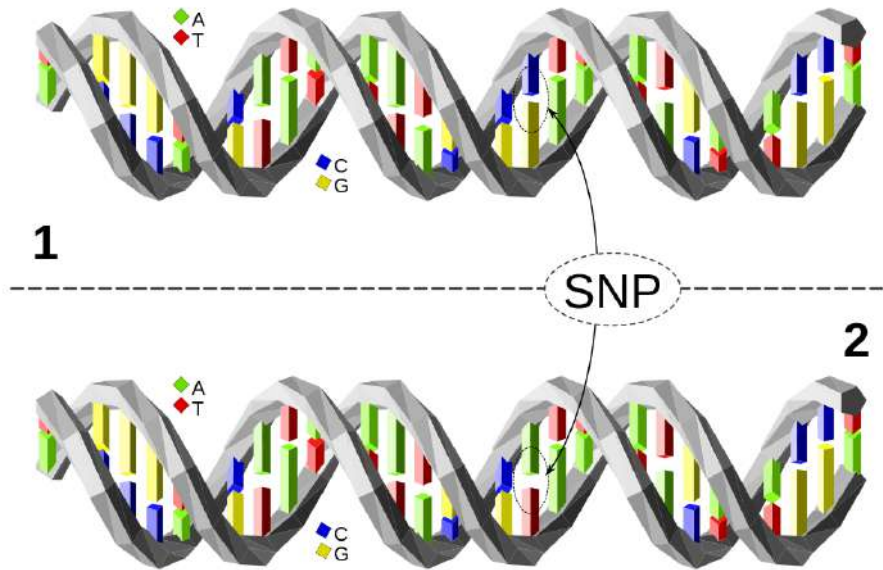


Рис. 1.2 Однонуклеотидний поліморфізм (англ. single-nucleotide polymorphism, SNP)

Саме такий підхід світова наукова спільнота вважає оптимальним для вивчення генетики ЕГ [20].

У 2011 р. Міжнародним Консорціумом [77] було проведено дослідження, в якому прийняло участь більше 200 тис. європейців, що були генотиповані 2,5 млн. однонуклеотидних поліморфних маркерів (SNP). В результаті було виявлено 29 SNP, що статистично значуще впливають на АТ (систоличний і діастолічний, окремо та разом). При чому 16 SNP-асоціацій було виявлено вперше [20, 42, 86, 95, 170].

Через кілька років інформацію було уточнено. Було проведено ще одне дослідження на європейцях, що включало понад 140 тис. осіб і мало на меті повногеномний пошук асоціацій по відношенню до фізіологічних та біохімічних шляхів регуляції АТ. Виявлено 107 локусів: 24 – асоційовані із систолічним АТ, 41 – із діастолічним, 42 – із пульсовим АТ. Показано, що гени вказаних локусів експресуються в гладком'язових клітинах стінки судин, фібробластах аорти та ендотелії, впливаючи таким чином на регуляцію рівнів АТ [187].

Саме тому у фокусі численних наукових досліджень протягом багатьох років залишається система натрійуретичних пептидів, як один із гуморальних факторів, що бере участь в патогенезі ЕГ у ролі природного антагоністу РААС, є маркером її прогресування та розвитку ускладнень, таких як ХСН. Найбільшу зацікавленість складають популяційні та статеві особливості її успадкування та експресії [96, 105, 111].

Сімейство натрійуретичних пептидів (NP), що об'єднує ANP (передсердний або атріальний натрійуретичний пептид), BNP (мозковий натрійуретичний пептид), CNP (натрійуретичний пептид С-типу), рецептори NP (NPRA, NPRB, NPRC) та споріднені протеази конвертази (фурин, корин і PCSK6), складає систему NP і являє собою відповідні захисні механізми в системі розвитку ЕГ та пов'язаних із нею станів, таких як атеросклероз, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), інфаркт міокарда, СН та ураження нирок [144]. Це система циркулюючих в крові серцевих гормонів, що відіграють пряму модулюючу роль в гомеостазі АТ, забезпечуючи натрійурез, діурез та вазодилатацію [12, 41, 55]. Окрім того, функціональні властивості цих гормонів включають антигіпертрофічні, антипроліферативні та протизапальні ефекти, які можуть значно вплинути на процеси ремоделювання серцево-судинної системи, що ми і спостерігаємо при ЕГ та ХСН [9, 21, 73, 83, 184].

Наразі, науковцями було проведено дослідження багатьох однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) *BNP* при різних захворюваннях. Зокрема, заслуговує на увагу визначення впливу *NPPB* rs198389 однонуклеотидного поліморфізму (SNP) *BNP* на розвиток цукрового діабету 2 типу у мешканців Алжиру (Meroufel DN, 2015) [109]. Автори відмічають відсутність зв'язку між ЦД2 та SNP *NPPB* rs198389 (достовірність [95% довірчий інтервал] =0.73 [0.51-1.04], $p=0.08$), що підтверджує дані їх європейських колег [129]. Проте, алель С була пов'язана з більш низьким рівнем інсуліну в плазмі крові натще ($p=0,05$) та більш низькою гомеостатичною моделлю оцінки індексу інсулінорезистентності ($p=0,05$) у осіб без діабету [109].

Протягом 2014-2017 рр. на китайській популяції було проведено дослідження, метою якого було встановити взаємозв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом (SNPs) мозкового натрійуретичного пептиду та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), а також ХОЗЛ з легеневою гіпертензією (ЛГ). Логістичний регресійний аналіз показав, що алель локусу G rs198389, алель локусу A rs6668352 та алель локусу rs198388 були факторами високого ризику розвитку ХОЗЛ та ХОЗЛ з ЛГ ($p < 0,001$) [82].

Інші дослідницькі групи вивчали SNP *BNP* у розрізі його впливу на розвиток та прогресування ЕГ. Незважаючи на те, що, згідно останніх даних головна роль в регуляції артеріального тиску та розвитку ЕГ відводиться АНП, а не МНП [72,76,182], не можна повністю виключати *BNP* із когорти «гіпертонічних» генів. Один SNP, функціональний варіант rs198389 в промоторній ділянці *NPPB*, пов'язаний з рівнями NT-proBNP в кількох популяціях [5]. У масштабному двохрасовому когортному дослідженні було виявлено, що варіант промотора *NPPB* rs198389 тісно пов'язаний із значними відмінностями в рівнях NT-proBNP. Пацієнти з генотипами AG та GG мали прогресивно більш високі рівні NT-proBNP в порівнянні з пацієнтами з генотипом AA. Пацієнти з генотипом GG мали знижені рівні систолічного та діастолічного тиску, на 15% рідше приймали антигіпертензивні препарати і на 19% рідше мали підтверджений діагноз ЕГ [154].

Проте найбільш поширеним і клінічно значимим є поліморфізм гена *BNP* T381C – заміна тиміну на цитозин в положенні 381.

Rafał Poręba та співавтори у 2009 р. опублікували результати обстеження групи пацієнтів з Польщі. В результаті даного дослідження було встановлено зв'язок між вираженістю реноваскулярного стенозу у пацієнтів із вторинною атеросклеротичною реноваскулярною гіпертензією та носійством поліморфних варіантів SNP rs198389 (T-381 C) промотора гена *BNP*. Особи, гомозиготні по алелю C в положенні 381 промотора гена-попередника *BNP*, більш схильні до розвитку атеросклеротичних уражень ниркових артерій [133].

Досить неоднозначні дані отримали дослідники в США, де було обстежено випадкову вибірку ($n=1970$) мешканців округу Олмстед, штат Мінесота, 45 років та старше. Метою роботи була оцінка впливу в загальній дорослій популяції США функціонального однонуклеотидного поліморфізму rs198389 в промоторній ділянці гена *BNP* на результати трьох загальноклінічних аналізів МНП, клінічний фенотип, поширеність захворювання, загальні показники виживання та характеристику діагностичного тесту МНП як біомаркеру. Медіана спостереження складала 9 років. Згідно з результатами дослідження частота генотипу відповідала рівновазі Харді-Вайнберга: генотип ТТ – 32,7%, генотип ТС – 49,9%, генотип СС – 17,4%, що схоже на дані авторів Франції, Англії та Детройта, але значно відрізнялось від даних з Японії [108, 199]. Виявлено, що алель С пов'язана з більш високою імунореактивністю циркулюючих форм МНП. Незважаючи на збільшення рівнів цього гормону, ніяких відмінностей в поширеності серцево-судинних захворювань або загального виживання не спостерігалось. Отже, автори вважають, що rs198389 спотворює зв'язок між клінічним визначенням рівнів МНП і серцево-судинними захворюваннями та прогнозом. Тому, в доповнення до віку та статі, генотип являється важливою детермінантою рівнів МНП та NT-proBNP в плазмі в загальній популяції і пояснює деякі коливання концентрації МНП [28].

Враховуючи, що підвищення МНП при СН вважається як компенсаторним механізмом, так і маркером важкості захворювання, підвищення МНП при експресії rs198389 теоретично може покращити поточні клінічні результати, хоча й асоціюється з більш песимістичним віддаленим прогнозом [28].

Беручи до уваги той факт, що використання МНП в якості діагностичного біомаркеру набуло широкого розповсюдження, отримані результати мають потенційне значення для «індивідуальної» медицини.

Березикова К. М. та співавтори (2013р.) вивчали вплив поліморфних варіантів гена *BNP* (поліморфний локус T381C) на рівень вказаного гормону в крові та ризик розвитку СН у пацієнтів з ІХС. Дослідження проводилось на змішаній когорті і встановило, що у здорових осіб з генотипом СС рівень NT-

proBNP у плазмі крові був статистично значуще вищим, ніж у носіїв генотипу TT. Носії генотипу TT складають групу з високим ризиком та несприятливим перебігом СН на тлі ІХС, в той час як алель С володіє протективними властивостями по відношенню до розвитку та прогресування СН [208, 209].

В Україні було проведено оригінальне дослідження (Пашкова Ю. П. та співавт., 2016), в основі якого лежало визначення ролі поліморфізму гена *BNP* у зміні плазмових концентрацій МНП та СНП у мешканців Подільського регіону чоловічої статі хворих на ЕГ (неускладнену та ускладнену СН). За результатами дослідження встановлено, що серед чоловіків 40-60 років, як без серцево-судинної патології, так і хворих на ЕГ (неускладнену та ускладнену СН), статистично значуще переважає носійство алелі С (гетерозиготи ТС та гомозиготи СС) над генотипом TT ($p < 0,001$). Розвиток ХСН асоційований з носійством генотипу TT та алелі Т. Окрім того, гомозиготи TT гена *BNP* як контрольної групи, так і основної (хворі на ЕГ) мають нижчу концентрацію МНП в плазмі крові аніж узагальнені рівні [231, 233]. Тобто, є ситуації в яких МНП (а, можливо, і СНП) можуть втрачати свої універсальні біомаркерні властивості, що наголошує на необхідності врахування комплексного впливу гендерних, популяційних та спадкових особливостей на трактування результатів визначення концентрацій вказаних пептидів при діагностиці СС патології. У цьому ж дослідженні було встановлено, що у носіїв генотипу TT чоловічої статі, на відміну від носіїв алелі С, структурно-функціональні показники міокарда вказують на різний ступінь розвитку процесів ремоделювання серця з тенденцією до погіршення показників у осіб з ЕГ III ст., ускладненою ХСН, що робить успадкування поліморфних варіантів гена *BNP* вагомим предиктором прогресування ЕГ та розвитку її ускладнень.

З приводу особливостей успадкування поліморфних варіантів гена *BNP* та можливого впливу цього успадкування на структурно-функціональні зміни стану серцево-судинної системи та експресію відповідних біологічно активних пептидів при ЕГ та ХСН у жінок в українській популяції данні відсутні, що потребує подальшого дослідження.

Безумовно, НУП являються потужними діагностичними та прогностичним маркерами у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Проте, існує беззаперечна потреба в подальших дослідженнях, які б оцінювали саме порогові концентрації пептидів, враховуючи усі впливаючі фактори. Наріжним каменем діагностики СН в майбутньому має стати діагностика, заснована на індивідуальному фенотипі, а не на підході «один розмір для всіх», що панує в сучасній медицині.

Окрім дослідження кореляційних зв'язків між плазмовими рівнями біомаркерів та різними фенотипами захворювань, вектор наукових пошуків повинен бути направлений на визначення впливу певних спадкових факторів, зокрема, носійства поліморфних варіантів генів, що відповідають за функціонування ССС, на коливання плазмових рівнів даних біологічно-активних речовин.

Напрацьовані дані в українській популяції та за кордоном, зазвичай, розкривали сутність проблеми стосовно змішаних когорт або виключно чоловічих. Що стосується впливу носійства поліморфних алелей гену *BNP* на плазмові рівні вищевказаних біомаркерів у осіб жіночої статі, то подібні дослідження до цього часу проведені не були.

Розділ 2.

Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження.

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Дизайн дослідження склали 180 осіб жіночої статі 40-65 років, що мешкають в Подільському регіоні України протягом трьох послідовних поколінь. Обов'язковою умовою включення в дослідження була анамнестична вказівка на період менопаузи (відсутність місячних протягом 12 місяців і більше), що в подальшому було підтверджено лабораторно визначенням плазмової концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Всіх обстежених було об'єднано у 3 репрезентативних по віку групи згідно встановленого діагнозу. Контрольну групу склали 67 жінок, що не мали ознак серцево-судинної патології. До першої основної групи увійшло 62 особи із встановленим діагнозом ЕГ II стадії, до другої основної групи було віднесено 51 жінку із підтвердженою ЕГ III стадії, що ускладнилась ХСН ІІА стадії із функціональним класом (ФК) не вище II-III за NYHA.

Дані, отримані в результаті обстеження зазначених жінок було порівняно із результатами обстеження груп чоловіків, аналогічного віку та клінічного статусу, які було відібрано та досліджено у співпраці з групою виконавців планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що беруть участь в формуванні фенотипу хвороби» (№ держреєстрації 0116U005376). Результати, отримані при дослідженні цих груп лягли в основу дисертаційної роботи Пашкової Ю.П. [233] та були використані за погодженням із автором.

Усі жінки з групи контролю та обох основних груп отримували амбулаторне лікування у КНП «Вінницький обласний спеціалізований клінічний диспансер радіаційного захисту населення ВОР» протягом 2017-2019 років.

Клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження усіх осіб, а також аналіз особистої медичної документації відбувався з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [71] та виключно після підписання інформованих згод на участь в науковому дослідженні та на обробку персональних даних. Протокол дослідження був схвалений комітетом з біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП «ВОСКДРЗН ВОР». Перелік застосованих методів обстеження вказано у карті обстеження (додаток).

Критерії виключення із дослідження були наступними: наявність будь-якої серцево-судинної патології (для групи контролю), симптоматичний характер АГ, ІХС, що передували маніфестації ЕГ, важкі порушення серцевого ритму, наявність хронічного обструктивного захворювання легень чи бронхіальної астми, новоутворення, важкі порушення функції нирок та печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові, ревматичні та автоімунні захворювання (для усіх груп).

Загалом для участі у дослідженні було проскриновано 278 осіб, проте 15 із них відмовились від участі, а 83 жінки було виключено згідно з вищевказаними критеріями (після ретроспективного аналізу медичної документації встановлено, що 32 особи мали в анамнезі гострий інфаркт міокарда, 17 – перенесене гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), 8 – постійну чи пароксизмальну форму фібриляції передсердь(ФП), 6 – отримували променеви чи хіміотерапію з приводу онкологічного захворювання, 16 – мали коморбідність по ЦД 2 типу, 4 – мали ХХН, що передувала появі артеріальної гіпертензії). Зрештою, було обрано 180 жінок, що відповідали усім клінічним критеріям та дали добровільну згоду на участь у дослідженні.

2.1.1. Обстежені жінки з групи контролю.

Група контролю складала 67 жінок, середній вік яких становив $56,43 \pm 0,64$ років. Відбір осіб до контрольної групи здійснювали шляхом опитування, детального збору анамнезу, стандартного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження та ретроспективного аналізу медичної документації

(амбулаторних карт, протоколів обстеження, консультативних заключень тощо).

При обстеженні особи із контрольної групи не виказували скарг, а результати об'єктивного та додаткових методів дослідження не підтвердили наявності будь-яких патологічних змін з боку серцево-судинної системи. Аналіз медичної документації не виявив вказівок на перенесену чи наявну СС патологію.

Аналіз даних анамнезу життя жінок з групи контролю встановив, що: 20 (30%) жінок вели малорухливий спосіб життя, 8 (12%) – палили, 58 (87%) вживали надмірну (>3,5 г на добу) кількість солі, 19 мали обтяжену спадковість по ЕГ, що становить 28%.

Оцінка показників маси тіла здійснювалась згідно рекомендацій ВООЗ (1997). ІМТ визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2$ (кг/м²). Масу тіла вважали надмірною, якщо ІМТ становив 25,0-29,9 кг/м². Діагноз ожиріння встановлювали, якщо ІМТ складав 30,0 кг/м² та вище, при цьому І ступінь ожиріння визначали при ІМТ 30,0-34,9 кг/м², II ступінь – при ІМТ 35-39,9 кг/м², III ступінь – при ІМТ ≥ 40 кг/м². Виявлено, що 20 (30%) жінок з контрольної групи мали нормальну масу тіла, 43 (64%) – надлишкову вагу та 4 (6%) – ожиріння I ступеня.

Надлишкова маса тіла та ожиріння є відомими факторами ризику розвитку ССЗ. Тому жінки, у яких виявили відхилення значень ІМТ від норми потребують подальшого динамічного спостереження та модифікації способу життя з метою попередження СС патології.

При офісному вимірюванні АТ САТ у жінок групи контролю становив $118,2 \pm 0,71$ мм рт.ст., офісний ДАТ $-76,2 \pm 0,76$ мм рт.ст. АТ у осіб контрольної групи не виходив за межі нормотензивних рівнів. У 53 пацієнток (79%) встановлено оптимальний АТ, у 14 (21%) осіб визначали нормальний АТ.

2.1.2. Жінки, хворі на есенціальну гіпертензію.

Було обстежено 113 жінок хворих на ЕГ, з них 62 особи мали підтверджену ЕГ II стадії, а у 51 – діагностовано ЕГ, що ускладнена ХСН II А стадії ФК II-III за NYHA.

Середній вік обстежених склав: у підгрупі ЕГ II стадії – $57,3 \pm 0,61$ років, у підгрупі ЕГ, що ускладнена ХСН – $59,9 \pm 0,59$ років.

Усі обстежені жінки мали верифікований діагноз ЕГ та ГЛШ (підтвердженої за допомогою ЕКГ та/або ЕхоКГ) з обов'язковим виключенням симптоматичної АГ, при відсутності в анамнезі та згідно медичної документації даних про перенесені гострі серцево-судинні події, такі як ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу, ТІА, а також відсутність симптомів та анамнестичних вказівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню ЕГ. Проте, 3 (6%) жінки із групи хворих на ЕГ з ХСН вказали на наявність періодичного за грудинного болю/дискомфорту, який пацієнтки не могли пов'язати із фізичним навантаженням чи емоційним стресом. З метою виключення супутньої ІХС згідно Європейських рекомендацій щодо ведення хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця (2013) [45] даним особам було проведено поглиблене обстеження. Окрім рутинних методів, що включали збір скарг, анамнезу захворювання, детального аналізу даних амбулаторних карт, результатів ЕКГ у спокої та ультразвукового дослідження серця в спокої, було проведено визначення індивідуальної пре-тестової ймовірності захворювання (Крок 1), яка включала співставлення жіночої статі та відповідного віку з наявністю одного із видів за грудинного болю: типової стенокардії, атипової стенокардії та не-ангінального болю. Отримані результати відповідали середньо-низькій пре-тестовій ймовірності ІХС (в межах 15-65%), що спонукало до застосування тесту з дозованим фізичним навантаженням (Крок 2). Обстежуваним було проведено велоергометрію, дані якої заперечували наявність ознак супутньої стабільної стенокардії.

Діагноз ЕГ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, результатів фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних

методів дослідження згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 [229].

Діагноз ХСН, встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального, лабораторних та інструментальних методів дослідження, що визначено Протоколом надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю, затвердженим Наказом МОЗ України №436 від 03.03.2006 року [228], рекомендаціями Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2016-2017 рр.) [218] та рекомендаціями з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (ESC) (2016 р.) [132]. Функціональний клас ХСН встановлювали відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association Functional Classification - NYHA).

Стан систолічної функції міокарду ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ). Згідно Рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) [218], ФВ ЛШ \geq 40% визначена як збережена, ФВ ЛШ $<$ 40% – знижена. Тому в ході наукової роботи пацієнтки з ознаками ХСН II А стадії були розділені на дві групи – з ФВ $>$ 40% та ФВ $<$ 40%.

Усі хворі обох основних груп отримували базисну індивідуалізовану терапію у відповідності з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 [229], клінічними рекомендаціями по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [192] та з урахуванням стандартів ведення пацієнтів з ХСН визначеними у рекомендаціях з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (ESC) (2016 р.) [132]. Дослідження проводили після стабілізації загального стану та при умові, що можлива перерва в лікуванні складала не більше 1 місяця.

При обстеженні жінок основних груп, було виявлено, що 10 жінок (16%) з ЕГ II ст. мають ознаки ХСН I ст. в межах I ФК за NYHA, у 52 осіб (84%) цієї підгрупи ознаки ХСН були відсутні (ХСН 0 ст.). У підгрупі з ЕГ, що ускладнена ХСН, усі обстежені (51 особа) мали клінічні ознаки ХСН ІІА стадії, які знаходились в межах II–III ФК за NYHA.

Жінки з ЕГ II ст. вказували скарги на головний біль у 95% (59 осіб) випадків, на головокружіння – у 89% (55 осіб), на мерехтіння мушок перед очима – у 66% (41 особа), на періодичне серцебиття – у 2% (1 особа). 16% (10 осіб) обстежених жінок висловлювали скарги на появу загальної слабкості, втомлюваності та задишки при значному фізичному навантаженні, що вказує на наявність у даної когорти осіб ознак ХСН I стадії, I ФК за NYHA.

При аналізі скарг пацієнток із ЕГ та ХСН на перший план вийшли вказівки на наявність набряків на ногах, постійну втомлюваність, загальну слабкість та задишку, яка виникає при незначному фізичному навантаженні та/або присутня у спокої, що є клінічним підґрунтям ХСН і реєструвались у 100% (51 особа) опитаних. На наявність постійного чи періодичного головного болю вказувало 98% (50 осіб) жінок, на головокружіння – 96% (49 осіб), на мерехтіння мушок перед очима – 76% (39 осіб), на серцебиття – 23% (12 осіб), на періодичні болі/дискомфорт в ділянці серця – 6% (3 особи).

Тривалість АГ у хворих на ЕГ II ст. становила $6,61 \pm 0,37$ років. При аналізі анамнезу життя у жінок з ЕГ II ст. встановлено, що 37 (60%) осіб мали малорухливий спосіб життя, 10 (16%) – палили, 51 (82%) вживали надмірну (>3,5 г на добу) кількість солі. При вивченні сімейного анамнезу виявлено, що обтяжену спадковість по ЕГ мали 45 жінок (73%) з ЕГ II ст.

Для порівняння показники у групі хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН, мали помітну динаміку до відсоткового збільшення: середня тривалість ЕГ склала $16,8 \pm 0,62$ років, мали недостатній рівень фізичної активності – 36 осіб, що становило 71%, палили – 10 жінок, відповідно 20%, не дотримувались обмежувальної по вмісту солі дієти – 47 респонденток (92%), на обтяжений спадковий анамнез вказали 51 пацієнтка (100%).

Розрахунок ІМТ у жінок з ЕГ II ст. виявив наступне: 16% обстежених (10 осіб) мали нормальну масу тіла, 37% (23 особи) – надлишкову, у 31% (19 осіб) діагностовано ожиріння I ст., у 11% (7 осіб) – ожиріння II ст. та 5% (3 особи) страждали на ожиріння III ст.

У групі жінок, хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН, зменшились відсоткові рівні осіб із нормальною та надлишковою масою тіла, відповідно 12% (6 осіб) та 35% (18 осіб). Зменшилась кількість жінок із ожирінням II ст. – 6% (3 особи) на користь збільшення частки пацієток із ожирінням I ст. – 35% (18 осіб) та із ожирінням III ст. – 12% (6 осіб).

Ступінь відхилення ІМТ від еталонних показників уже давно визнано одним із значущих факторів ризику СС патології, саме тому це спонукало до аналізу даного показника в основній групі та в порівнянні з групою контролю (табл. 2.1)

Таблиця 2.1

Частота розподілу показників ІМТ у обстежених жінок, (%)

Група ІМТ (кг/м ²)	Група контролю (n=67)	Пацієтки з ЕГ II ст. (n=62)	Пацієтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	p
Норма (ІМТ 18,5-24,9 кг/м ²)	30% (n=20) (1)	16% (n=10) (2)	12% (n=6) (3)	P ₂₋₁ >0,05 P ₃₋₁ >0,05 P ₃₋₂ >0,05
Надлишкова маса тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м ²)	64% (n=43) (4)	37% (n=23) (5)	35% (n=18) (6)	P ₅₋₄ <0,05 P ₆₋₄ <0,05 P ₆₋₅ >0,05
Ожиріння I ст. (ІМТ 30,0 – 34,9кг/м ²)	6% (n=4) (7)	31% (n=19) (8)	35% (n=18) (9)	P ₈₋₇ <0,05 P ₉₋₇ <0,05 P ₉₋₈ >0,05
Ожиріння II ст. (ІМТ 35-39,9 кг/м ²)	0	11% (n=7) (10)	6% (n=3) (11)	P ₁₁₋₁₀ <0,05
Ожиріння III ст. (ІМТ>40,0 кг/м ²)	0	5% (n=3) (12)	12% (n=6) (13)	P ₁₃₋₁₂ <0,05
p	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	P ₆₋₃ <0,05	

	$p_{7-1} < 0,05$ $p_{7-4} > 0,05$	$p_{8-2} < 0,05$ $p_{10-2} > 0,05$ $p_{12-2} < 0,05$ $p_{8-5} > 0,05$ $p_{10-5} < 0,05$ $p_{12-5} > 0,05$ $p_{10-8} < 0,05$ $p_{12-8} < 0,05$ $p_{12-10} < 0,05$	$P_{9-3} < 0,05$ $p_{11-3} < 0,05$ $p_{13-3} > 0,05$ $p_{9-6} > 0,05$ $p_{11-6} < 0,05$ $p_{13-6} < 0,05$ $p_{11-9} < 0,05$ $p_{13-9} < 0,05$ $p_{13-11} < 0,05$	
--	--------------------------------------	--	--	--

В осіб з групи контролю встановлено статистично значущу перевагу надлишкової маси тіла над нормальними показниками ІМТ, що в черговий раз доводить важливе значення та необхідність превентивних заходів та активного динамічного спостереження за жінками даної групи з метою ранньої профілактики серцево-судинних захворювань. Серед осіб з ожирінням I ступеню статистично значуще переважали жінки, хворі на ЕГ в порівнянні з контрольною групою, ожиріння II ступеню статистично значуще частіше зустрічалось у жінок з ЕГ II стадії, тоді як ожиріння III ступеню – у жінок другої основної групи.

Центральну гемодинаміку оцінювали за показниками офісного АТ та ЧСС та за результатами аналізу щоденників домашнього самоконтролю АТ. Так, у жінок з ЕГ II ст. середній САТ складав $158,9 \pm 1,46$ мм.рт.ст., середній ДАТ $98,9 \pm 0,87$ мм.рт.ст. АГ 1 ступеню мала місце у 20 (32%) осіб, 2 ступеню – у 35 (57%) хворих, 3 ступеню – у 7 (11%) пацієнток.

Нормальну частоту серцевих скорочень (60-90 уд/хв) виявили у 55 (89%) жінок, схильність до брадикардії (ЧСС < 60 уд/хв) – у 7 (11%) обстежених із групи хворих на ЕГ II ст.

У обстежених з групи ЕГ, що ускладнена ХСН, показники були наступними: середній САТ $168,9 \pm 1,61$ мм.рт.ст., середній ДАТ $102,7 \pm 0,91$ мм.рт.ст. АГ 1 ступеню діагностована у 7 (14%) осіб, АГ 2 ступеню – у 32 (63%) хворих, АГ 3 ступеню – у 12 (23%) пацієнток.

Нормальну частоту серцевих скорочень (60-90 уд/хв) мали 48 (94%) жінок з даної групи, синусову тахікардію (ЧСС>90 уд/хв) – 2 (4%) особи, схильність до брадикардії (ЧСС<60 уд/хв) – 1 (2%) з обстежених.

При порівнянні рівнів офісного АТ у обстежуваних осіб усіх груп встановлено, що у пацієток з ЕГ II і III стадій рівень як САТ так і ДАТ був статистично значуще вищим, ніж у представників контрольної групи. Найбільший рівень, як САТ так і ДАТ визначався у хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН

При фізикальному обстеженні жінок з ЕГ II стадії виявлено: розлитий серцевий поштовх реєструвався у 54 (87%) хворих, зміщення лівої межі серця – у 59 (95%) пацієток. При аускультатії серця ослаблення I тону на верхівці визначалось у 60 (96,7%) пацієток, акцентований II тон над аортою – у 58 (93,5%) осіб.

Аналіз ЕКГ пацієток з ЕГ II стадії не виявив клінічно та гемодинамічно значимих порушень ритму та провідності. Ознаки гіпертрофії ЛШ були зафіксовані у 56 (90%) хворих, проте при проведенні ехокардіографії (Ехо-КГ) ознаки гіпертрофії ЛШ виявлені у 62 (100%) жінок. Згідно із рекомендаціями по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року ехокардіографічними ознаками гіпертрофії ЛШ є індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ) розрахований на зріст в $\text{м}^{2,7}$. Для жінок цей показник становить $>47 \text{ г/ м}^{2,7}$. Всі особи мали ФВ>40%. Ознаки ангіопатії сітківки гіпертонічного генезу були діагностовані у 60 (97%) хворих. Патологічних змін з боку дихальної системи та органів черевної порожнини при об'єктивному обстеженні жінок даної групи виявлено не було.

У групі жінок, хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН II-III ФК за NYHA результати об'єктивного обстеження були наступними: розлитий серцевий поштовх та зміщення лівої межі серця реєструвались у 51 (100%) особи. При аускультатії серця ослаблений I тон на верхівці та акцентований II тон над аортою виявлено у 51 (100%) жінки.

У 100% хворих в вечірні години визначались набряки до верхньої третини гомілок: симетричні, холодні на дотик, щільні. У 7 (14%) жінок до ранку набряки зникали, у решти 44 (86%) пацієнток набряки зберігались без змін або зменшувались не більше ніж на 1/3 рівня.

Аналізуючи ЕКГ пацієнток другої основної групи, було виявлено наступні зміни: у 6 (12%) – поодинокі шлуночкові екстрасистоли I градація по В. Lown (1971), у 8 (15,6%) – блокада лівої ніжни пучка Гіса. ЕКГ-ознаки ГЛШ виявлені у 51 (100%) хворих.

При проведенні ехокардіографічного обстеження ГЛШ та діастолічна дисфункція виявлена у 51 (100%) хворих. Обстежених з ЕГ, що ускладнена ХСН розподілено на 2 групи – із ФВ>40% та ФВ<40%. До першої групи увійшло 42 пацієнтки, до другої – 9 жінок. У 51 (100%) обстеженої жінки з ХСН діагностована ангіопатія сітківки гіпертонічного генезу.

При обстеженні органів дихання у жінок даної групи патологічних змін виявлено не було. При обстеженні органів черевної порожнини у 46 (90%) хворих печінка виступала з-під краю реберної дуги на 2-3 см по правій середньо-ключичній лінії.

2.2. Методи дослідження.

2.2.1. Дослідження алельного поліморфізму гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Забір венозної крові для дослідження проводився в стандартних умовах натщесерце із кубітальної вени у кількості 4 мл цільної крові у охолоджені поліпропіленові пробірки, які містили нашаровану на стінки мілкодисперсну ЕДТА (калієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти) в дозі 7,2 мг, яка запобігає згортанню крові шляхом блокування іонів кальцію та не впливає на гематологічні параметри. Зібраний матеріал зберігався при температурі -20°C не більше 6 місяців до початку аналізу.

Для визначення алелей поліморфної ділянки (T-381C) гена мозкового натрійуретичного пептиду (*BNP*) геномну ДНК виділяли фенол-хлороформним методом із використанням комплексу для виділення ДНК/РНК із сироватки чи

плазми крові (НПФ «ЛиТех», Росія). Поліморфні ділянки гена *BNP* 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. Таq ДНК-полімерази;
- 20-50 нг геномної ДНК.

У пробірки зверху нашаровували 25 мкл мінерального масла. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі “Терцик” (ООО “ДНКТехнология”, 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 *BNP* виявляли за допомогою горизонтального електрофорезу в 4% агарозному гелі в однократному TBE (50 мМ трис-НЗВОЗ 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 плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) імуно-ферментним аналізом

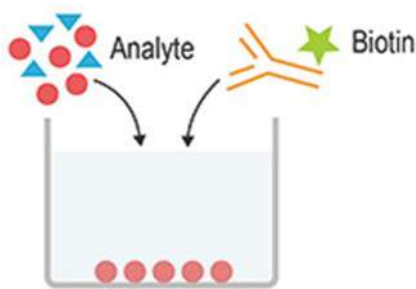
Концентрація В-натрійуретичного пептиду (BNP, МНП) у плазмі крові обстежуваних визначалась методом ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) – плашковим твердофазним імуноферментним (точніше, імуносорбентним) методом, в основі якого лежить імунологічна реакція антигену з відповідним антитілом з утворенням комплексу антиген — антитіло,

для виявлення якого використовують кон'югати антигену, антитіла або обидва компоненти цієї реакції з ферментами. Індикатором реакції є здатність ензимів викликати руйнування субстрату з утворенням забарвленого продукту.

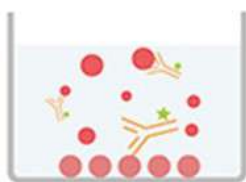
Забір крові для дослідження проводили натщесерце, через 12 годин після останнього прийому їжі, із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові, з наступним виділенням сироватки. Час від забору цільної крові до виділення сироватки не перевищував 30 хвилин. Температура зберігання зразків складала -25°C .

Для роботи було використано набір реактивів «Elabscience® Human BNP (Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit» (США).

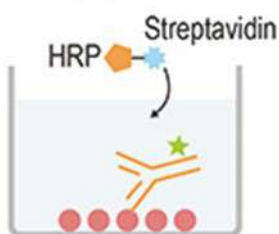
Перед дослідженням усі реагенти та стандарти (зразки сироватки) були підготовлені згідно інструкції та приведені до кімнатної температури ($18-25^{\circ}\text{C}$). Методика полягала в наступному:



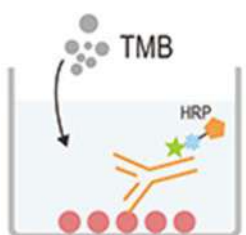
1. Після додавання в кожен лунку по 50 мкл стандарту та по 50 мкл підготовленого біотинільованого антитіла плашка інкубувалась протягом 45 хв при температурі 37°C .



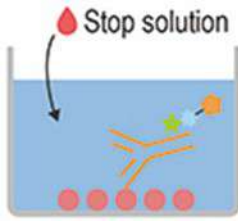
2. Залишки реагента видалялись, плашка промивалась тричі згідно інструкції.



3. Додавали по 100 мкл підготовленого розчину кон'югату стрептавідину в кожен лунку з інкубацією 30 хвилин при температурі 37°C . Залишки реагента видалялись, плашка промивалась п'ять разів згідно інструкції.



4. Додавали по 90 мкл субстратного реагенту ТМВ в кожен лунку, інкубували близько 15 хвилин (не більше 30 хв.) при температурі 37°C без доступу світла.



5. Реакція фермент-субстрат закінчувалась додаванням по 50 мкл стоп-розчину в кожен лунку. Зміна кольору вимірювалась спектрофотометрично при довжині хвилі $450 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$.



Для зчитування результатів використано стріповий імуноферментний аналізатор «Humareader single» (Німеччина).

2.2.3. Методика визначення концентрації судинного натрійуретичного пептиду (СНП) шляхом імуно-ферментного аналізу.

Концентрація С-натрійуретичного пептиду (СНП) у плазмі крові обстежуваних, як і плазмові рівні МНП, визначалась методом ELISA-імуносорбентним методом, що базується на утворенні комплексу антиген-антитіло.

Забір крові для дослідження проводили натщесерце, через 12 годин після останнього прийому їжі, із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові, з наступним виділенням сироватки. Час від забору цільної крові до виділення сироватки не перевищував 30 хвилин. Температура зберігання зразків складала -25°C .

У дослідженні використовувались реактиви «RayBio® Human СНП/Natriuretic Peptide ELISA Kit» (США).

Після підготовки усіх реагентів та стандарту (зразки сироватки) згідно інструкції та приведення їх до кімнатної температури ($18-25^{\circ}\text{C}$), було проведено наступні кроки:

- 1) піпетовано 100 мкл стандарту в кожен лунку з подальшою інкубацією протягом 2,5 годин при кімнатній температурі;
- 2) додано по 100 мкл підготовленого біотинільованого антитіла до кожної лунки та інкубовано плашку 1 годину при кімнатній температурі;

3) додано 100 мкл підготовленого розчину стрептавідину з інкубацією 45 хвилин при кімнатній температурі;

4) додано по 100 мкл субстратного реагенту ТМВ в кожен лунку, інкубовано 30 хвилин при кімнатній температурі.

Під час кожної інкубації плашка обережно струшувалась. Кожен крок завершувався видаленням залишків реагента, промиванням та висушуванням плашки згідно інструкції.

Останнім кроком було додавання по 50 мкл стоп-розчину в кожен лунку та негайна інтерпретація результатів при $450 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ на стріповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина).

2.2.4. Методика визначення 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 ХС, ТГ. Концентрацію холестерину ЛПВЩ визначали за методом, який ґрунтується на властивості ЛПНЩ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), на відміну від ЛПВЩ, утворювати нерозчинні комплекси з гепарином у присутності іонів марганцю. Рівень ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{Загальний ХС} - (\text{ХС ЛПДНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ})$; ХС ЛПДНЩ – за формулою: $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/5 \cdot 2,29$.

За нормальні значення (відповідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 [229]) приймали наступні показники: загальний ХС < 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л; ХС ЛПВЩ чоловіки > 1,0 ммоль/л, жінки > 1,2 ммоль/л, тригліцериди < 1,7 ммоль/л. При відхиленні хоча б одного з показників від нормальних значень діагностували дисліпідемію.

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.

2.2.5. Методика визначення концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в плазмі крові.

Для визначення плазмової концентрації ФСГ, що є одним із маркерів постменопаузи, використаний метод Elecsys (електрохемилюмінесцентний) заснований на детекції емісії світла, що виникла під впливом електричного поля. Мітка – рутенієвий комплекс (надзвичайно стабільна водорозчинна сіль), що здатний випромінювати світло на поверхні електрода при подачі на нього напруги (світіння досягає максимуму за доли секунди). В якості твердої фази використовуються найдрібніші (2,8 мкм), покриті стрептавідином магнітні частинки, які знаходяться у вигляді суспензії, забезпечуючи велику поверхню для іммобілізації імунних комплексів, що значно прискорює реакцію.

Використана тест-система «Cobas® FSH Roche Diagnostics» (Німеччина) та аналізатор «Cobas e411». Референтні значення індикації постменопаузи по ФСГ становлять від 25.8 до 134.8 мМО/мл.

Забір крові для дослідження проводили натщесерце, через 12 годин після останнього прийому їжі, із кубітальної вени у кількості 3 мл цільної крові в поліпропіленові пробірки K3-EDTA. Температура зберігання зразків складала 25°C.

2.2.6. Методи дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки

Вимірювання офісного АТ здійснювали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги при артеріальній гіпертензії, затвердженим Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 [229] з урахуванням рекомендацій по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC)

2018 [192] року із використанням тонометра фірми Rossmax GB 102, Швейцарія.

Вимірювання АТ проводилось у положенні сидячи із забезпеченням підтримки спини та руки для запобігання м'язового напруження та ізометричного фізичного навантаження, що може спричинити підвищення АТ, при спокійному комфортному оточенні після 5-хвилинного відпочинку. Протягом 30 хв. до вимірювання пацієнтки не палили та не пили каву. Використовувалась стандартна манжета (12-13 см у ширину та 35 см у довжину) для осіб з нормальними та худими руками. У осіб з мускулистими або товстими руками (окружність плеча >32 см) застосовувалась манжета 42 см у довжину. Розміщували манжету посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктвової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець.

Вимірювання проводили 3 рази з інтервалом 1-2 хв, реєстрували показники АТ, які були середніми між останніми двома показниками. АТ визначали на обох руках, а також в положенні сидячи, стоячи і лежачи. В подальшому рекомендували пацієнткам контролювати показники АТ на тій руці, де цифри АТ були вищими.

Для оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки застосовували ехокардіографічне обстеження, яке виконувалось на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). Визначали наступні показники: частота серцевих скорочень (ЧСС), передньозадній розмір лівого передсердя, кінцево-систоличний (КСР, см) та кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КДР, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) і товщину задньої стінки ЛШ (ТЗЛШ, см) у кінці діастоли, ударний об'єм (УО, мл), кінцевосистоличний 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.

Індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ, г/ м^{2,7}) розраховували як відношення ММЛШ до зросту в метрах в ступені 2,7 згідно із рекомендаціями по лікуванню хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [192]. Для жінок ехокардіографічною ознакою ГЛШ є іММЛШ > 47 г/ м^{2,7}. Як зазначено у вищевказаних рекомендаціях, розрахунок іММЛШ на площу поверхні тіла (ППТ) можливий у осіб із нормальною вагою. Але з метою запобігання виникнення можливих похибок у всіх пацієнток іММЛШ був стандартизований до зросту.

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.

Діастолічну функцію серця оцінювали за допомогою імпульсної доплерехокардіографії з апікального доступу у чотирикамерній позиції із розміщенням контрольного об'єму на рівні кінців стулок мітрального клапану. Вимірювали такі параметри: швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, м/с); швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, м/с). Тип діастолічної дисфункції визначали за співвідношенням швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А,):

- «уповільненої релаксації» або «гіпертрофічний» – Е/А < 1,0;
- «псевдонормальний» Е/А < 1,0-2,0;
- «рестриктивний» – Е/А > 2,0.

2.2.7. Методика велоергометричного дослідження.

Стандартизований навантажувальний тест «ВОЗ» проводили пацієнткам з метою виключення супутньої ІХС в рамках претестової діагностики. Для дослідження використовували велоергометр «VKK-12» українського виробництва.

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 показниках ЧСС, АТ, ЕКГ. При досягненні межових значень вказаних параметрів та/чи виявленні неадекватних реакцій ССС, вмикався сигнал «Тривога».

Контроль безпеки по ЧСС здійснювався за допомогою контрольних, субмаксимальних та межових значень ЧСС. Межові значення ЧСС визначались за формулою: $\text{межова ЧСС} = 220 - \text{вік}$.

Контроль безпеки по ЕКГ включав: зміщення або нахил сегменту ST (позитивний, негативний або горизонтальний більш ніж на 0,2 мВ в будь-якому відведенні), зміну 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 реєстрації вищевказаних змін вмикався сигнал «Тривога».

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

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

2.2.8. Методика математичної обробки результатів дослідження.

Математична обробка результатів дослідження була виконана на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного

паketу STATISTICA 10. Первинна підготовка таблиць та проміжні розрахунки були здійснені з використанням пакету Microsoft Excel.

Математична обробка проводилась згідно наступних методик: 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, кластерний аналіз.

Розподіл частот поліморфних алелей перевіряли на відповідність закону Харді-Вайнберга ($HWE: p^2+2pq+q^2=1$).

Для кількісних показників первинний статистичний аналіз полягав у розрахунку середнього арифметичного (M), 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 U -критерієм 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 ЕГ з 95% СІ довірчим інтервалом ($RR=1$ – відсутність асоціації, $RR>1$ – підвищений ризик патології, $RR<1$ – негативна асоціація).

Розрахунок скринінгових порогових рівнів МНП був здійснений із використанням унікальної формули, що була запропонована М. Ю. Антомоновим [206] у співавторстві з В. М. Жебелем, О. О. Сакович, Г. В. Вільчинським, О. О. Сінгх: $X=[(M1+2\cdot m1)+(M2-2\cdot m2)]/2$, де X – межовий рівень МНП; $M1$ – середнє значення рівня МНП у групі з відсутністю ознаки (умовно здорових); $m1$ – похибка $M1$; $M2$ – середнє значення рівня МНП 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 згідно запропонованих методик В. И. Юнкерова, С. Г. Григорьева [247].

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 = $(100 \cdot c)/(c+d)$, (%).

Розділ 3

Алельний поліморфізм гену *BNP*, плазмові рівні натрійуретичних пептидів та особливості функціонального стану серцево-судинної системи у жінок без ознак серцево-судинних захворювань.

Доведено, що розвиток того чи іншого неінфекційного захворювання відбувається при взаємодії спадково обумовленої схильності та факторів навколишнього середовища. Серцево-судинна патологія не є винятком. Ще до народження закладаються передумови, що будуть визначати не лише сприйнятливість до розвитку ЕГ, а й ступінь її вираженості, ймовірність та час розвитку ускладнень. Саме тому таким важливим є вивчення закономірностей взаємодії генетичних та зовнішніх факторів у фізіологічних умовах, у здорових осіб. Це дасть змогу змодельовати певні фенотипові групи пацієнток, в яких може простежуватись асоціація між успадкуванням поліморфних варіантів гену *BNP* та плазмовими концентраціями натрійуретичних пептидів, зокрема МНП та СНП. Не менш важливим є дослідження аналогічних співвідношень між носійством поліморфних алелей гену *BNP* та особливостями центральної гемодинаміки, яка є одним із об'єктивних показників змін у функціонуванні серцево-судинної системи, та даними біохімічних досліджень, що здатні сигналізувати про метаболічні зрушення, які в подальшому можуть проявити себе як фактор ризику серцево-судинної патології або трансформуватись у коморбідний до ЕГ стан.

3.1. Частота успадкування поліморфних варіантів гену *BNP* серед жінок контрольної групи, що є мешканками Подільського регіону України.

Контрольну групу дослідження склали 67 жінок постменопаузального віку (середній вік склав $56,43 \pm 0,64$ років), що проживають на території Подільського регіону України.

В результаті молекулярно-генетичного дослідження щодо носійства поліморфних варіантів гену *BNP* (SNP rs198389: T381C) встановлено, що серед

даних осіб 31% (n=21) мають варіант генотипу ТТ, 52% (n=35) жінок – генотип ТС і 17% (n=11) є гомозиготами по алелі С – тобто мають генотип СС, частота алелі С становить 0,425 [241]. Даний розподіл частот відповідає рівновазі Харді-Вайнберга (Рис. 3.1).

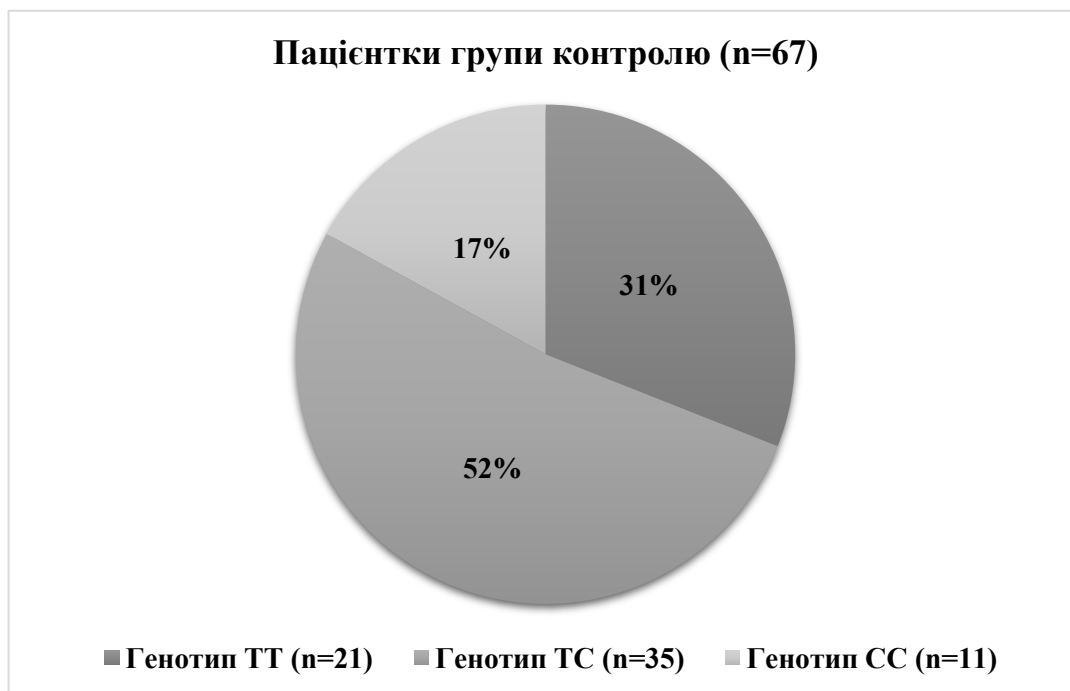


Рис. 3.1 Розподіл частот носійства поліморфних варіантів гена *BNP* серед жінок контрольної групи, мешканок Подільського регіону України, (%).

Отримані дані співзвучні з даними авторів Франції, Англії, США, що досліджували змішані когорти, та з результатами Пашкової Ю. П., яка отримала подібні співвідношення у групі осіб чоловічої статі без ознак серцево-судинної патології в аналогічних вікових межах [233, 133, 128, 28].

Згідно розрахунків, що підтвержені вітчизняними та закордонними джерелами, алель С є мінорною. Функціональна роль даного поліморфізму полягає в асоціації алелі С з вищими плазмовими рівнями МНП, що сягають максимуму у гомозигот СС. У гетерозиготному стані проявляється така властивість алелі С, як кодомінування, тобто навіть під впливом мажорної алелі Т, гетерозиготи мають вищі рівні циркулюючого пептиду, аніж гомозиготи ТТ. Враховуючи вище викладене, при проведенні статистичного аналізу було сформовано об'єднану групу носіїв алелі С, в яку ввійшли гетерозиготи ТС та

гомозиготи СС. Частота поширення носіїв алелі С в даній популяції становить 69% (n=46), що не відрізняється від даних по чоловічій групі аналогічного віку та клінічного статусу ($p > 0,05$ за критерієм χ^2): відсоток носіїв алелі С серед чоловіків склав 68,35% (n=54) (Рис. 3.2) [233].

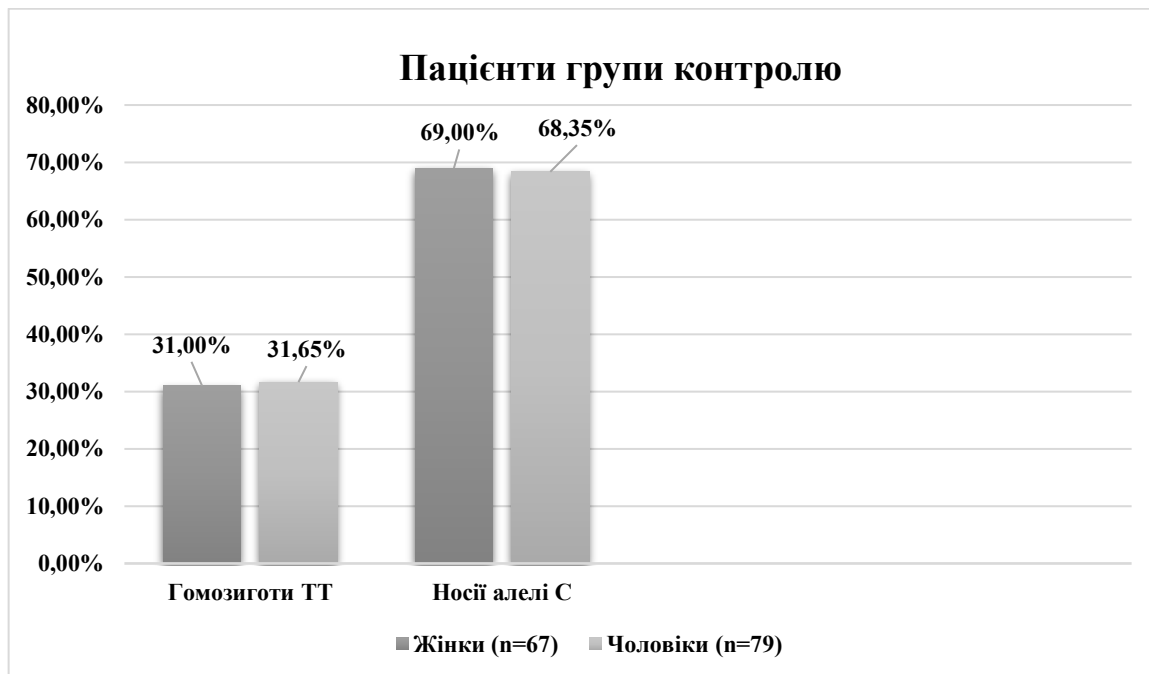


Рис. 3.2 Частота поширення носіїв алелі С серед жінок та чоловіків контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, (%).

Враховуючи значення сімейного анамнезу по ЕГ як фактора ризику можливого розвитку цієї патології, було вирішено дослідити частотний розподіл різних генотипів у жінок з обтяженою та не обтяженою спадковістю.

Спадковість вважали обтяженою, якщо в сім'ї обстежуваної хоча б один із родичів першого ступеню спорідненості (батьки, рідні брати, сестри) мав встановлений діагноз ЕГ, що підтверджувалось відповідною медичною документацією.

Серед осіб контрольної групи більша частка осіб не вказувала на обтяжений сімейний анамнез по ЕГ (72%, або 48 жінок), в той час як 28% (19 осіб) мали обтяжену спадковість. У групі чоловіків аналогічного віку [233] обтяжений анамнез мали 19% респондентів, 81% не мали впливу даного фактору ризику, хоча статистично значущої різниці між групами чоловіків та жінок не виявлено. Отже, у осіб обох статей без ознак серцево-судинних

захворювань обтяжений сімейний анамнез можна виявити майже з однаковою частотою.

Згідно з результатами статистичного аналізу, в групах жінок як з генотипом ТТ так і у носіїв алелі С, переважають особи із необтяженим спадковим анамнезом по ЕГ – 71% та 72% відповідно (Табл. 3.1). При цьому не було встановлено високого рівня статистичної значущості за критерієм χ^2 для того, щоб зафіксувати значимий асоціативний зв'язок між носійством поліморфних варіантів гена *BNP* та спадковим анамнезом.

Таблиця 3.1

Частота розподілу різних варіантів сімейного анамнезу по ЕГ у жінок контрольної групи з урахуванням носійства поліморфних варіантів гену *BNP* (%)

Група Генотип	Спадковість не обтяжена по ЕГ (n=48)	Спадковість обтяжена по ЕГ (n=19)	p
Гомозиготи ТТ (n=21)	71% (n=15)	29% (n=6)	
Носії алелі С (n=46)	72% (n=33)	28% (n=13)	
χ^2 (ТТ/носії алелі С)	0,001		0,98

Ожиріння є не лише захворюванням, що найчастіше асоціюється з ЕГ, а водночас є важливим фактором ризику її розвитку. Надмірний розвиток жирової тканини сприяє виділенню прогіпертензивних та прозапальних біологічно активних речовин і впливає на рівень циркулюючого МНП [11,18,25,52]. Це спонукало оцінити показники ІМТ у осіб контрольної групи з урахуванням носійства різних варіантів гену *BNP*. Встановлено, що 70% жінок контрольної групи мають надлишкову масу тіла (62% носіїв генотипу ТТ та 74% носіїв алелі С) (Табл. 3.2). Проте, низький рівень статистичної значущості (за критерієм χ^2) не дозволяє вказати на асоціацію між генотипом та ІМТ. Отримані дані дещо різняться від даних в аналогічній групі чоловіків, де незалежно від

носійства того чи іншого поліморфного варіанту гена *BNP* більшість осіб мали нормальну масу тіла [233].

Таблиця 3.2

Частота розподілу різних ІМТ у жінок контрольної групи при успадкуванні поліморфних варіантів гену *BNP* (%)

ІМТ Генотип	Норма (18,5-24,9) (n=20)	Надлишкова маса тіла та ожиріння (25 і вище) (n=47)	p
Гомозиготи ТТ (n=21)	38% (n=8)	62% (n=13)	
Носії алелі С (n=46)	26% (n=12)	74% (n=34)	
χ^2 (ТТ/носії алелі С)	0,993		0,320

3.2. Плазмові концентрації МНП у жінок-носіїв поліморфних варіантів гена *BNP*.

Сімейство натрійуретичних пептидів – багаторівнева, чітко організована структура, що віддзеркалює морфо-функціональний стан серцево-судинної системи. Для прослідкування особливостей її функціонування при патологічних змінах було проаналізовано плазмові рівні даних біомаркерів, їх взаємозв'язки та зв'язки із іншими показниками (АТ, ІМТ тощо) у фізіологічних умовах, в осіб без ознак серцево-судинної патології.

Так, рівень МНП в плазмі крові жінок контрольної групи склав $38,3 \pm 0,65$ пг/мл, що є вищим ($p < 0,05$), аніж у чоловіків ($21,74 \pm 0,50$ пг/мл, Пашкова Ю. П., 2016) [233]. Це відповідає вітчизняним та закордонним джерелам, в яких вказується на вищі плазмові рівні пептиду у осіб жіночої статі [26, 235, 238]. При визначенні його концентрацій з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* встановлено, що у носіїв алелі С рівень пептиду статистично значуще вищий ($p < 0,05$), аніж у гомозигот ТТ і становить $40,03 \pm 0,61$ пг/мл (n=46) проти $34,6 \pm 1,28$ пг/мл (n=21) та більший при порівнянні з аналогічними групами чоловіків [233] ($p < 0,05$) (Рис. 3.3) [241].

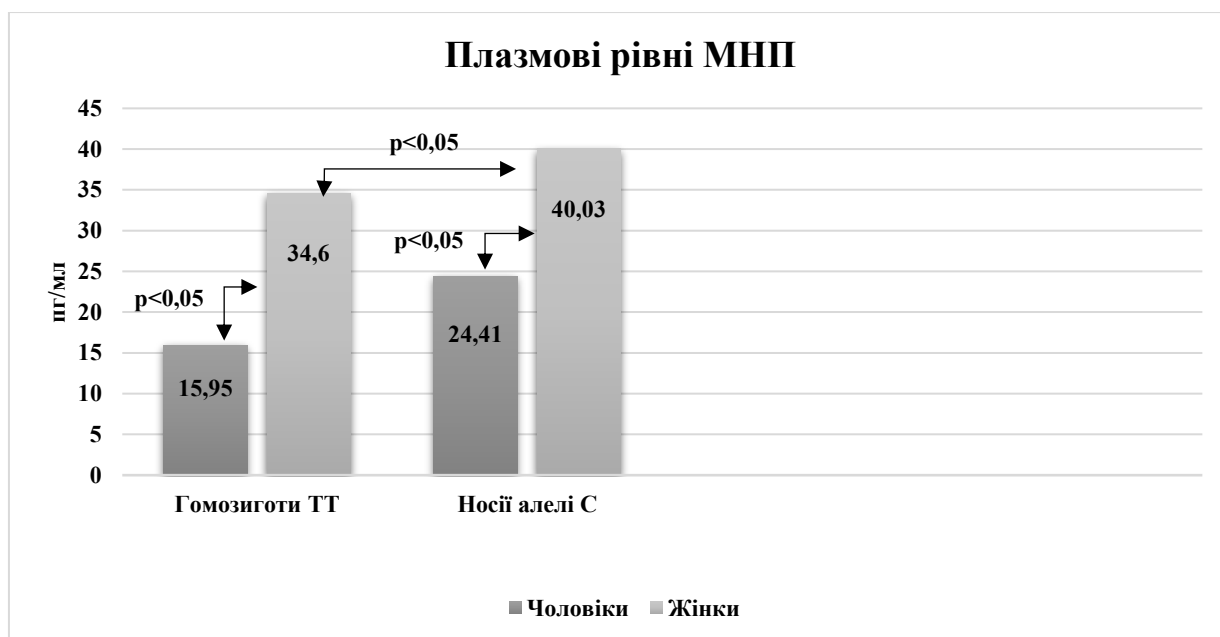


Рис. 3.3 Рівень МНП в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням їх генотипів та статевої приналежності, (пг/мл)

При порівнянні плазмових рівнів МНП у жінок різного віку в межах контрольної групи встановлено, що у осіб 50-59 років вони статистично значуще вищі, аніж у представників віком 45-49 років ($p < 0,05$) та вищі від плазмових рівнів, що були визначені у респондентів старше 60 років ($p < 0,05$) (Рис. 3.4).

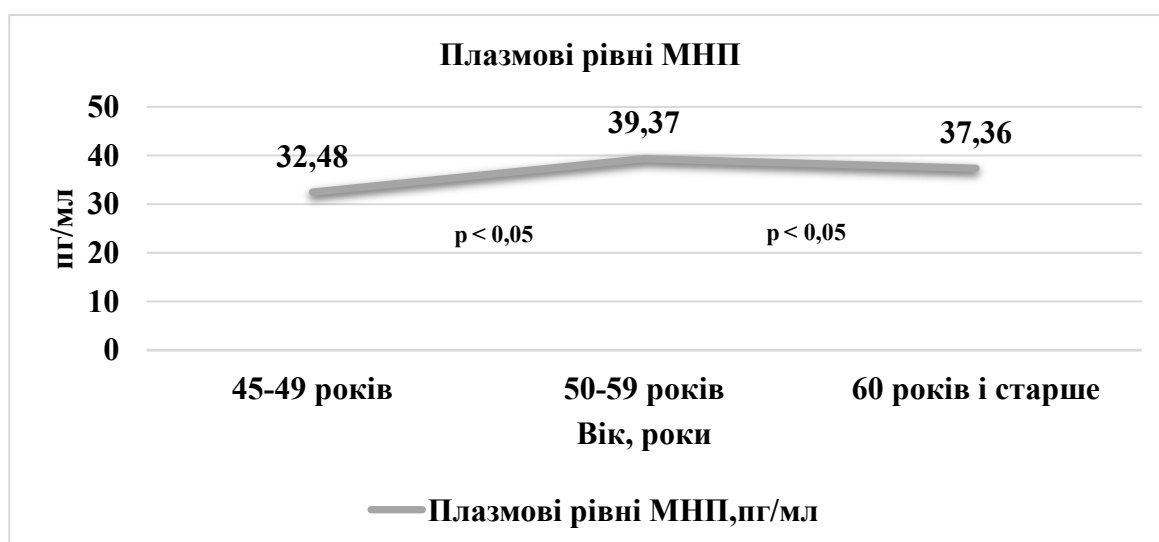


Рис. 3.4 Рівень МНП в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням віку, (пг/мл)

При визначенні плазмових рівнів пептиду у відповідності із успадкованим генотипом та з урахуванням віку жінок контрольної групи, визначено, що вищі

рівні МНП в усіх вікових групах мали носії алелі С в порівнянні з гомозиготами ТТ ($p < 0,05$) (Рис. 3.5).

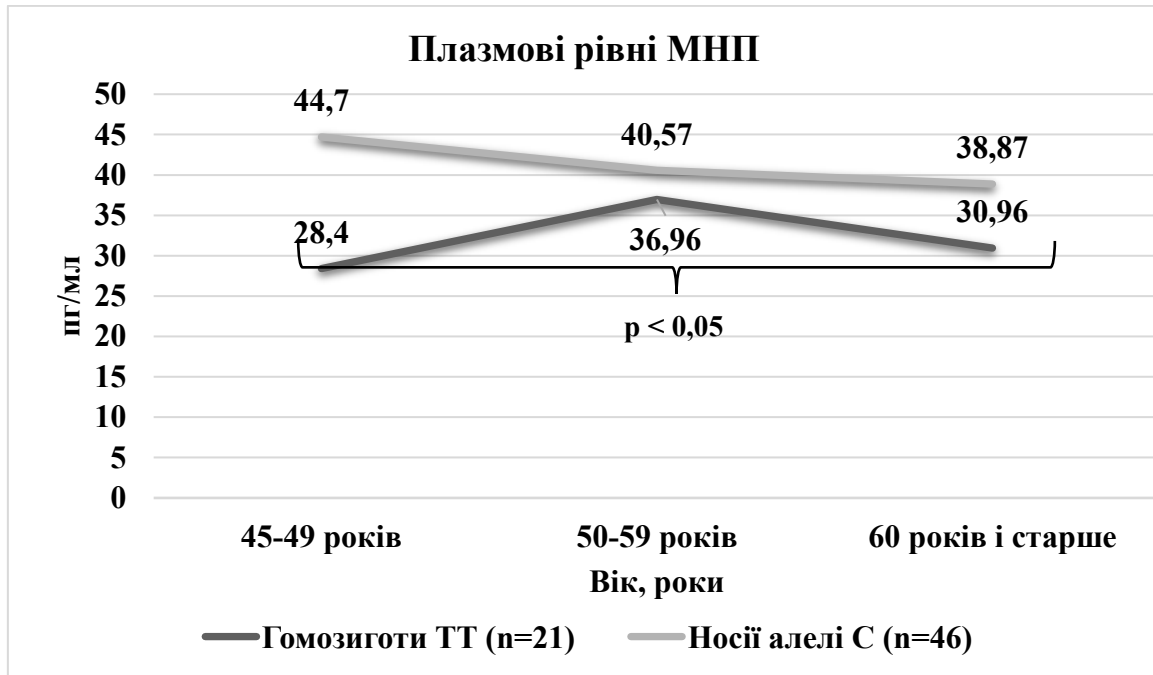


Рис. 3.5 Рівень МНП в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням віку та успадкування поліморфних варіантів гена *BNP*, (пг/мл)

При об'єктивному обстеженні у жінок контрольної групи було визначено два рівні АТ: оптимальний та нормальний, тому закономірно було проведено ранжування плазмових рівнів МНП в залежності від наявного АТ. У жінок з оптимальним АТ рівень пептиду склав $37,71 \pm 0,74$ пг/мл ($n=53$), а з нормальним рівнем АТ – $40,66 \pm 1,21$ пг/мл ($n=14$) ($p > 0,05$) без статистично значущої різниці між гомозиготами ТТ та носіями алелі С гена *BNP*.

Надмірна маса тіла є не лише відомим фактором ризику серцево-судинної патології, а і чинником, що ускладнює її перебіг. Як вказувалось вище лише 30% ($n=20$) жінок контрольної групи мали нормальну масу тіла.

Згідно з результатами обстеження, у жінок контрольної групи з надлишковою масою тіла та ожирінням концентрація МНП була нижчою, аніж у осіб з нормальним ІМТ (Рис. 3.6).

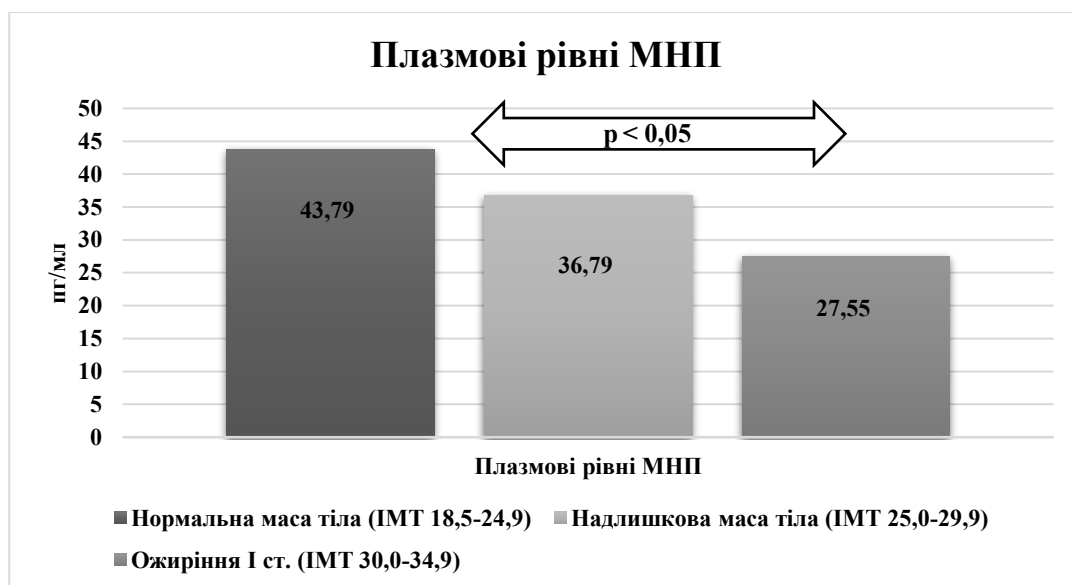


Рис. 3.6 Плазмові рівні МНП в групі контролю при різних значеннях ІМТ, (пг/мл)

При визначенні плазмових рівнів пептиду у носіїв поліморфних варіантів ген *BNP*, встановлено, що у жінок з будь-яким показником ІМТ носійство поліморфної алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) асоціюється з вищою концентрацією циркулюючого МНП в порівнянні з гомозиготами ТТ (Таб. 3.3).

Таблиця 3.3

Плазмові рівні МНП у жінок групи контролю при різних значеннях ІМТ з урахуванням алельного поліморфізму гена *BNP* ($M \pm m$), (пг/мл)

ІМТ \ Генотип	Норма (18,5-24,9) (n=20)	Надлишкова маса тіла (25-29,9) (n=43)	Ожиріння I ст. (30,0-34,9) (n=4)	p
Гомозиготи ТТ (n=21)	41,32 ± 0,18 (n=8) (1)	31,22 ± 0,35 (n=12) (2)	21,36 ± 0,00 (n=1) (3)	p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ <0,05
Носії алелі С (n=46)	45,43 ± 0,47 (n=12) (4)	38,94 ± 0,17 (n=31) (5)	29,62 ± 0,32 (n=3) (6)	p ₅₋₄ <0,05 p ₆₋₄ <0,05 p ₆₋₅ <0,05
p	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	p ₆₋₃ <0,05	

3.3. Плазмові рівні СНП при успадкуванні різних варіантів гена *BNP* у жінок, що належать до контрольної групи.

Судинний натрійуретичний пептид (СНП) – третій представник сімейства НУП, незважаючи на багаторічні дослідження, все ще залишається «біомаркером-кандидатом» із властивостями, що потребують уточнення. По своїм функціональним характеристикам є надійним «товаришем» для МНП у протидії активним компонентам РААС. Численні джерела вказують не лише на зв'язок СНП із змінами, що відбуваються в судинах (ендотеліальна дисфункція), а й доводять його вплив на процеси ремоделювання міокарда при СН [17,112,116]. Тому вивчення та аналіз його протективних та маркених властивостей залишається потенційно перспективним.

Як і у випадку МНП, подальший аналіз біомаркерних властивостей СНП неможливий без вивчення рівнів його плазмових концентрацій у осіб без ознак серцево-судинної патології. При дослідженні контрольної групи встановлено, що рівень пептиду у плазмі крові жінок 40-65 років склав $3,44 \pm 0,10$ пмоль/мл, що статистично значуще перевищує ($p < 0,05$) аналогічні показники у когорті чоловіків 40-60 років без серцево-судинних захворювань; окрім того носійство того чи іншого поліморфного варіанту гена *BNP* статистично значуще не впливає на плазмові рівні СНП ($p > 0,05$) (Рис. 3.7)

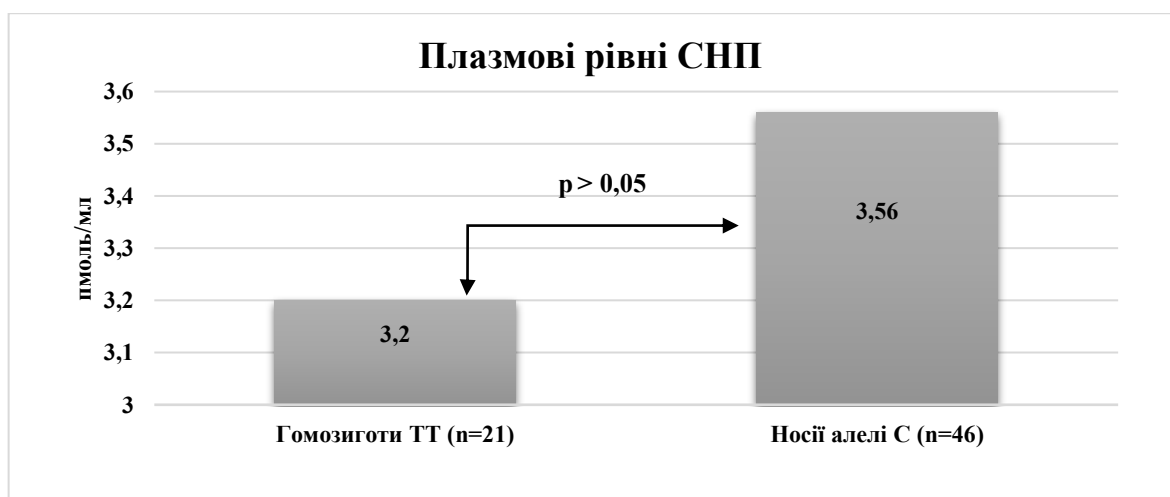


Рис. 3.7 Рівень СНП в плазмі крові у представників контрольної групи жінок з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*, пмоль/мл

При порівнянні з групою осіб чоловічої статі встановлено, що у жінок

плазмові рівні пептиду статистично значуще вищі від таких у чоловіків не залежно від носійства поліморфних алелей гена *BNP* ($p < 0,05$) (Рис. 3.8).

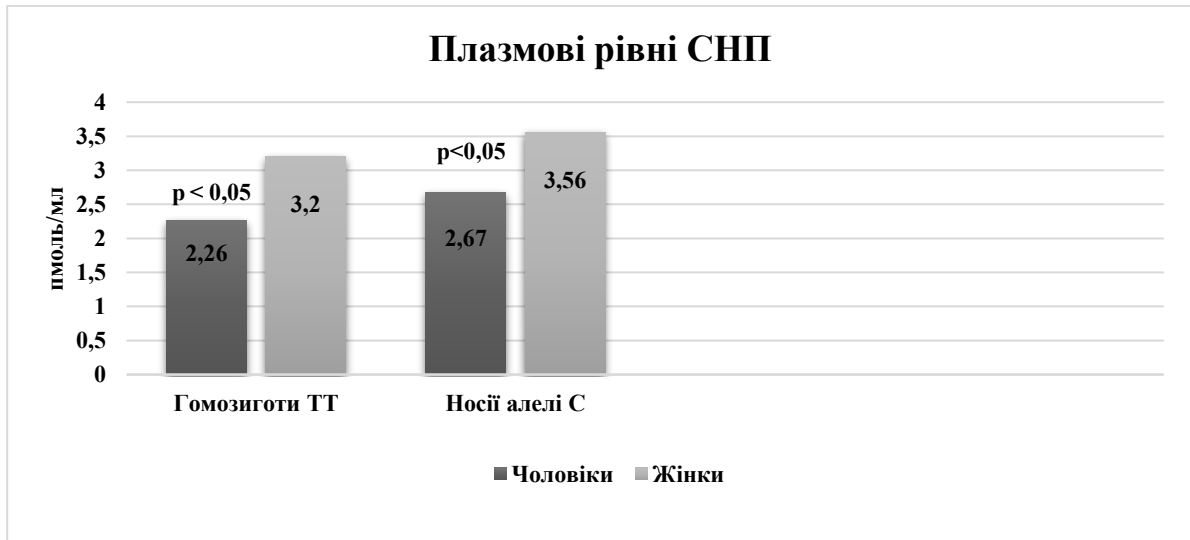


Рис. 3.8 Рівень СНП в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням їх генотипів та статевої приналежності, (пмоль/мл)

Визначення плазмових рівнів СНП у жінок різного віку в межах контрольної групи виявило, що у осіб 50-59 років вони статистично значуще вищі, ніж у представників віком 45-49 років та старше 60 років ($p < 0,05$) (Рис. 3.9).

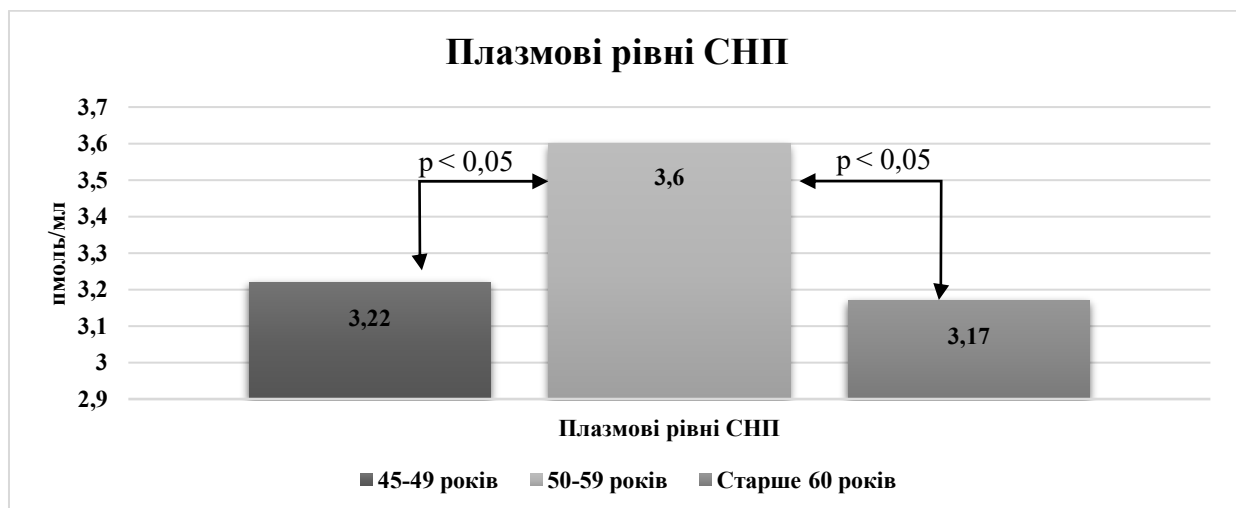


Рис. 3.9 Рівень СНП в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням віку, (пмоль/мл)

При ранжуванні рівнів циркулюючого пептиду у представниць контрольної групи у відповідності до успадкування поліморфних варіантів гена

BNP та віку отримані наступні результати: носійство поліморфної алелі С гена *BNP* асоціюється із вищими плазмовими рівнями СНП у жінок 45-49 та старше 60 років. У віковій категорії 50-59 років статистично значущої різниці в плазмових рівнях між гомозиготами та носіями алелі С знайдено не було (Рис. 3.10) [243].

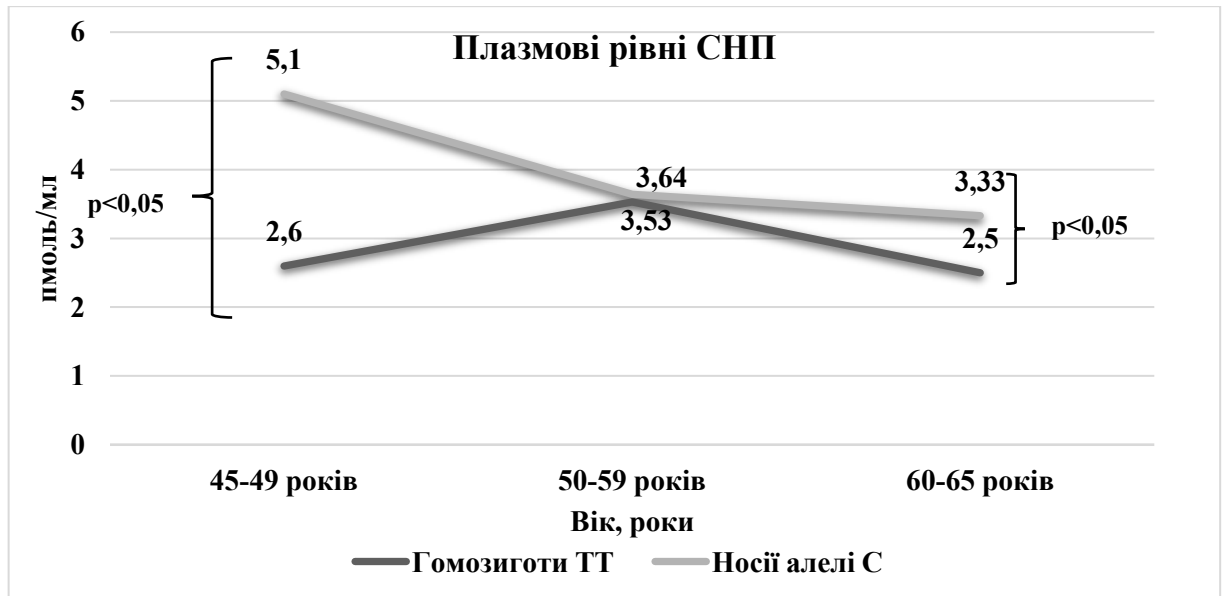


Рис. 3.10 Рівень СНП в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням віку та успадкування поліморфних алелей гена *BNP*, (пмоль/мл)

Встановлено, що плазмові рівні СНП обернено корелюють із масою тіла. Так, у жінок контрольної групи найвищі концентрації пептиду визначено у осіб із нормальною величиною ІМТ – $4,20 \pm 0,11$ пмоль/мл, проти $3,10 \pm 0,10$ пмоль/мл при надлишкової масі тіла та $3,32 \pm 0,52$ пмоль/мл при ожирінні.

Наступним кроком було порівняння особливостей плазмових концентрацій СНП при носійстві різних варіантів гена *BNP* та при врахуванні величини ІМТ. Так, у жінок контрольної групи статистично значуще найвищі плазмові рівні пептиду встановлено у гомозигот ТТ із нормальною масою тіла, на відміну від чоловічої групи, в якій не було визначено статистично значущої різниці в рівнях пептиду при різних значеннях ІМТ. Проте, у жінок з надлишковою масою тіла та ожирінням, вищі плазмові рівні пептиду були зафіксовані у носіїв алелі С, в порівнянні з гомозиготами ТТ (Таб. 3.4).

Таблиця 3.4

Рівні СНП в групі контролю з урахуванням ІМТ при успадкуванні поліморфних варіантів гена *BNP* ($M \pm m$), (ммоль/мл)

ІМТ \ Генотип	Норма 18,5-24,9 (n=20)	Надлишкова маса тіла 25-29,9 (n=43)	Ожиріння І ст. 30,0-34,9 (n=4)	р
Гомозиготи ТТ (n=21)	4,36 ± 0,08 (n=8) (1)	2,47 ± 0,11 (n=12) (2)	2,60 ± 0,00 (n=1) (3)	p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ >0,05
Носії алелі С (n=46)	4,09 ± 0,16 (n=12) (4)	3,35 ± 0,09 (n=31) (5)	3,56 ± 0,36 (n=3) (6)	p ₅₋₄ <0,05 p ₆₋₄ <0,05 p ₆₋₅ >0,05
р	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	p ₆₋₃ <0,05	

3.4. Показники ліпідного обміну та рівня глюкози крові у жінок-носійв поліморфних варіантів гена *BNP*.

Аналізуючи результати визначення загального холестерину, його фракцій та глюкози крові у жінок контрольної групи було встановлено, що плазмові рівні вказаних показників знаходяться в межах вікової норми та суттєво не відрізняються у гомозигот ТТ та носійв алелі С ($p > 0,05$) (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники спектру ліпідів і глюкози в плазмі крові у жінок контрольної групи, з урахуванням носійства поліморфних варіантів гену *BNP* ($M \pm m$), (ммоль/л)

Показник \ Генотип	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Гомозиготи ТТ (n=21)	4,53±0,090 (1)	1,23±0,098 (2)	1,80±0,10 (3)	3,28±0,13 (4)	5,34±0,20 (5)
Носії алелі С (n=46)	4,42±0,05 (6)	1,24±0,077 (7)	1,91±0,06 (8)	3,07±0,09 (9)	5,11±0,14 (10)

Середні показники по групі	4,46±0,046	1,24±0,061	1,88±0,054	3,14±0,07	5,18±0,12
p	p ₆₋₁ >0,05	p ₇₋₂ >0,05	p ₈₋₃ >0,05	p ₉₋₄ >0,05	p ₁₀₋₅ >0,05

3.5. Особливості центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у жінок контрольної групи при успадкуванні поліморфних варіантів гену *BNP*.

У жінок контрольної групи рівень САТ склав 118,2±0,70 мм.рт.ст. при відсутності статистично значущої різниці у гомозигот ТТ та носіїв алелі С (p>0,05): 119,09±0,99 мм.рт.ст. та 117,82±0,92 мм.рт.ст відповідно.

Показник ДАТ сягнув рівня 76,2±0,75 мм.рт.ст., значимо не відрізняючись у осіб з різними поліморфними алелями гена *BNP*: 77,33±1,08 мм рт. ст. у гомозигот ТТ та 75,71±0,98 мм рт. ст. у носіїв алелі С при p>0,05.

Загалом при аналізі рівнів АТ у жінок контрольної групи було встановлено, що частіше зустрічається оптимальний АТ, при чому дана тенденція зберігається як у групі генотипу ТТ, так і у групі носіїв алелі С ($\chi^2=0,808$ при p=0,369, що свідчить про низьку статистичну значущість відмінності між групами) (Рис. 3.11). За даними по групі чоловіків подібної закономірності не спостерігалось [233].

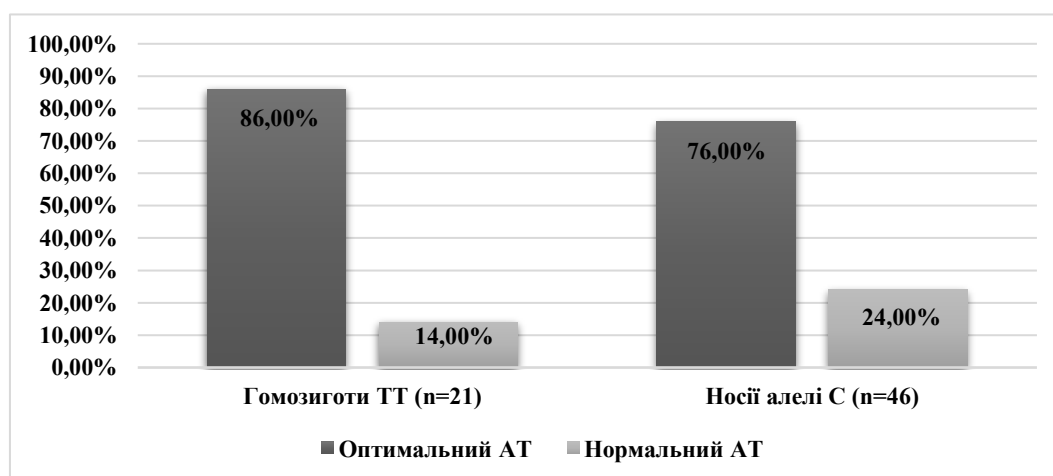


Рис. 3.11 Частота розподілу різних рівнів АТ у жінок контрольної групи при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP* ($\chi^2=0,808$ при p=0,369)

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки та геометрії лівого шлуночка у 100% жінок контрольної групи дослідження знаходились в межах загальновизнаних норм. Так, іММЛШ розрахований згідно рекомендацій ESC 2018 р. на зріст в степені 2,7 у обстежених жінок склав $36,8 \pm 0,56$ г/м^{2,7}, що свідчить про відсутність гіпертрофічних змін міокарда лівого шлуночка у даних осіб на момент обстеження. Про збережену систолічну функцію ЛШ вказали показники фракції викиду, що становила $66,39 \pm 0,98\%$. При цьому не було виявлено статистично значущої різниці між представниками з генотипом ТТ та носіями алелі С (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники гемодинаміки у представників контрольної групи з різними варіантами генотипів (M±m).

Показники	Пацієнтки групи контролю, гомозиготи ТТ (n=21)	Пацієнтки групи контролю, носії алелі С (n=46)	p
КДР, см	4,46 ± 0,03	4,44 ± 0,02	p>0,05
КСР, см	2,80 ± 0,05	2,81 ± 0,03	p>0,05
ТЗСЛШ, см	0,88 ± 0,015	0,90 ± 0,009	p>0,05
ТМШП, см	0,88 ± 0,01	0,90 ± 0,009	p>0,05
ВТС, ум.од.	0,39 ± 0,006	0,40 ± 0,004	p>0,05
іММЛШ, г/м2	36,25 ± 0,90	37,05 ± 0,72	p>0,05
іКДО, мл/м2	48,85 ± 0,97	48,04 ± 0,73	p>0,05
іКСО, мл/м2	16,21 ± 0,91	16,03 ± 0,50	p>0,05
ФВ, %	66,68 ± 1,77	66,25 ± 1,19	p>0,05
СІ, л/м2	2,38 ± 0,09	2,40 ± 0,09	p>0,05
УІ, мл/м2	32,64 ± 1,23	32,01 ± 0,89	p>0,05
ЛП, см	3,34 ± 0,05	3,29 ± 0,04	p>0,05
Е/А, ум.од	1,48 ± 0,05	1,43 ± 0,03	p>0,05
САТ, мм рт. ст.	119,09 ± 0,99	117,82 ± 0,92	p>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	77,33 ± 1,08	75,71 ± 0,98	p>0,05
ЧСС, за 1 хв	73,28 ± 2,15	75,08 ± 1,89	p>0,05

Статистичний аналіз за методом рангової кореляції Спірмена не виявив значимих кореляційних зв'язків між плазмовими рівнями МНП та СНП з показниками внутрішньосерцевої геометрії та гемодинаміки.

Отже, при поглибленому обстеженні жінок без ознак серцево-судинної патології було встановлено, що результати загальноклінічних та інструментальних досліджень знаходяться в межах вікових норм та, загалом, практично не відрізняються від таких у носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) та у аналогічної групи чоловіків.

Що ж до загальних плазмових рівнів МНП та СНП, то у групах респондентів без ознак серцево-судинної патології жінки мали статистично значуще вищі показники обох пептидів аніж чоловіки. Окрім того, носійство поліморфної алелі С гена *BNP* у жінок контрольної групи асоціювалось із вищими плазмовими рівнями МНП в порівнянні з гомозиготами ТТ. На противагу, рівні циркулюючого СНП у носіїв алелі С статистично значуще не відрізнялись від таких у гомозигот ТТ.

На відміну від осіб чоловічої статі, більшість жінок контрольної групи мали надлишкову масу тіла. Плазмова концентрація МНП при високих показниках ІМТ була нижчою при порівнянні із жінками з нормальним ІМТ та із чоловіками аналогічної клінічної та вікової групи не залежно від носійства поліморфних варіантів гена *BNP*. Подібні результати були отримані і при визначенні плазмових рівнів СНП: у жінок з надлишковою масою тіла вони були статистично значуще нижчими.

Генетичне дослідження щодо носійства того чи іншого поліморфного варіанта гена *BNP* визначило, що у групі контролю серед жінок 40-65 років Подільського регіону України алель С є переважаючим, як і у чоловіків. Дані результати вказують на відсутність різниці у частотному розподілі поліморфних алелей гена *BNP* за статевою приналежністю.

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:

Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Кульчевич ЛВ, Шевчук ОК. *BNP*: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркеру крізь призму статевого диморфізму. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(4):571-576. DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02)

Розділ 4

Поліморфізм гена *BNP* та плазмові концентрації натрійуретичних пептидів у жінок з ЕГ та ЕГ, що ускладнена ХСН

Розвиток будь-якої фенотипової ознаки людини відбувається внаслідок взаємодії генетичних та зовнішніх чинників. Вагома роль у якісній та кількісній експресії генів, що кодують певну ознаку, належить можливим мутаціям, зокрема точковим, так званим, однонуклеотидним (SNPs). ЕГ та ХСН, що розвивається на її тлі, складають один із найпоширеніших та один із найбільш значимих патологічних тандемів в практичній медицині. Це спонукало в основу даного дослідження покласти пошук можливих асоціативних зв'язків між фенотипологічними проявами поліморфізму кодуючого гена *BNP*, які реалізуються у клінічних особливостях, змінах лабораторних та інструментальних показників стану серцево-судинної системи, та зовнішніми факторами, що сприяють дебюту та прогресуванню ЕГ і ХСН.

4.1. Розподіл частот поліморфних варіантів гена *BNP* серед жінок мешканок Подільського регіону України хворих на есенціальну гіпертензію.

Основна група обстежених жінок мешканок Подільського регіону України постменопаузального віку становила 113 осіб, що були розділені згідно наявності чи відсутності ХСН на дві групи: перша основна – жінки з ЕГ II ст. (62 особи) та друга основна – жінки із ЕГ, що ускладнена ХСН (51 особа).

Як і жінки контрольної групи, вони були обстежені методом полімеразної ланцюгової реакції на носійство поліморфних варіантів гену *BNP* (SNP rs198389: T381C). Частотний розподіл успадкування різних варіантів генотипу залежно від переважання Т чи С алелі кодуючого гена відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Встановлено, що у жінок з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, розподіл частот був подібний до групи контролю (Рис. 4.1) [243, 171].

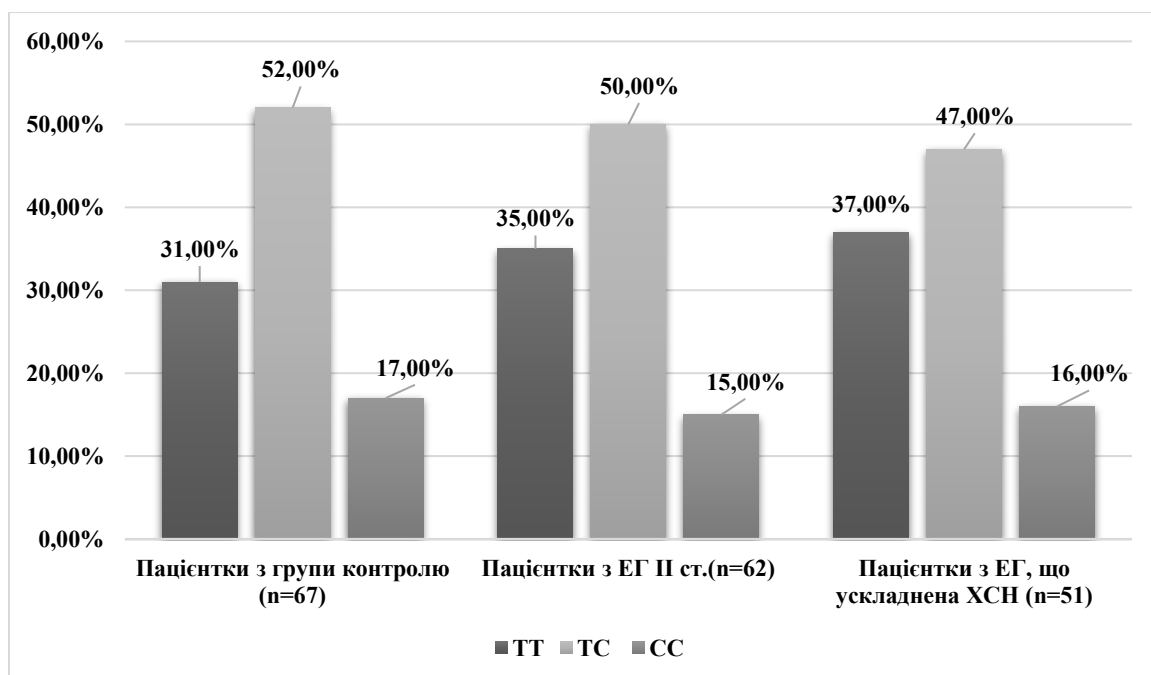


Рис. 4.1 Розподіл частот генотипів серед жінок, мешканок Подільського регіону України з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, (%).

Слід відзначити, що так само, як і у осіб без ознак серцево-судинної патології, не було встановлено статистично значущої різниці між частотою носійства різних варіантів гену *BNP* між групами жінок та чоловіків відповідного віку та клінічного статусу ($p < 0,05$) [233].

Аналогічно до контрольної групи, гетерозигот TC та гомозигот CC було об'єднано в групу носіїв алелі C. Статистично значущих відмінностей у розподілі частот поліморфних варіантів гена *BNP* для жінок контрольної та основних груп за критерієм χ^2 виявлено не було (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл частот поліморфних варіантів гена *BNP* серед жінок, мешканок Подільського регіону України з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН (%).

Група \ Генотип	Група контролю (n=67) (1)	Пацієнтки з ЕГ II ст. (n=62) (2)	Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51) (3)	p
Гомозиготи TT (n=62)	31% (n=21)	35% (n=22)	37% (n=19)	

Носії алелі С (n=118)	69% (n=46)	65% (n=40)	63% (n=32)	
χ^2 (1/2)	0,248			0,619
χ^2 (1/3)	0,452			0,502
χ^2 (2/3)		0,038		0,846

Поряд із носійством поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) певний вплив на розвиток та перебіг ЕГ, безумовно, чинять зовнішні сприяючі фактори, такі як обтяжений сімейний анамнез, надлишкова маса тіла, тривалість ЕГ тощо. Встановлено, що у підгрупі жінок хворих на ЕГ II ст. обтяжений спадковий анамнез був зафіксований у 45 (73%) осіб, тоді як у контрольній групі на це вказувало лише 19 (28%) жінок. Частка осіб як з генотипом ТТ, так і носіїв алелі С у групах жінок з обтяженою та не обтяженою спадковістю за критерієм χ^2 статистично значуще не відрізнялась.

Що ж стосовно другої основної групи жінок хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН, то аналіз встановив 100% (n=51) обтяженість сімейного анамнезу.

Цілком зрозуміло, що тривалість будь-якого захворювання чинить певний вплив на ймовірність розвитку його ускладнень. За даними обстеження з'ясовано, що тривалість ЕГ у жінок першої основної групи (при ЕГ II ст.) статистично значуще менша і становить $6,61 \pm 0,37$ років в порівнянні з $16,8 \pm 0,62$ роками при ЕГ, що ускладнена ХСН. До того ж, тривалість захворювання у носіїв алелі С першої основної групи статистично значуще більша, аніж у гомозигот ТТ ($p < 0,05$), та не відрізняється у носіїв того чи іншого варіанту гена *BNP* у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН (Табл. 4.2). Така ж закономірність прослідковувалась і у чоловіків, хворих на ЕГ [233].

Таблиця 4.2

Тривалість ЕГ у жінок при успадкуванні поліморфних алелей гену *BNP*, роки

Група Генотип	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=62)	Пацієнти з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	p
Гомозиготи ТТ (n=41)	5,63 ± 0,47 (n=22) (1)	17,31 ± 1,14 (n=19) (2)	p ₂₋₁ <0,05
Носії алелі С (n=72)	7,15 ± 0,50 (n=40) (3)	16,53 ± 0,73 (n=32) (4)	p ₄₋₃ <0,05
p	p ₃₋₁ <0,05	p ₄₋₂ >0,05	

Надлишкова маса тіла є одним із модифікуючих факторів ризику розвитку ЕГ та прогресуванню її в ХСН [121, 122]. Встановлено, що серед жінок з ЕГ II ст. 84% обстежених мають надлишкову масу тіла, серед жінок із ХСН таких 88% проти 70% у групі жінок без ознак серцево-судинної патології. Аналіз частки осіб з різним ІМТ за умови носійства поліморфних варіантів гену *BNP* виявив, що як серед гомозигот ТТ так і серед носіїв алелі С в обох основних групах зіставлення частіше зустрічається надлишкова маса тіла та ожиріння. Якщо ж розглядати частку осіб з високим ІМТ серед жінок-носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), то за критерієм χ^2 в усіх групах порівняння відмінності в розподілі частот були статистично не значущі (p>0,05). Таким чином, як у пацієток з ЕГ II ст., так і у жінок з ХСН статистично значущих асоціацій між надмірною масою тіла та успадкуванням поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) виявлено не було.

Отже, у жінок постменопаузального віку Подільського регіону України частота поширення поліморфних варіантів гена *BNP* відповідає загально-визнаним вітчизняним та закордонним даним: незалежно від статевого складу популяції, в ній переважає носійство поліморфної алелі С гена *BNP*. Статистичний аналіз даних, отриманих при початковому обстеженні вказаної когорти осіб, показав, що наявність ЕГ, ускладненої ХСН, асоціюється із

обтяженим спадковим анамнезом практично у всіх пацієнток, значно більшою тривалістю захворювання та наявністю надлишкової маси тіла і ожиріння.

4.2. Плазмові рівні МНП у жінок носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.

МНП – один із основних біомаркерів, що сигналізує про зміни функціонального стану серцево-судинної системи і є однією із складових багаторівневої структури, яка протидіє РААС. Його синтез залежить від багатьох чинників: віку, статі, ІМТ, наявності серцево-судинної патології, коморбідності, вживання лікарських засобів, але найперше – від експресії кодуючого гена, особливо, якщо він зазнав певної мутації з формуванням поліморфних варіантів. В роботі вперше було досліджено можливі асоціації між плазмовими концентраціями пептиду, структурними особливостями його гену, масою тіла, віком та іншими показниками у постменопаузальних жінок, що проживають на території Поділля.

Методом імуноферментного аналізу було встановлено, що рівень МНП у плазмі крові жінок з ЕГ II ст. і, відповідно, наявною ГЛШ становить $82,15 \pm 1,47$ пг/мл, а у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН – $193,27 \pm 2,98$ пг/мл і статистично значуще вищий від показників у групі контролю ($p < 0,05$) [171, 242] та від показників у аналогічних групах чоловічої статі (Рис. 4.2) [233].

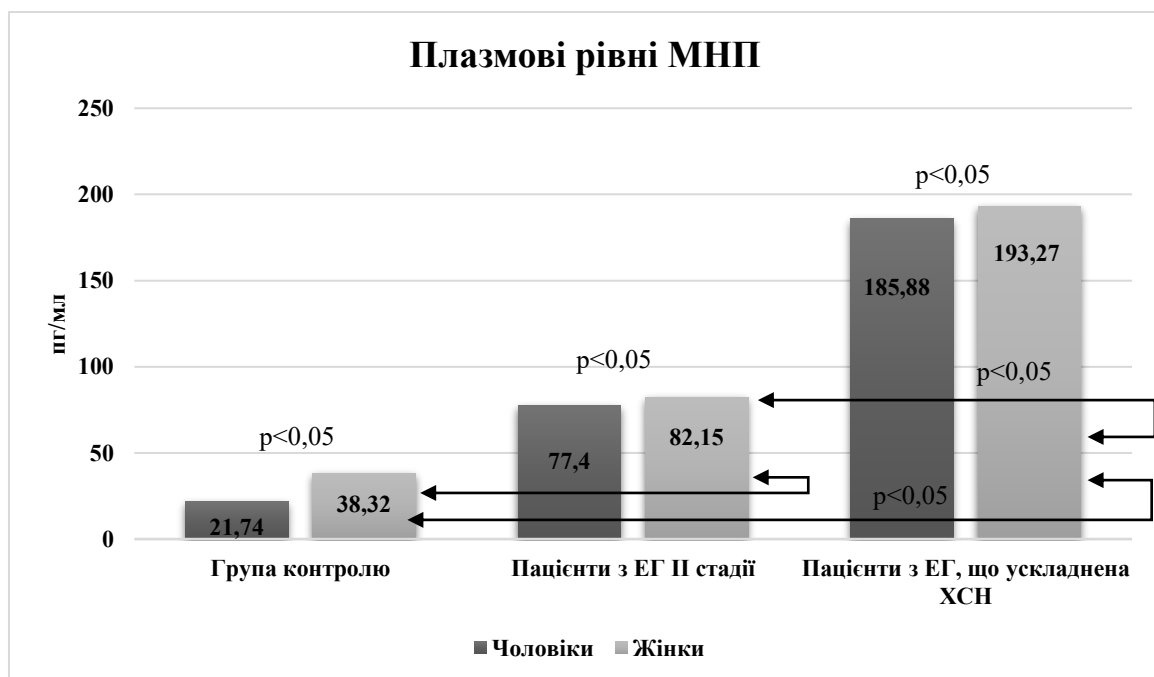


Рис. 4.2 Плазмові рівні МНП у мешканців Подільського регіону України з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, пг/мл.

Визначення плазмових рівнів МНП з урахуванням носійства поліморфних варіантів гену *BNP* встановило, що, як гомозиготи ТТ, так і носії алелі С мають найвищі показники МНП при наявності у них ХСН [171]. Водночас, як в контрольній, так і в основних групах обстежених жінок у носіїв алелі С визначались статистично значуще вищі рівні пептиду в плазмі крові ($p < 0,05$) (Табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Плазмові рівні МНП у жінок основних груп при успадкуванні поліморфних варіантів гену *BNP*, пг/мл

Група Генотип	Група контролю (n=67)	Пацієнтки з ЕГ II ст. (n=62)	Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	p
Гомозиготи ТТ (n=62)	34,6 ± 1,28 (n=21) (1)	78,20 ± 2,46 (n=22) (2)	182,63 ± 2,74 (n=19) (3)	p ₂₋₁ < 0,05 p ₃₋₁ < 0,05 p ₃₋₂ < 0,05
Носії алелі С (n=118)	40,03 ± 0,61 (n=46) (4)	84,32 ± 1,77 (n=40) (5)	199,59 ± 4,10 (n=32) (6)	p ₅₋₄ < 0,05 p ₆₋₄ < 0,05 p ₆₋₅ < 0,05
p	p ₄₋₁ < 0,05	p ₅₋₂ < 0,05	p ₆₋₃ < 0,05	

При порівнянні з групами чоловіків отримані цікаві результати: незважаючи на те, що плазмові рівні МНП у жінок з ЕГ II ст. та жінок з ХСН статистично значуще вищі, аніж у аналогічних групах чоловіків, при ранжуванні результатів у відповідності з успадкованим генотипом виявлено, що носії алелі С чоловічої статі мали вищі показники МНП ($p < 0,05$) (Рис. 4.3) [233].

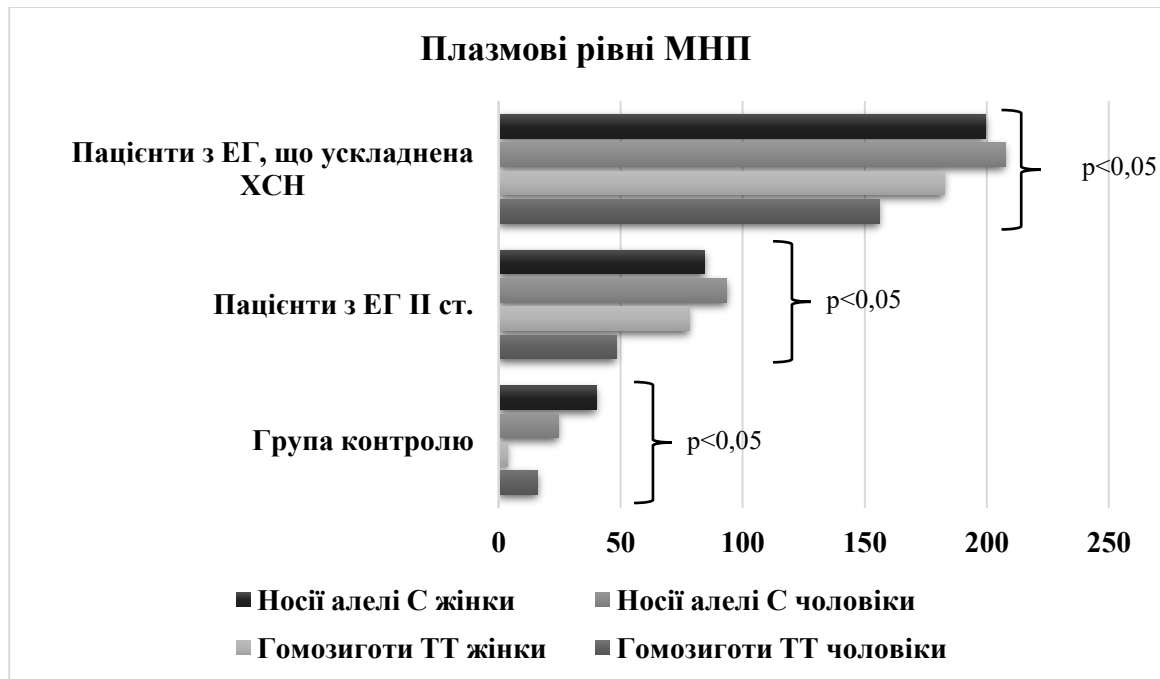


Рис. 4.3 Плазмові рівні МНП у мешканців Подільського регіону України з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, з урахуванням алельного поліморфізму гена *BNP*, пг/мл.

Статистичний аналіз виявив також залежність плазмової концентрації МНП від віку. На відміну від контрольної групи, в основних прослідковується чітке підвищення плазмового рівня пептиду у жінок більш старшого віку. Так встановлено, що жінки старше 60 років, що хворіють на ЕГ, ускладнену ХСН, мають статистично значуще вищий рівень МНП в плазмі крові, аніж молодші пацієнтки з ХСН та особи з неускладненою ЕГ ($p < 0,05$) (Рис. 4.4).



Рис. 4.4 Плазмові рівні МНП у жінок основних груп в залежності від віку,

пг/мл

Окрім того була простежена відмінність у плазмових рівнях МНП у різних вікових групах жінок в залежності від успадкованого поліморфізму гена *BNP*. Так, серед осіб групи контролю та пацієток з ЕГ, що ускладнена ХСН, носії алелі С мали статистично значуще вищі концентрації пептиду в плазмі крові, в порівнянні з гомозиготами ТТ ($p < 0,05$) в усіх вікових групах. Натомість, у групі жінок з ЕГ II ст. лише носії алелі С старше 50 років мали вищі рівні циркулюючого пептиду, аніж гомозиготи ТТ (Рис. 4.5).

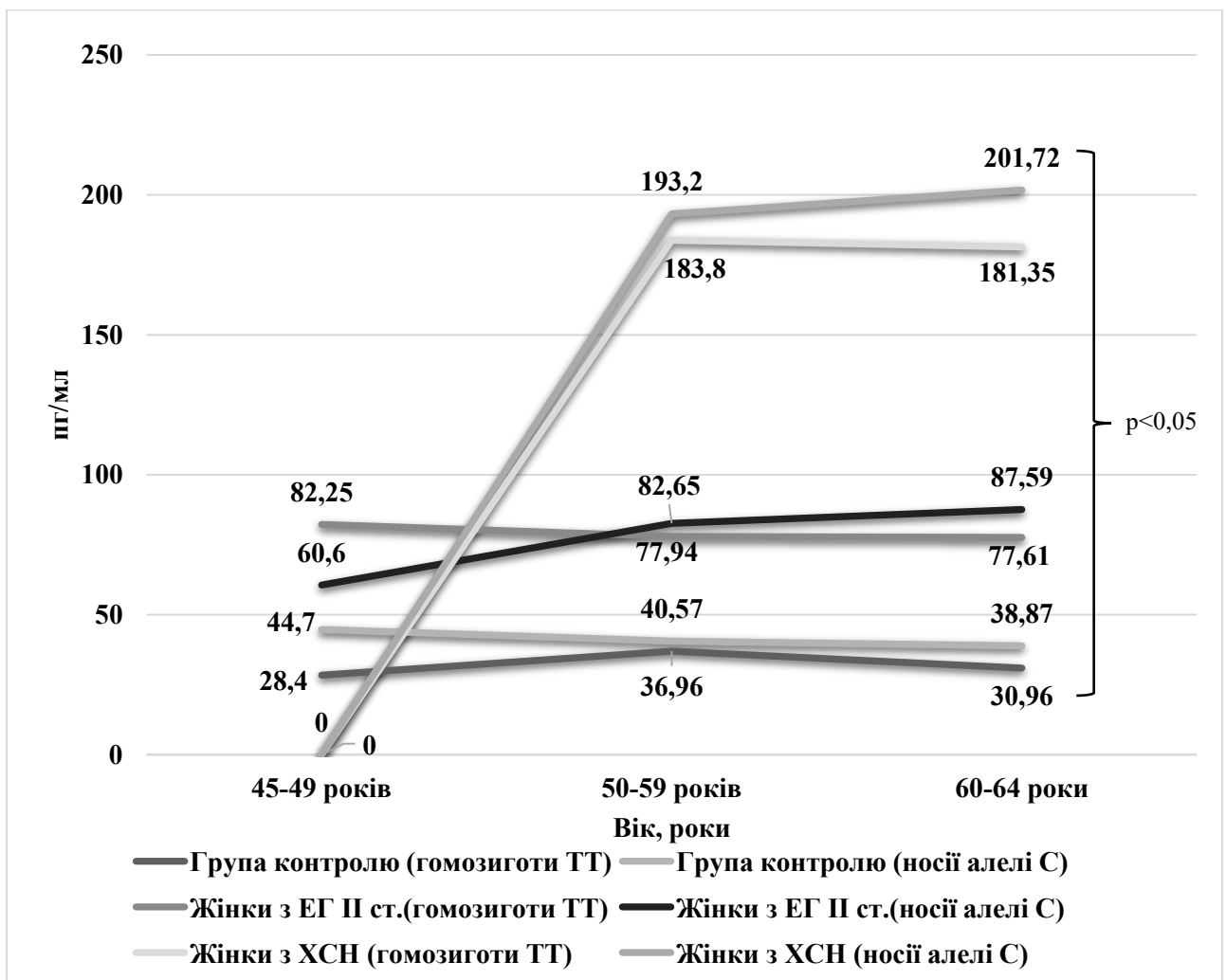


Рис. 4.5 Плазмові рівні МНП у жінок основних груп в залежності від віку та успадкування поліморфних варіантів гена *BNP*, пг/мл

Попри те, що МНП є давно визнаним «еталонним» біомаркером для диференційної діагностики в кардіології, наведені вище дані вказують на те, що певні його рівні виходять за межі середньостатистичних норм. Це спонукало до розрахунку порогових рівнів даного пептиду саме у осіб жіночої статі, які

з змогли б допомогти персоніфікувати діагностику ЕГ та ХСН, а також виокремити із великого масиву людей когорту осіб для поглибленого обстеження стану серцево-судинної системи. Отже:

- рівень МНП $\geq 59,415$ пг/мл (чутливість – 98,38%, специфічність – 89,5%, безпомилковість – 97,00%, хибнонегативна відповідь – 1,62%, хибнопозитивна відповідь – 10,5%) дозволяє діагностувати пацієток з ЕГ, у яких наявна ГЛШ без ознак ХСН;

- рівень МНП $\geq 136,2$ пг/мл (чутливість – 100,00%, специфічність – 100,00%, безпомилковість – 100,00%, хибнонегативна відповідь – 0,00%, хибнопозитивна відповідь – 0,00%) дозволяє діагностувати ГЛШ у осіб з ЕГ, що ускладнена ХСН [171].

Окрім того, розраховані порогові рівні можуть стати скринінговими «точками відсічення» для діагностики ГЛШ при ЕГ та ХСН за умови врахування носійства генотипу ТТ чи алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C).

- рівень МНП $\geq 55,44$ пг/мл (чутливість – 95,4%, специфічність – 92,00%, безпомилковість – 96,20%, хибнонегативна відповідь – 4,6%, хибнопозитивна відповідь – 8,00%) дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ II стадії у гомозигот ТТ жіночої статі;

- рівень МНП $\geq 61,015$ пг/мл (чутливість – 92,00%, специфічність – 90,70%, безпомилковість – 84,14%, хибнонегативна відповідь – 8,00%, хибнопозитивна відповідь – 9,30%) дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ II стадії у носіїв алелі С жіночої статі;

- рівень МНП $\geq 130,135$ пг/мл (чутливість – 98,00%, специфічність – 95,5%, безпомилковість – 98,00%, хибнонегативна відповідь – 2,00%, хибнопозитивна відповідь – 4,5%) дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ з ХСН у гомозигот ТТ жіночої статі;

- рівень МНП $\geq 139,625$ пг/мл (чутливість – 98,8%, специфічність – 98,24%, безпомилковість – 92,00%, хибнонегативна відповідь – 1,2%, хибнопозитивна відповідь – 1,76%) дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ з ХСН у носіїв алелі С жіночої статі.

Як показано вище, у носіїв алелі С було визначено вищі плазмові рівні пептиду, тобто, з одного боку, вищий рівень МНП у даних осіб може свідчити про високу активність РААС, що викликає масивний викид пептиду у відповідь, з іншого – це показник функціонування системи, що підтримує серцево-судинний гомеостаз [249]. Однак, визначення найвищих плазмових рівнів МНП у осіб із ХСН все ж доводить його прогностично негативну роль незалежно від генетичного підґрунтя.

Наступним кроком стало визначення плазмових рівнів МНП у пацієнток з різними ступенями АГ. Встановлено, що у жінок першої основної групи з ЕГ II ст. АГ 1 ступеня мала місце у 20 (32%) осіб, АГ 2 ступеня – у 35 (56%) хворих, АГ 3 ступеня – у 7 (12%) пацієнток. У обстежених з ЕГ, що ускладнена ХСН, показники були наступними: АГ I ст. діагностована у 7 (14%) осіб, АГ II ст. – у 32 (63%) хворих, АГ III ст. – у 12 (23%) пацієнток. Аналіз плазмових рівнів МНП у жінок при різних ступенях АГ показав, що незалежно від стадії ЕГ статистично значуща різниця між плазмовими концентраціями МНП при різних рівнях АТ відсутня ($p > 0,05$). Окрім того, рівні циркулюючого пептиду у гомозигот ТТ не відрізнялись від таких у носіїв алелі С обох основних груп при АГ 1 ступеню, але були вищими у носіїв алелі С при АГ 2 та 3 ступеню як при ЕГ II ст., так і при ХСН.

Літературні джерела вітчизняних та закордонних авторів вказують на наявність оберненої залежності між показниками ІМТ та плазмовими рівнями натрійуретичних пептидів [11,18,25,135]. Ці закономірності були підтверджені і даним дослідженням, зокрема, у жінок 40-65 років не залежно від стадії ЕГ найвищі показники плазмових рівнів МНП статистично значуще визначались при нормальній масі тіла і були меншими при зростанні показників ІМТ ($p < 0,05$) (Табл.4.4) [171]. Практичне значення має те, що отримані дані відрізнялись від результатів аналогічних досліджень у чоловіків, де вказані закономірності були визначені лише для осіб із ЕГ, що ускладнена ХСН і не спостерігались при ЕГ II стадії [233].

Таблиця 4.4

Плазмові рівні МНП у жінок основних груп в залежності від ІМТ, пг/мл

ІМТ Стадія ЕГ	Норма (18,5-24,9) (n=20)	Надлишкова маса тіла (25-29,9) (n=43)	Ожиріння (30,0 і вище) (n=4)	Р
Пацієнтки з ЕГ II ст. (n=62)	97,85 ± 2,26 (n=10) (1)	86,65 ± 0,89 (n=23) (2)	73,16 ± 1,60 (n=29) (3)	p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ <0,05
Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	237,42 ± 10,85 (n=6) (4)	197,48 ± 1,01 (n=18) (5)	180,66 ± 1,89 (n=27) (6)	p ₅₋₄ <0,05 p ₆₋₄ <0,05 p ₆₋₅ <0,05
р	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	p ₆₋₃ <0,05	

Крім того в усіх групах обстежених жінок при будь-якому ІМТ статистично значуще вищі плазмові рівні пептиду мали носії алелі С (p<0,05) (Рис. 4.6).

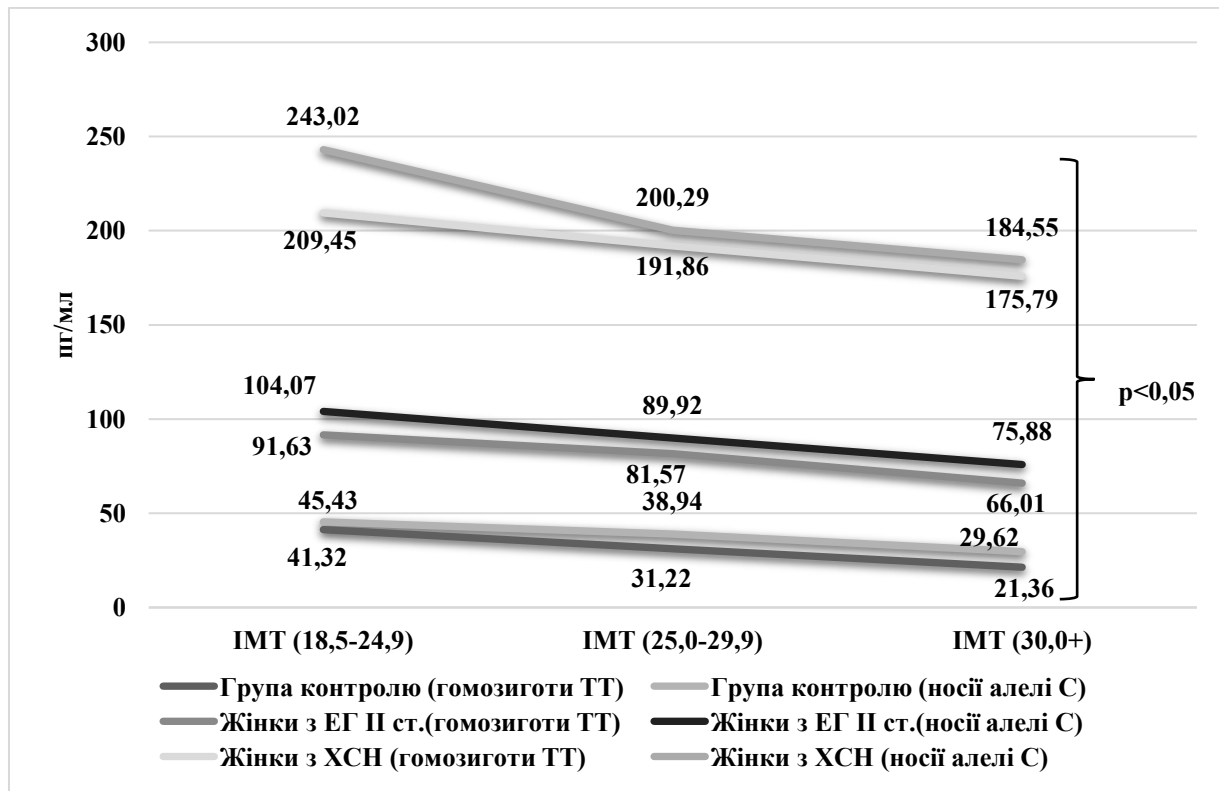


Рис. 4.6 Плазмові рівні МНП в залежності від ІМТ та генотипу, основна група, пг/м

Враховуючи вище вказані розбіжності, було запропоновано розрахувати порогові рівні плазмової концентрації МНП для жінок при різних значеннях ІМТ, що може допомогти індивідуалізувати діагностику ГЛШ при ЕГ та ХСН на тлі ЕГ з урахуванням фенотипових особливостей метаболізму [248].

При ІМТ 18,5-24,9:

- рівень МНП $\geq 69,1$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ II ст. (скорегований рівень для гомозигот ТТ $\geq 66,405$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 73,31$ пг/мл);

- рівень МНП $\geq 159,055$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ, ускладненій ХСН (скорегований рівень для гомозигот ТТ $\geq 150,79$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 164,06$ пг/мл).

При ІМТ 25-29,9:

- рівень МНП $\geq 61,38$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ II ст. (скорегований рівень для гомозигот ТТ $\geq 56,6$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 64,28$ пг/мл);

- рівень МНП $\geq 141,945$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ, ускладненій ХСН (скорегований рівень для гомозигот ТТ $\geq 136,56$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 144,9$ пг/мл).

При ІМТ 30,0 і вище:

- рівень МНП $\geq 50,825$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ II ст. (скорегований рівень для гомозигот ТТ $\geq 40,4$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 51,59$ пг/мл);

- рівень МНП $\geq 126,62$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ при ЕГ, ускладненій ХСН (скорегований рівень для гомозигот ТТ $\geq 121,75$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 129,28$ пг/мл) [171].

При цьому для усіх розрахованих показників чутливість складає 100,00%, специфічність – 100,00%, безпомилковість – 100,00%, хибнонегативна відповідь – 0,00%, хибнопозитивна відповідь – 0,00%. У чоловіків подібні розрахунки не проводились.

Основним наслідком експресії гену *BNP* є первинна регуляція процесів синтезу пептиду, що клінічно проявляється у зміні його плазмових рівнів. У роботі вперше було показано можливі варіанти цих змін у жінок з ЕГ та ХСН різного віку, при різній масі тіла, різному ступені АГ з урахування носійства поліморфних варіантів кодуючого гена. Окрім того, вперше у жінок постменопаузального віку для скринінгової персоніфікованої діагностики ЕГ та ХСН було запропоновано розрахунок порогових рівнів МНП при врахуванні даного спадкового чинника та різних показників ІМТ.

4.3. Плазмові рівні СНП у жінок носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.

Судинний натрійуретичний пептид (СНП) – третій представник сімейства НУП, біологічно активних речовин, активність яких забезпечує певні ланки в системі контролю функціонування РААС. Спочатку роль цього пептиду у регуляції серцевої діяльності значною мірою ігнорувалася, оскільки більшість науковців зосереджувались на вивченні серцевих гормонів АНП (передсердний натрійуретичний пептид) та МНП. Однак, з часом почали з'являтися дослідження, що доводили зв'язок плазмових рівнів СНП не лише із судинними змінами при ЕГ, а й із ремоделюванням міокарду при розвитку серцевої недостатності [17,112,116]. В даній роботі були здійснені спроби проаналізувати плазмові рівні даного пептиду у жінок з ЕГ II ст. та при розвитку ХСН.

Як і для МНП, плазмові рівні СНП були визначені за допомогою ІФА та проаналізовані статистично з урахуванням аналогічних ймовірно взаємопов'язаних факторів, таких як носійство поліморфних варіантів гена *BNP*, вік, ступінь АГ, ІМТ тощо.

Було встановлено, що рівень СНП у плазмі крові жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН становить $6,63 \pm 0,13$ пмоль/мл і є статистично значуще вищим, аніж при ЕГ II ст. ($4,90 \pm 0,18$ пмоль/мл) та у жінок без ознак серцево-судинної патології ($3,44 \pm 0,10$ пмоль/мл) [242, 243]. При порівнянні з показниками в основних групах чоловіків, отримано наступні результати: у жінок контрольної групи та

хворих на ЕГ, що ускладнена ХСН, плазмові рівні СНП статистично значуще вищі ніж у відповідних групах чоловіків. Проте, у групах хворих на ЕГ II ст., навпаки, у чоловіків визначено вищі значення СНП в плазмі крові ($p < 0,05$) [233].

Знайдені відмінності спонукали до розрахунку діагностичних порогових рівнів пептиду, що дозволить використовувати диференційований статевобумовлений підхід до інтерпретації отриманих лабораторних показників плазмових рівнів СНП у жінок в постменопаузі при діагностиці ГЛШ при ЕГ та ХСН. Таким чином:

- рівень $\text{СНП} \geq 4,09$ пмоль/мл (чутливість – 67,7%, специфічність – 76,11%, безпомилковість – 72,09%, хибнонегативна відповідь – 32,3%, хибнопозитивна відповідь – 23,89%) дозволяє діагностувати ГЛШ у пацієток з ЕГ II ст.;

- рівень $\text{СНП} \geq 5,8$ пмоль/мл (чутливість – 80,4%, специфічність – 75,8%, безпомилковість – 77,9%, хибнонегативна відповідь – 19,6%, хибнопозитивна відповідь – 24,2%) дозволяє діагностувати ГЛШ у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН.

Окрім того визначено, що у жінок плазмові рівні СНП не залежать від носійства того чи іншого поліморфного варіанту гена *BNP* ($p > 0,05$) (Табл. 4.5). На відміну від чоловіків, у яких статистично значуще вищі концентрації СНП в межах основних груп були зафіксовані у носіїв алелі С.

Таблиця 4.5

Плазмові рівні СНП у жінок основних груп при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP*, пмоль/мл

Група Генотип	Група контролю (n=67)	Пацієнтки з ЕГ II ст. (n=62)	Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	p
Гомозиготи ТТ (n=62)	3,20 ± 0,22 (n=21) (1)	4,76 ± 0,28 (n=22) (2)	6,26 ± 0,13 (n=19) (3)	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$

Носії алелі С (n=118)	3,56 ± 0,10 (n=46) (4)	4,98 ± 0,23 (n=40) (5)	6,85 ± 0,18 (n=32) (6)	p ₅₋₄ <0,05 p ₆₋₄ <0,05 p ₆₋₅ <0,05
p	p ₄₋₁ >0,05	p ₅₋₂ >0,05	p ₆₋₃ >0,05	

З вищевказаного можна зробити висновок, що у жінок плазмові концентрації СНП не залежать від носійства поліморфного варіанту гена *BNP*. Очевидно, подальші наукові дослідження у жінок слід здійснювати в напрямку пошуку взаємозв'язків між плазмовими рівнями СНП та поліморфізмом саме гена *CNP*.

У зв'язку із відсутністю статистично значущої асоціації між обраним генетичним чинником (поліморфні алелі гена *BNP*) та концентраціями пептиду подальший аналіз був зосереджений на визначенні плазмових рівнів СНП при врахуванні зовнішніх факторів.

Першим чинником був обраний вік. Визначено, що статистично значуще найвищі показники СНП в плазмі крові мали жінки старше 60 років, які страждають на ЕГ, ускладнену ХСН (p<0,05). Що ж до пацієток з ЕГ II ст., то статистично значуще вищі рівні СНП мали жінки старше 50 років, при відсутності різниці в порівнянні з показниками у віковій групі понад 60 років (Рис. 4.7).

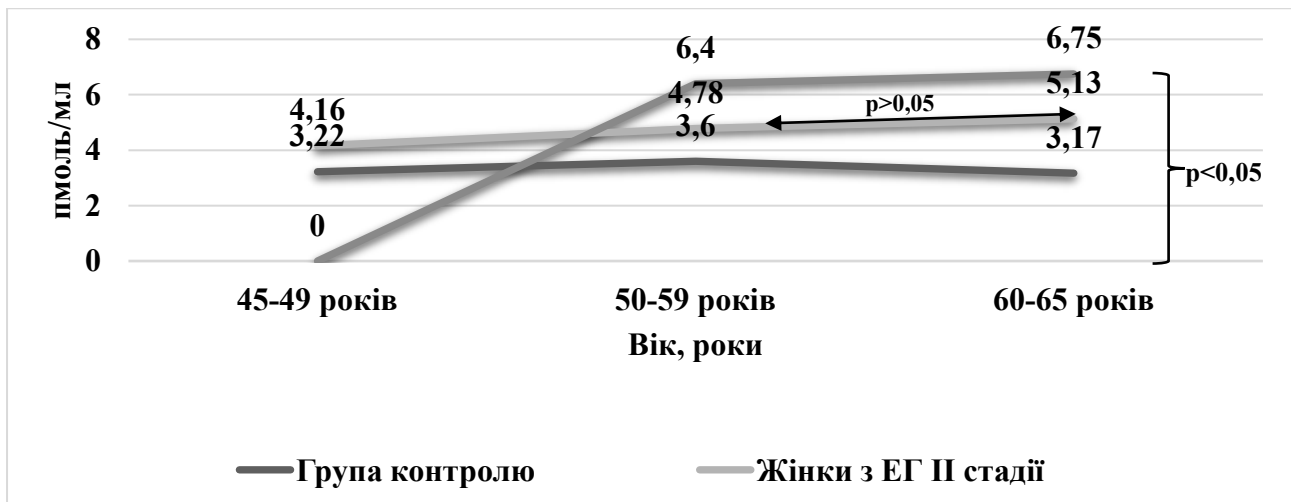


Рис. 4.7 Плазмові рівні СНП у жінок Подільського регіону України в залежності від віку, пмоль/мл.

При аналізі плазмових рівнів СНП в залежності від віку та носійства поліморфного варіанту гена *BNP* встановлено, що носії алелі С в усіх групах порівняння мали статистично значуще вищі рівні пептиду в порівнянні з гомозиготами ТТ лише серед жінок старшої вікової групи (60-65 роки). У віковій групі 50-59 років статистично значущої різниці у плазмових концентраціях СНП в залежності від успадкованого поліморфного варіанту гена *BNP* зафіксовано не було. Серед осіб молодшої вікової групи (45-49 років) вищі рівні циркулюючого пептиду мали носії алелі С у групі контролю та гомозиготи ТТ з ЕГ II ст. (Рис. 4.8).

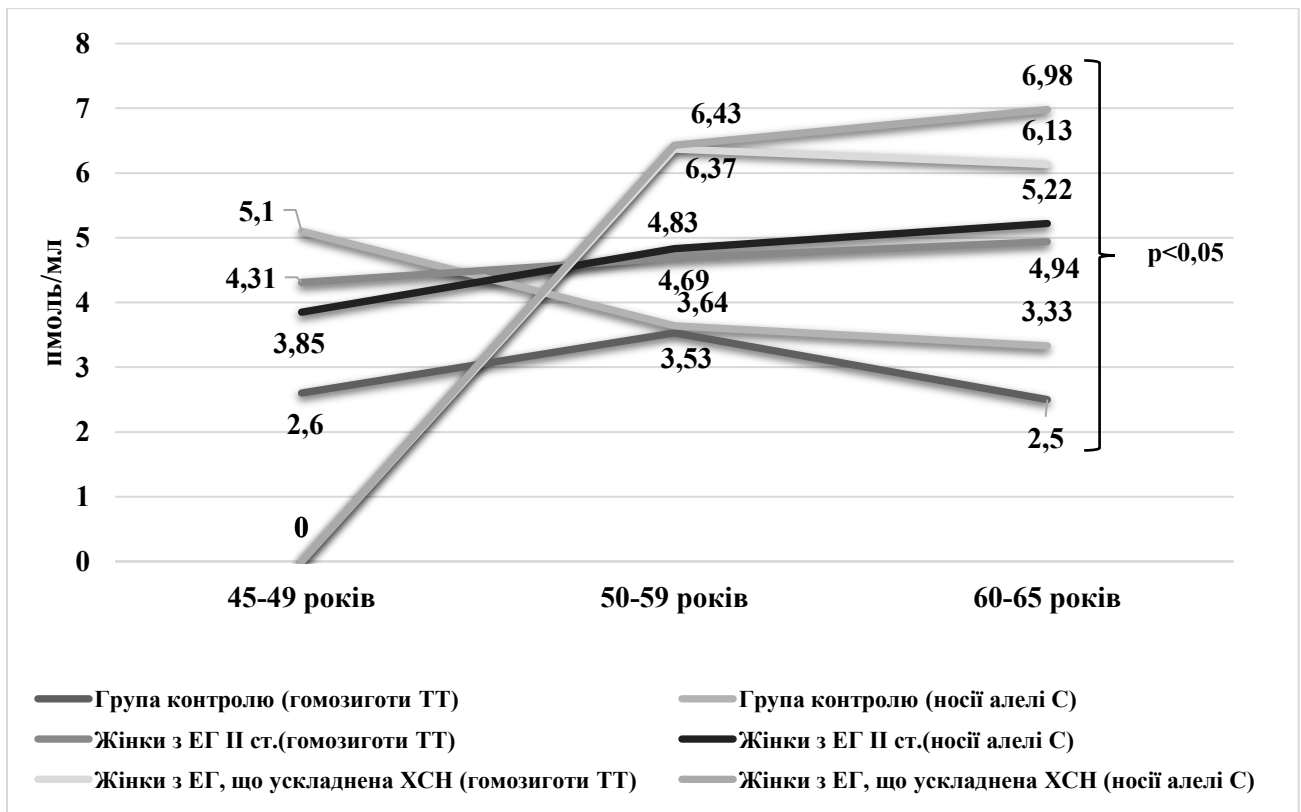


Рис. 4.8 Плазмові рівні СНП у жінок Подільського регіону України в залежності від віку та генотипу, пмоль/мл.

Враховуючи той факт, що базовим біологічним ефектом пептиду є потужна вазодилатація та протидія ключовим ланкам ендотеліальної дисфункції як патогенетичної складової ЕГ, було проаналізовано рівні СНП при різних ступенях АГ. Визначено, що у жінок Подільського регіону 40-65 років концентрація СНП в плазмі крові не асоційована з величиною АТ, як при ЕГ II

стадії, так і при ЕГ, що ускладнена ХСН (Табл. 4.6). Такі ж дані були отримані і при дослідженні чоловічих груп із ЕГ різних стадій [233]. Також не було знайдено значущої різниці у плазмових рівнях пептиду між гомозиготами ТТ та носіями алелі С обох основних груп.

Таблиця 4.6

Плазмові рівні СНП у жінок основних груп в залежності від ступеня АГ, пмоль/мл.

Ступінь АГ Стадія ЕГ	АГ 1 ст. (n=27)	АГ 2 ст. (n=67)	АГ 3 ст. (n=19)	p
Пацієнтки з ЕГ II ст. (n=62)	4,67± 0,24 (n=20) (1)	4,93± 0,25 (n=35) (2)	5,40± 0,75 (n=7) (3)	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05
Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	6,06 ± 4,98 (n=7) (4)	6,66 ± 4,23 (n=32) (5)	6,86 ± 4,12 (n=12) (6)	p ₅₋₄ >0,05 p ₆₋₄ >0,05 p ₆₋₅ >0,05
p	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	p ₆₋₃ <0,05	

Одним із шляхів інактивації натрійуретичних пептидів загалом і СНП зокрема є взаємодія із неспецифічною мембраносоціюваною нейтральною ендопептидазою (NEP). Значна частина NEP синтезується адипоцитами жирової тканини. Тому цілком зрозуміло, що при збільшенні маси жирової тканини ензиматична деградація СНП підвищується. Як наслідок – плазмові рівні СНП знижуються. Така залежність фігурує в більшості наукових джерел. [25, 52, 219]. Це спонукало у цьому дослідженні підтвердити чи спростувати вказані дані стосовно когорти жінок Подільського регіону України 40-64 років, що хворіють на ЕГ.

Було визначено, що у пацієток як з ЕГ II ст., так і з ЕГ, що ускладнена ХСН, при більшому ІМТ плазмові рівні СНП статистично значуще менші (p<0,05) (Таб. 4.7) [243]. В той же час, у чоловіків подібної залежності виявлено не було [233].

Таблиця 4.7

Плазмові рівні СНП у жінок основних груп порівняння в залежності від ІМТ, пмоль/мл.

ІМТ Стадія ЕГ	Норма (18,5-24,9)	Надлишкова маса тіла (25-29,9)	Ожиріння (30,0 і вище)	р
Пацієнтки з ЕГ II ст. (n=62)	6,09± 0,50 (n=10) (1)	5,26± 0,28 (n=23) (2)	4,21± 0,19 (n=29) (3)	p ₂₋₁ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ <0,05
Пацієнтки з ЕГ, що складнена ХСН (n=51)	8,07 ± 0,19 (n=6) (4)	6,95 ± 0,19 (n=18) (5)	6,09 ± 0,12 (n=27) (6)	p ₅₋₄ <0,05 p ₆₋₄ <0,05 p ₆₋₅ <0,05
р	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	p ₆₋₃ <0,05	

При подальшому аналізі не було виявлено статистично значущої різниці у плазмових рівнях пептиду у жінок з різним ІМТ при врахуванні успадкованого поліморфізму гена *BNP* (Рис. 4.9)

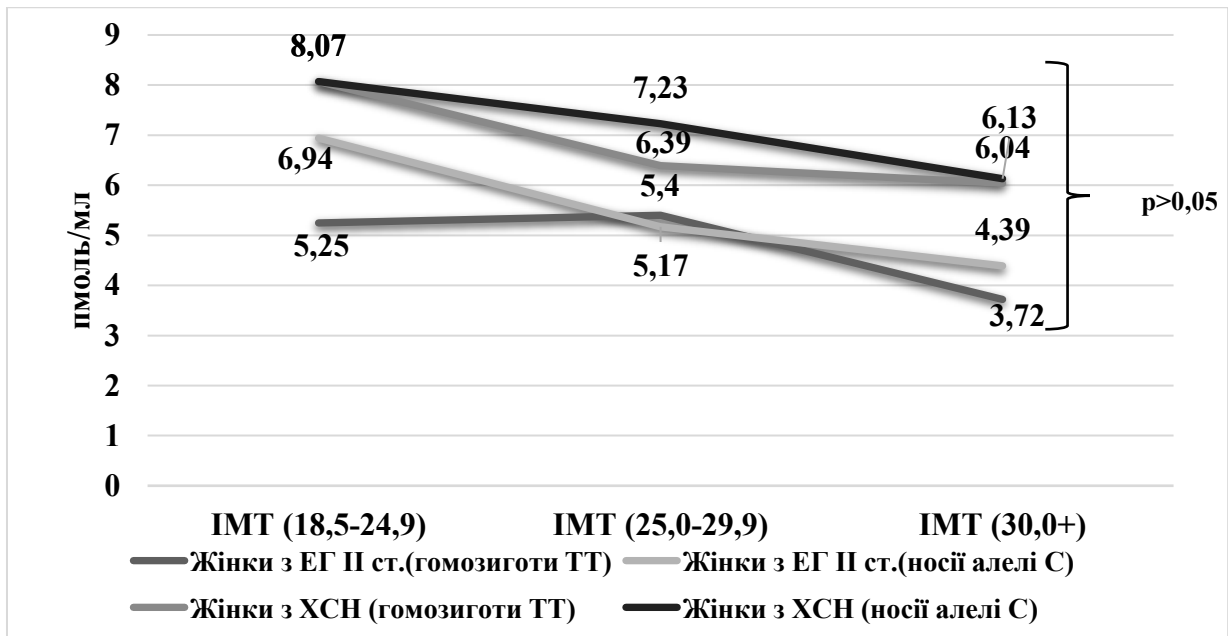


Рис. 4.9 Плазмові рівні СНП у жінок основних груп в залежності від ІМТ та генотипу, пмоль/мл.

У дослідженні було проведено аналіз плазмових рівнів СНП у подільській популяції жінок різного віку при врахуванні низки впливаючих факторів: як генетичних, так і зовнішніх. При цьому встановлено, що носійство поліморфних варіантів гена *BNP* не асоціюється із змінами плазмового рівня даного пептиду. Натомість найвищі концентрації СНП спостерігались у жінок з ХСН, старшої вікової групи з нормальними показниками ІМТ.

4.4. Показники ліпідного обміну та глікемії у жінок, хворих на ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.

Порушення вуглеводного обміну та дисліпідемія є визнаними факторами ризику розвитку та прогресування ЕГ [74]. Закономірно, постала необхідність визначити рівні глюкози, загального холестерину та його фракцій у жінок основної групи не лише у відповідності із стадіями ЕГ, а й проаналізувати, чи відрізняються дані показники у осіб, що успадкували поліморфні алелі гена *BNP*.

Так, визначено, що у осіб другої основної групи (з ознаками ХСН) лабораторні прояви дисліпідемії статистично значуще більш виражені, аніж у жінок з ЕГ II ст. ($p < 0,05$) (Рис. 4.10). Рівень же глікемії в обох когортах не відрізнявся та перебував в межах норми.

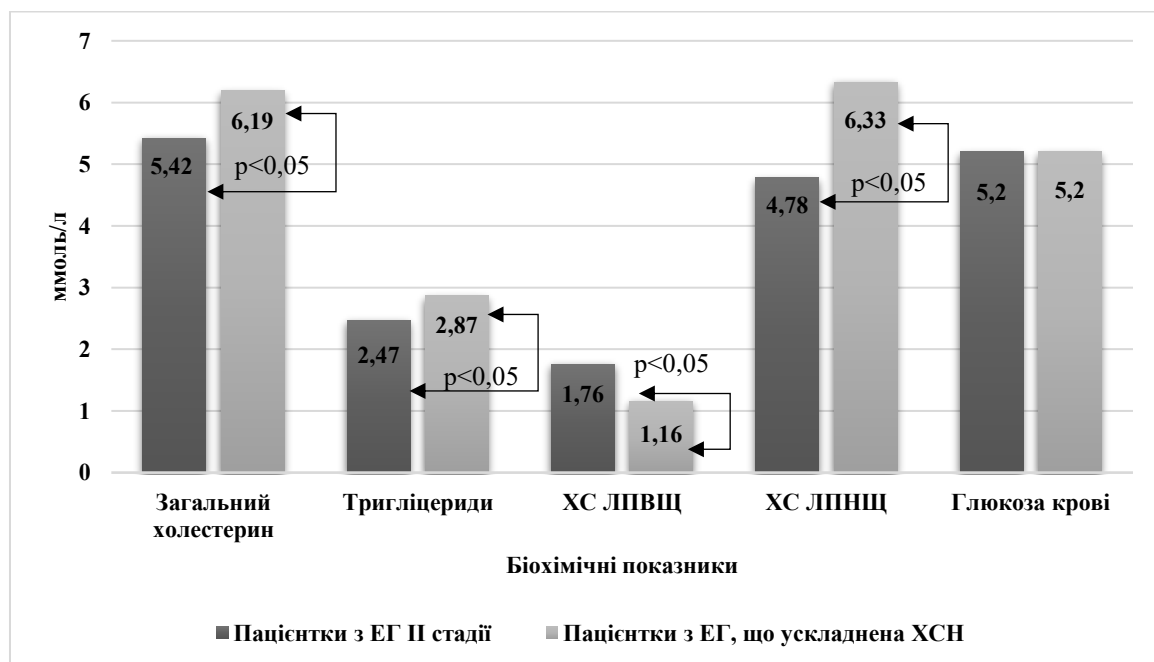


Рис. 4.10. Показники ліпідного обміну та глікемії у жінок основних груп.

При ранжуванні відповідно до успадкованого генотипу, статистично значущої різниці між показниками як у жінок з ЕГ II ст., так і в групі ЕГ, що ускладнена ХСН, виявлено не було ($p > 0,05$) (Табл. 4.10).

Таблиця 4.10
Показники спектру ліпідів та рівень глюкози крові у жінок основної групи при носійстві поліморфних алелей гена *BNP*

Показники		ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Глюкоза крові, ммоль/л
Групи						
Пацієнтки з ЕГ II (n=62)	Гомо зиготи ТТ	5,51±0,14 (1)	2,30±0,21 (2)	1,75±0,11 (3)	4,79±0,2 (4)	4,92±0,22 (5)
	Носії алелі С	5,37±0,10 (6)	2,56±0,15 (7)	1,76±0,08 (8)	4,77±0,15 (9)	5,36±0,13 (10)
Пацієнтки з ЕГ, що ускладнен а ХСН (n=51)	Гомо зиготи ТТ	6,35± 0,13 (11)	3,04±0,21 (12)	1,21±0,11 (13)	6,52±0,27 (14)	5,42±0,24 (15)
	Носії алелі С	6,09±0,08 (16)	2,77±0,15 (17)	1,12±0,06 (18)	6,22±0,4 (19)	5,2±0,17 (20)
p		$p_{6-1} > 0,05$ $p_{16-11} > 0,05$	$p_{7-2} > 0,05$ $p_{17-12} > 0,05$	$p_{8-3} > 0,05$ $p_{18-13} > 0,05$	$p_{9-4} > 0,05$ $p_{19-14} > 0,05$	$p_{10-5} > 0,05$ $p_{20-15} > 0,05$

Отже, лабораторне обстеження жінок основних груп виявило, що із прогресуванням ЕГ та розвитком ХСН у жінок постменопаузального віку поглиблюються порушення в системі ліпідного обміну. При обстеженні це проявляється підвищенням рівня загального холестерину та змінами у співвідношенні між його фракціями. При цьому зміна цих показників спостерігається у обох підгрупах обстежених жінок, незалежно від успадкування ними поліморфних варіантів гена *BNP*.

Вивчення генетичних передумов розвитку серцево-судинних захворювань в кожній окремо взятій популяції, безумовно, є первинним і визначальним кроком в діагностичному алгоритмі. Асоціативний ряд, що вибудовується із

взаємозв'язків між спадковим підґрунтям, впливом численних модифікованих та немодифікованих сприяючих чинників та формуванням фенотипових ознак допоможе в подальшому індивідуалізувати діагностику структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при ЕГ та ХСН. Більше того, ці дані доповнять попередні напрацювання в напрямку виокремлення та формування груп ризику та груп пацієнтів, що потребують ґрунтовного поглибленого обстеження.

Таким чином, подальші дослідження повинні базуватись на даних, що в подільській популяції жінок постменопаузального віку переважає частка осіб із генотипом ТС та успадкуванням поліморфної алелі С гена *BNP*. Найвища плазмова концентрація МНП та СНП визначається у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, при цьому носії алелі С мають статистично значуще вищі рівні МНП при відсутності такої різниці стосовно плазмового вмісту СНП. Дані щодо оберненої залежності плазмових рівнів пептидів від ІМТ, що були описані в наукових джерелах, підтвердились на популяції жінок Подільського регіону України, що доводить необхідність приділити більш пильну увагу вказаним взаємозв'язкам.

Розрахунок порогових рівнів МНП та СНП при ЕГ та ХСН як в загальній популяції, так і при носійстві поліморфних варіантів кодуючого гена виводить діагностичні можливості на новий щабель і, без сумніву, заслуговує на якнайшвидше впровадження в практичну медицину.

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Sursaieva L, Zhebel V. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. *Sapporo Medical Journal*. 2020;55(07).
2. Сурсаєва ЛМ. «Бути чи не бути?» Перспективи та можливості застосування СНП як сигнального показника структурно-функціональних змін міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. *Вісник*

Вінницького національного медичного університету. 2021;25(3):432-437.
DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-15)

3. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Показник індексу маси тіла як корегуючий чинник в інтерпретації плазмового рівня мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XIII Міжнародної науково-практичної конференції Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects; 2022 черв. 19-21; Берлін, Німеччина; 2022, с. 127-133
4. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Роль rs198389 поліморфізму гена *bnp* в діагностичних можливостях мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XXIV Міжнародної науково-практичної конференції Multidisciplinary academic notes. Science research and practice; 2022 черв. 21-24; Мадрид, Іспанія; 2022, с. 301-305

Розділ 5

Структурні і функціональні особливості міокарда у жінок – носійв поліморфних варіантів гена *BNP* з есенціальною гіпертензією та при її ускладненні хронічною серцевою недостатністю

Із прогресуванням ЕГ судини і міокардіоцити змушені функціонувати в умовах постійного підвищеного навантаження, що з часом неодмінно призводить до їх структурних змін [49]. Даний процес введений в медичну літературу в 70-х роках N.Sharp під назвою «ремоделювання» [158].

При ЕГ ремоделювання міокарда, з одного боку, є компенсаторною реакцією, що дозволяє серцю працювати в умовах підвищеного АТ, а з іншого – є одним з етапів прогресування патологічних змін міокарда. Процеси ремоделювання змінюють структуру ЛШ з формуванням різних геометричних моделей: ексцентричної гіпертрофії, концентричного ремоделювання або концентричної гіпертрофії [134]. Ці структурні зміни міокарда пов'язані з високим ризиком розвитку ускладнень – порушень ритму серця, інфаркту міокарда, цереброваскулярних катастроф, серцевої недостатності [188]. Однак, численні джерела стверджують, що ступінь підвищення АТ і тривалість ЕГ не завжди корелюють з вираженістю вказаного процесу [70]. Окрім того залишається відкритим питання щодо взаємозв'язку ремоделювання з іншими факторами, такими як генетичне підґрунтя, плазмові рівні відповідних біологічно активних речовин, які можуть бути і сигнальними біомаркерами. В даній роботі одним із завдань була оцінка показників геометрії ЛШ, внутрішньо-серцевої гемодинаміки і плазмових рівнів МНП та СНП при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP* у жінок постменопаузального віку з ЕГ, що проживають на території Подільського регіону України.

5.1. Структурно-функціональні показники міокарда у жінок з ЕГ II стадії при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP*.

У попередніх розділах було висвітлено, що у жінок постменопаузального віку без ознак серцево-судинної патології показники внутрішньосерцевої

гемодинаміки та геометрії лівого шлуночка у всіх обстежених знаходились в межах загальновизнаних норм. При цьому не було виявлено статистично значущої різниці між представниками з генотипом ТТ та носіями алелі С.

У жінок з ЕГ II стадії аналіз структурно-функціональних показників міокарда встановив, що показники КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, іММЛШ, іКДО, іКСО статистично значуще вищі, аніж у осіб контрольної групи. Натомість ФВ та показник Е/А у них статистично значуще нижчі ($p < 0,05$), хоча і не виходять за межі загально-визнаних нормативів. Різниці в показниках між носіями поліморфних варіантів гену *BNP* виявлено не було (Табл. 5.1), на відміну від чоловіків з ЕГ II стадії, у яких генотип ТТ асоціювався із вищими показниками вказаних розмірів та індексів [233].

Таблиця 5.1

Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у жінок контрольної групи та хворих з ЕГ II стадії при успадкуванні поліморфних варіантів гена *BNP*, (M±m)

Показники	Пацієнтки групи контролю		Пацієнтки з ЕГ II стадії		p
	Гомозиготи ТТ (n=21)	Носії алелі С (n=46)	Гомозиготи ТТ (n=22)	Носії алелі С (n=40)	
	1	2	3	4	
КДР, см	4,46±0,03	4,44±0,02	4,81±0,04	4,83±0,03	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
КСР, см	2,80±0,05	2,81±0,03	3,25±0,07	3,24±0,05	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
ТЗСЛШ, см	0,88±0,015	0,90±0,009	1,10±0,02	1,07±0,014	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
ТМШП, см	0,88±0,01	0,90±0,009	1,11±0,02	1,10±0,01	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} > 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$

ВТС, ум.од.	0,39+0,006	0,40+0,004	0,46+0,01	0,45+0,006	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
iММЛШ, г/м²	36,25+0,90	37,05+0,72	59,90+2,48	61,42+1,74	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
iКДО, мл/м²	48,85+0,97	48,04+0,73	58,07+2,01	58,62+1,51	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
iКСО, мл/м²	16,21+0,91	16,03+0,50	23,04+1,24	23,05+0,98	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ФВ, %	66,68+1,77	66,25+1,19	59,72+2,14	60,49+1,40	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
СИ, л/м²	2,38+0,09	2,40+0,09	2,34+0,13	2,41+0,09	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
УИ, мл/м²	32,64+1,23	32,01+0,89	35,02+2,02	35,57+1,29	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ЛП, см	3,34+0,05	3,29+0,04	3,53+0,09	3,52+0,05	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
Е/А, ум.од	1,48+0,05	1,43+0,03	0,91+0,04	0,94+0,03	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
САТ, мм рт. ст.	119,09+0,99	117,82+0,92	159,54+2,52	158,55+1,82	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ДАТ, мм рт. ст.	77,33+1,08	75,71+0,98	99,54+1,46	98,67+1,10	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ЧСС, за 1 хв	73,28+2,15	75,08+1,89	67,27+1,57	67,82+1,08	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ >0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05

Як відомо, поєднання високих показників іММЛШ з різною величиною ВТС ЛШ клінічно формує три види геометричних моделей ремоделювання міокарда: концентричне ремоделювання, концентрична гіпертрофія та ексцентрична гіпертрофія. Так, встановлено, що у 21% (n=13) жінок основної групи з ЕГ II стадії діагностовано ексцентричну гіпертрофію, а у 79% (n=49) – концентричну. При аналізі моделей ремоделювання міокарда у відповідності із успадкованими генотипами така закономірність зберігається: тобто як у гомозигот ТТ, так і у носіїв алелі С переважає концентрична гіпертрофія ($p < 0,05$).

Порушення розслаблення і наповнення шлуночків серця в діастолу є найбільш ранніми ознаками практично всіх органічних захворювань серця і реєструються задовго до маніфестації систолічної дисфункції і розвитку клінічної симптоматики ХСН. Це стало підставою для формування так званої концепції «дисфункції діастолі» серця.

При аналізі даного показника у жінок з ЕГ II стадії визначено, що 73% (n=45) осіб мали порушення діастолічної функції ЛШ по типу сповільнення релаксації, а 27% (n=17) – по псевдонормальному типу. Носійство того чи іншого поліморфного варіанта гена *BNP* не асоціювалось з певним типом діастолічної дисфункції: дисфункцію діастолі по типу сповільнення релаксації було статистично значуще діагностовано у більшій частки жінок як при успадкуванні генотипу ТТ так і алелі С ($p < 0,05$) (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Частота поширення типів діастолоїчної дисфункції у жінок основної групи хворих на ЕГ II стадії при успадкуванні поліморфних варіантів гена *BNP*, (%)

Генотип	Тип діастолоїчної дисфункції		p
	Сповільнення релаксації E/A < 1	Псевдонормальний тип 1 < E/A < 2	
Гомозиготи ТТ (n=22)	73% (n=16) (1)	27% (n=6) (2)	$p_{2-1} < 0,05$

Носії алелі С (n=40)	72,50% (n=29) (3)	27,50% (n=11) (4)	$p_{4-3} < 0,05$

Наявність систолічної дисфункції визначали за величиною ФВ ЛШ. У 100% (n=62) обстежених жінок із ЕГ II стадії систолічна функція ЛШ була збереженою і ФВ становила >40%.

Отже, обстежені жінки 40-65 років з діагностованою ЕГ II стадії, на відміну від жінок контрольної групи, мали клінічно значимі структурно-функціональні зміни міокарду ЛШ у вигляді концентричної гіпертрофії та діастолічної дисфункції по типу сповільненої релаксації. При цьому знайдені зміни не асоціювались із носійством певного варіанту гену *BNP*.

5.2. Структурно-функціональні показники міокарда у жінок-носій поліморфних варіантів гена *BNP* з ЕГ, що ускладнена ХСН.

Із прогресуванням ЕГ та розвитком хронічної серцевої недостатності поглиблюється і процес структурно-геометричної перебудови ЛШ, що тісно пов'язаний з функціональними порушеннями та врешті-решт замикає вадне коло патологічного процесу. Тому наступним етапом дослідження стало вивчення структурних параметрів міокарда у пацієток з ЕГ III стадії, що ускладнена ХСН.

Так, у жінок Подільського регіону України основної групи дослідження з ЕГ, що ускладнена ХСН, встановлено, що показники КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, УІ, ЛП, САТ, ДАТ, ЧСС у даних пацієток статистично значуще вищі, а співвідношення Е/А статистично значуще нижче, аніж у жінок з ЕГ II стадії ($p < 0,05$).

Окрім того було виявлено відмінності у показниках серед носій поліморфних алелей гена *BNP*. У носій алелі С показники патологічно обумовлених змін геометрії ЛШ були статистично значуще більшими, що свідчить про вищий ступінь вираженості процесів ремоделювання міокарда

ЛШ. У даної когорти було також зафіксовано найнижчий показник ФВ ($p < 0,05$) (Табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у жінок хворих на ЕГ II ст. та з ЕГ, що ускладнена ХСН при успадкуванні поліморфних варіантів гена *BNP*, ($M \pm m$)

Показники	Пацієнтки з ЕГ II стадії		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН		P
	Гомозиготи ТТ (n=22)	Носії алелі С (n=40)	Гомозиготи ТТ (n=19)	Носії алелі С (n=32)	
	1	2	3	4	
КДР, см	4,81±0,04	4,83±0,03	5,21±0,03	5,37±0,03	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
КСР, см	3,25±0,07	3,24±0,05	3,42±0,1	3,79±0,1	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
ТЗСЛШ, см	1,10±0,02	1,07±0,014	1,12±0,018	1,18±0,02	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
ТМШП, см	1,11±0,02	1,10±0,01	1,17±0,02	1,20±0,02	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
ВТС, ум.од.	0,46±0,01	0,45±0,006	0,43±0,007	0,44±0,006	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
іММЛШ, г/м²	59,90±2,48	61,42±1,74	72,07±2,34	83,57±3,35	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
іКДО, мл/м²	58,07±2,01	58,62±1,51	66,71±2,36	74,51±2,12	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
іКСО, мл/м²	23,04±1,24	23,05±0,98	25,25±1,93	34,35±2,52	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$
ФВ, %	59,72±2,14	60,49±1,40	61,89±2,73	54,40±2,76	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$ $p_{3-1} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$

СІ, л/м²	2,34±0,13	2,41±0,09	3,07±0,20	2,88±0,14	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
УІ, мл/м²	35,02±2,02	35,57±1,29	41,46±2,50	40,15±2,20	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ЛП, см	3,53±0,09	3,52±0,05	3,79±0,15	3,85±0,1	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
Е/А, ум.од	0,91±0,04	0,94±0,03	0,69±0,03	0,58±0,03	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
САТ, мм рт. ст.	159,54±2,52	158,55±1,82	167,68±2,15	169,62±2,24	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ДАТ, мм рт. ст.	99,54±1,46	98,67±1,10	103,26±1,55	102,37±1,14	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05
ЧСС, за 1 хв	67,27±1,57	67,82±1,08	74,21±2,23	73,06±1,74	p ₂₋₁ >0,05 p ₄₋₃ <0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₄₋₂ <0,05

Отримані дані відрізняються від показників у аналогічній групі чоловіків, де більш виражений ступінь ремоделювання міокарда був виявлений у гомозигот ТТ [233].

У жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, також було виявлено дві моделі ремоделювання міокарда ЛШ: концентрична та ексцентрична гіпертрофія. При цьому як серед гомозигот ТТ, так і носіїв алелі С переважають особи із концентричним типом гіпертрофії. Отримані результати відрізняються від даних у аналогічній групі чоловіків [233], де у гомозигот ТТ статистично значуще переважала частка осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ (p<0,05) (Рис. 5.2).

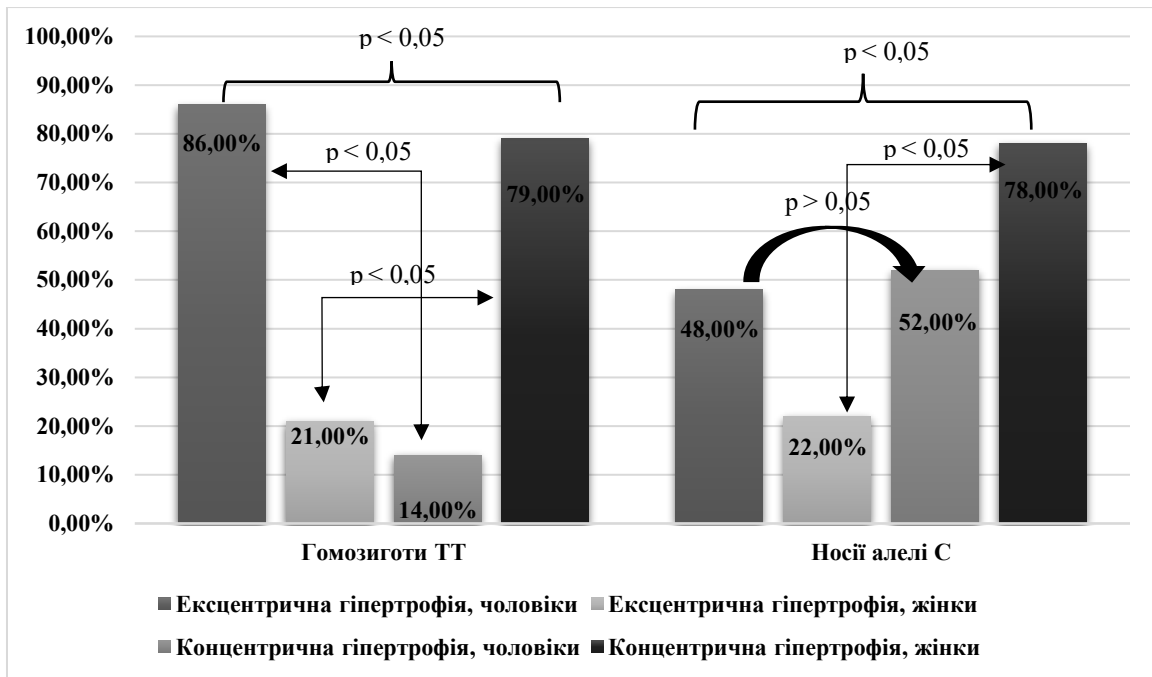


Рис 5.2. Типи ремоделювання міокарда лівого шлуночка у осіб з ЕГ, що ускладнена ХСН.

Статистичний аналіз систолічної функції ЛШ у жінок з ЕГ, ускладненою ХСН виявив, що у 82% (n=42) обстежених ФВ становила вище 40%, а у 18% (n=9) жінок була нижчою за 40%. Серед жінок із ХСН та збереженою ФВ ЛШ 43% (n=18) були гомозиготами ТТ і 57% (n=24) – носіями алелі С. Серед осіб із зниженою ФВ ЛШ лише 11% (n=1) мали генотип ТТ, решта 89% (n=8) були носіями алелі С.

При подальшому аналізі гемодинамічних показників, встановлено, що всі (n=51) жінки із ХСН мають діастолічну дисфункцію по типу сповільненої релаксації (Табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Частота поширення типів діастолічної дисфункції у жінок основної групи при успадкуванні поліморфних варіантів гена *BNP*, (%)

Група Генотип	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=62)		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН, (n=51)		p
	Сповільнення релаксації E/A < 1	Псевдо нормальний тип 1 < E/A < 2	Сповільнення релаксації E/A < 1	Псевдо нормальний тип 1 < E/A < 2	

Гомозиготи ТТ (n=41)	73% (n=16) (1)	27% (n=6) (2)	100% (n=19) (3)	0 (n=0) (4)	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$
Носії алелі С (n=72)	72,50% (n=29) (5)	27,50% (n=11) (6)	100% (n=32) (7)	0 (n=0) (8)	$p_{6-5} < 0,05$ $p_{8-7} < 0,05$

Підсумком вищевказаного є те, що показники геометрії міокарду ЛШ у жінок з ХСН, в порівнянні з обстеженими із ЕГ II ст., свідчать про статистично значуще поглиблення у них процесів ремоделювання. Окрім того, носійство алелі С у даних жінок, на відміну від чоловіків аналогічної групи, асоціюється із вищим ступенем вираженості патологічних змін.

Таким чином, в ході дослідження було встановлено, що у жінок Подільського регіону України 40-65 років хворих на ЕГ процеси ремоделювання міокарда переважно перебігають по типу концентричної гіпертрофії. Серед типів порушення діастолічної функції у даній когорті обстежених переважала сповільнена релаксація. Окрім того, у жінок з ЕГ II стадії носійство поліморфних варіантів гена *BNP* не асоціювалось із вираженістю вищевказаних змін, на відміну від жінок із ХСН, у яких приналежність до групи носіїв алелі С супроводжувалась нижчими показниками ФВ ЛШ та більш глибокими процесами ремоделювання міокарду.

Розділ 6

Асоціація плазмових рівнів МНП та СНП із структурно-функціональними особливостями міокарда у жінок з есенціальною гіпертензією. Предиктори розвитку та риси «фенотипового портрету» есенціальній гіпертензії та хронічної серцевої недостатності.

6.1 Рівні МНП в плазмі крові жінок з ЕГ при різних структурно-функціональних показниках міокарда з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*

Кардіоміоцити – високодиференційовані спеціалізовані клітини, що втратили здатність до поділу. У відповідь на збільшення навантаження при ЕГ міокард гіпертрофується, тобто збільшується об'єм тканини за рахунок збільшення об'єму кардіоміоцитів та міжклітинних структур. Пусковими стимулами гіпертрофії є гуморальні складові РААС, норадреналін, ендотелін, локальні пептиди, що стимулюють ріст клітин, та фізичні фактори, такі як перед- і післянавантаження, що викликає розтягнення кардіоміоцитів. У той час, як інші клітини у відповідь на несприятливі фактори, здатні ділитися, кардіоміоцити, здатні відповісти тільки гіпертрофією [207].

Тому одним із завдань дослідження було співставлення та пошук можливих взаємозв'язків між ехокардіографічними змінами серця при ЕГ II та III стадій та плазмовими рівнями МНП, як одного із основних сигнальних біомаркерів підвищеної активності РААС та морфо-функціональних змін міокарда при ЕГ та ХСН. Окрім того, численні джерела стверджують, що натрійуретичні пептиди можуть гальмувати розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів та створювати умови для більш оптимального ремоделювання ЛШ.

В попередніх розділах було показано, що у жінок з ЕГ рівні натрійуретичного пептиду в плазмі крові різняться в залежності від стадії ЕГ, віку, носійства того чи іншого варіанту гена *BNP*, ІМТ тощо. Отримані дані спонукали до аналізу плазмової концентрації МНП, при змінах в геометрії міокарда та системної гемодинаміки, що спостерігаються при різних варіантах перебігу ЕГ.

Так, при аналізі показників у жінок з ЕГ II ст., за допомогою методу рангової кореляції Спірмена виявлено позитивний кореляційний зв'язок (від середнього до дуже високого) між плазмовою концентрацією МНП і такими показниками як КДР, ТМШП, іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, УІ та негативний зв'язок із співвідношенням Е/А ($p < 0,05$). У жінок із ЕГ, що ускладнена ХСН, плазмові рівні МНП мають позитивний кореляційний зв'язок із КДР, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, УІ та негативний – із співвідношенням Е/А (Табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Показники кореляції рівня МНП в плазмі крові та показників внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН.
(метод рангової кореляції Спірмена)**

Показники	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=67)		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=62)	
	R	p	R	p
КДР, см	+0.99	<0,05	+0,98	<0,05
КСР, см	+0.22	>0,05	+0,26	>0,05
ТЗСЛШ, см	+0.18	>0,05	+0,54	<0,05
ТМШП, см	+0.27	<0,05	+0,49	<0,05
ВТС, ум.од.	-0.20	>0,05	+0,07	>0,05
іММЛШ, г/м2	+0.42	<0,05	+0,56	<0,05
іКДО, мл/м2	+0.81	<0,05	+0,93	<0,05
іКСО, мл/м2	+0.35	<0,05	+0,39	<0,05
ФВ, %	+0.21	>0,05	-0,06	>0,05
СІ, л/м2	+0.47	<0,05	+0,29	<0,05
УІ, мл/м2	+0.63	<0,05	+0,39	<0,05
ЛШ, см	+0.23	>0,05	-0,05	>0,05
Е/А, ум.од	-0.26	<0,05	-0,62	<0,05
САТ, мм рт. ст.	-0.06	>0,05	+0,22	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	-0.05	>0,05	+0,01	>0,05
ЧСС, за 1 хв	-0.2	>0,05	-0,29	<0,05

Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують здатність відповідних асоціативних змін рівнів МНП відбивати динаміку показників структури і функції міокарду при ЕГ та ХСН, а саме – наявної гіпертрофії ЛШ (більші плазмові рівні пептиду при вищих показниках ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ) та при стані діастолічної дисфункції (більші плазмові рівні пептиду при менших показниках співвідношення Е/А).

В подальшому було зроблено спробу проаналізувати, чи асоційовано носійство поліморфного варіанту гена *BNP* з вищевказаними кореляційними зв'язками (Табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Показники кореляції рівня МНП в плазмі крові та показників внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН, з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* (метод рангової кореляції Спірмена)

Показники	Пацієнтки з ЕГ II стадії				Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН			
	Гомозиготи ТТ (n=22)		Носії алелі С (n=40)		Гомозиготи ТТ (n=19)		Носії алелі С (n=32)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
КДР, см	+0,99	<0,05	+0,99	<0,05	+0,97	<0,05	+0,98	<0,05
КСР, см	+0,29	>0,05	+0,19	>0,05	-0,06	>0,05	+0,23	>0,05
ТЗСЛШ, см	+0,14	>0,05	+0,18	>0,05	+0,103	>0,05	+0,68	<0,05
ТМШП, см	+0,19	>0,05	+0,26	>0,05	+0,16	>0,05	+0,50	<0,05
ВТС, ум.од.	-0,16	>0,05	-0,21	>0,05	-0,38	>0,05	+0,27	>0,05
іММЛШ, г/м ^{2,7}	+0,47	<0,05	+0,39	<0,05	+0,13	>0,05	+0,64	<0,05
іКДО, мл/м2	+0,79	<0,05	+0,79	<0,05	+0,90	<0,05	+0,90	<0,05
іКСО, мл/м2	+0,43	<0,05	+0,30	>0,05	+0,04	>0,05	+0,37	<0,05
ФВ, %	+0,09	>0,05	+0,28	>0,05	+0,29	>0,05	-0,08	>0,05
СІ, л/м2	+0,29	>0,05	+0,54	<0,05	+0,59	<0,05	+0,29	>0,05
УІ, мл/м2	+0,43	<0,05	+0,71	<0,05	+0,64	<0,05	+0,40	<0,05
ЛШ, см	-0,05	>0,05	+0,43	<0,05	-0,26	>0,05	+0,07	>0,05
Е/А, ум.од	-0,60	<0,05	-0,11	>0,05	-0,21	>0,05	-0,72	<0,05
САТ, мм рт. ст.	-0,07	>0,05	-0,04	>0,05	+0,23	>0,05	+0,14	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	-0,30	>0,05	+0,07	>0,05	+0,18	>0,05	-0,03	>0,05
ЧСС, за 1 хв	-0,09	>0,05	-0,23	>0,05	-0,02	>0,05	-0,43	<0,05

У групі жінок з ЕГ II ст. як у гомозигот ТТ, так і у носіїв алелі С кореляційний зв'язок з плазмовим рівнем МНП було зафіксовано для КДР, іММЛШ, іКДО та УІ. Окрім того, для гомозигот ТТ кореляція була знайдена ще з іКСО та Е/А, а для носіїв алелі С – з СІ та ЛП.

При аналізі показників серед жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, було виявлено, що у гомозигот ТТ вищий рівень натрійуретичного пептиду в плазмі крові позитивно корелює з КДР, іКДО, СІ та УІ. На противагу, у носіїв алелі С кореляція була встановлена між рівнем МНП та КДР, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ, іКДО, іКСО, УІ, Е/А, ЧСС. Отже, можна припустити, що при ХСН носійство поліморфної алелі С може бути більш вагомим чинником, ніж при ЕГ II ст., що асоціюється із високою статистичною значущістю кореляційного зв'язку між плазмовим рівнем МНП та показниками структурної перебудови міокарда.

Також було встановлено, що у групах жінок з ЕГ II ст. та при ХСН визначаються різні типи ремоделювання міокарда ЛШ, що спонукало до аналізу величини плазмових рівнів МНП з урахуванням наявності даних геометричних моделей. Встановлено, що у жінок з ЕГ II ст. найвищі плазмові рівні пептиду було зафіксовано у гомозигот ТТ з ексцентричною гіпертрофією ЛШ, водночас у жінок з ХСН найвищі рівні визначені у носіїв алелі С з концентричним типом гіпертрофії. Аналіз показника з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) виявив, що у носіїв генотипу ТТ найвища концентрація пептиду була зафіксована у осіб із ексцентричною гіпертрофією ЛШ як у групі з ЕГ II ст., так і з ХСН. На противагу у носіїв алелі С концентрація МНП статистично значуще не відрізнялась у жінок з різним типом гіпертрофії в обох групах обстежених.

Серед осіб з ексцентричною гіпертрофією плазмові рівні МНП у гомозигот ТТ не відрізнялись від таких у носіїв алелі С в обох групах зіставлення. При розгляді вибірки жінок з концентричною гіпертрофією, було виявлено, що носії алелі С обох груп мають вищі плазмові рівні пептиду, ніж гомозиготи ТТ (Табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Плазмова концентрація МНП у жінок з ЕГ при носійстві різних варіантів гена *BNP* з урахуванням типу гіпертрофії міокарда ЛШ, (пг/мл)

Група Генотип	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=62)		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)		p
	Ексцентрична гіпертрофія ЛШ ВТС<0,42	Концентрична гіпертрофія ЛШ ВТС≥0,42	Ексцентрична гіпертрофія ЛШ ВТС<0,42	Концен- трична гіпертрофія ЛШ ВТС≥0,42	
Гомо- зиготи ТТ (n=41)	85,08 ±3,31 (n=3) (1)	77,11 ± 2,74 (n=19) (2)	187,15± 3,07 (n=4) (3)	181,43± 3,35 (n=15) (4)	p ₂₋₁ <0,05 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
Носії алелі С (n=72)	82,39 ± 2,94 (n=10) (5)	84,96±2,16 (n=30) (6)	197,44± 8,41 (n=7) (7)	200,19± 4,77 (n=25) (8)	p ₆₋₅ >0,05 p ₇₋₅ <0,05 p ₈₋₅ <0,05 p ₇₋₆ <0,05 p ₈₋₆ <0,05 p ₈₋₇ >0,05
p	p ₅₋₁ >0,05	p ₆₋₂ <0,05	p ₇₋₃ >0,05	p ₈₋₄ <0,05	

Такі розбіжності нашкодують на припущення, що плазмовий рівень пептиду не може бути використаний для ймовірного прогнозу наявності того чи іншого виду ремоделювання міокарду у жінок-носіїв поліморфних алелей гена *BNP*, а лише для самого факту існування структурних змін ЛШ.

Ще одним показником структурної перебудови кардіоміоцитів є розвиток діастолічної дисфункції [138], що, як було вказано раніше, у жінок із ЕГ II ст. перебігає за двома типами: сповільнення релаксації та псевдонормальним. При визначенні плазмових рівнів МНП з урахуванням цих змін встановлено, що серед носіїв генотипу ТТ статистично значуще вищий рівень пептиду фіксувався при порушенні діастолічної функції серця по типу сповільнення релаксації. У носіїв алелі С такої різниці не було виявлено (Табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Плазмова концентрація МНП у жінок з ЕГ II ст. при носійстві різних варіантів гена *BNP* з урахуванням типу діастолічної дисфункції, (пг/мл)

Група Генотип	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=62)		p
	Сповільнення релаксації E/A<1	Псевдонормальний тип 1<E/A<2	
Гомозиготи ТТ (n=22)	83,47± 1,64 (n=16) (1)	64,13± 4,17 (n=6) (2)	p ₂₋₁ <0,05
Носії алелі С (n=40)	85,32± 1,94 (n=29) (3)	81,68 ±3,94 (n=11) (4)	p ₄₋₃ >0,05

Для групи жінок із ЕГ, що ускладнена ХСН, такі розрахунки не проводились, так як у 100% обстежених з даної когорти було виявлено діастолічну дисфункцію по типу сповільнення релаксації.

Таким чином, у групах жінок 40-65 років Подільського регіону України із ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН, МНП може використовуватись як сигнальний маркер загальних структурно-функціональних змін міокарду, але без прогнозування наявності певного окремого виду ремоделювання чи типу порушення систолічної та діастолічної функцій.

Носійство поліморфних алелей гену *BNP* не асоціюється із статистично значущою різницею в плазмових рівнях пептиду у жінок з різним типом ремоделювання міокарду та діастолічної дисфункції.

6.2. Рівні СНП в плазмі крові жінок з ЕГ при різних структурно-функціональних показниках міокарда з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*

Якщо відносно МНП наукові пошуки та дослідження протягом кількох десятиліть чітко висвітлюють та доводять його біомаркерні властивості, визначають коридор застосування та вказують на ймовірні обмеження, то

питання остаточної ролі СНП в діагностиці розвитку патологічних змін при різній серцево-судинній патології у жінок і чоловіків залишається відкритим. Первинним та, до недавня, основним його ефектом було вказано здатність до вазодилатації. Проте, при поглибленому вивченні пептиду, почали з'являтися вказівки на можливий зв'язок його плазмових рівнів із процесами ремоделювання міокарду шлуночків при розвитку СН [17,112,116].

Використавши отримані в роботі дані, було проаналізовано ймовірність зв'язку між плазмовою концентрацією СНП та показниками структури та функції міокарду шлуночків у жінок 40-65 років Подільського регіону України з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН. Методом рангової кореляції Спірмена встановлено, що у осіб із ЕГ II ст. вищі плазмові рівні СНП позитивно корелюють із показниками КДР, іКДО, іКСО та УІ. А у жінок із ЕГ, що ускладнена ХСН – із КДР, КСР, ТЗСЛШ, іММЛШ, іКДО, іКСО та негативно корелюють із співвідношенням Е/А та ЧСС (Табл. 6.5) [243,250].

Таблиця 6.5

Показники кореляції рівня СНП в плазмі крові з показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН (метод рангової кореляції Спірмена)

Показники	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=67)		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=62)	
	R	p	R	p
КДР, см	+0,32	<0,05	+0,58	<0,05
КСР, см	+0,16	>0,05	+0,31	<0,05
ТЗСЛШ, см	-0,02	>0,05	+0,35	<0,05
ТМШП, см	+0,15	>0,05	+0,23	>0,05
ВТС, ум.од.	-0,15	>0,05	-0,03	>0,05
іММЛШ, г/м ²	+0,23	>0,05	+0,44	<0,05
іКДО, мл/м ²	+0,44	<0,05	+0,6	<0,05
іКСО, мл/м ²	+0,29	<0,05	+0,38	<0,05
ФВ, %	+0,04	>0,05	-0,018	>0,05
СІ, л/м ²	+0,22	>0,05	+0,01	>0,05
УІ, мл/м ²	+0,25	<0,05	+0,11	>0,05
ЛП, см	-0,13	>0,05	-0,013	>0,05

Е/А, ум.од	-0,10	>0,05	-0,44	<0,05
САТ, мм рт. ст.	+0,11	>0,05	+0,15	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	+0,08	>0,05	-0,09	>0,05
ЧСС, за 1 хв	-0.05	>0,05	-0,30	<0,05

Отримані результати можуть вказувати на можливість використання плазмового рівні СНП у жінок як ймовірного альтернативного маркера структурних змін міокарда при розвитку ХСН.

При вивченні кореляційних зв'язків з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*, було встановлено, що у групі жінок з ЕГ II ст. плазмові рівні пептиду статистично значуще корелювали з різними ехокардіографічними показниками у гомозигот ТТ та носіїв алелі С (КДР, іКДО, СІ, УІ – у гомозигот проти іКДО та іКСО у носіїв алелі С). Водночас, у групі пацієток з ХСН були отримані дещо інші результати: у гомозигот ТТ концентрація СНП в плазмі крові статистично значуще корелювала лише з КДР та іКДО, тоді як у носіїв алелі С кореляція зафіксована з КДР, іММЛШ, іКДО, іКСО, Е/А, ЧСС (Табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Показники кореляції рівня СНП в плазмі крові з показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок з ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*

(метод рангової кореляції Спірмена)

Показники	Пацієнтки з ЕГ II стадії				Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН			
	Гомозиготи ТТ (n=22)		Носії алелі С (n=40)		Гомозиготи ТТ (n=19)		Носії алелі С (n=32)	
	R	p	R	p	R	p	R	p
КДР, см	+0,52	<0,05	+0,24	>0,05	+0,57	<0,05	+0,52	<0,05
КСР, см	-0,06	>0,05	+0,24	>0,05	+0,22	>0,05	+0,31	>0,05
ТЗСЛШ, см	-0,17	>0,05	+0,04	>0,05	+0,32	>0,05	+0,26	>0,05
ТМШП, см	-0,06	>0,05	+0,14	>0,05	+0,17	>0,05	+0,10	>0,05

ВТС, ум.од.	-0,30	>0,05	-0,11	>0,05	-0,05	>0,05	-0,07	>0,05
iММЛШ, г/м^{2.7}	+0,14	>0,05	+0,25	>0,05	+0,36	>0,05	+0,35	<0,05
iКДО, мл/м2	+0,51	<0,05	+0,42	<0,05	+0,58	<0,05	+0,58	<0,05
iКСО, мл/м2	+0,05	>0,05	+0,38	<0,05	+0,21	>0,05	+0,40	<0,05
ФВ, %	+0,33	>0,05	-0,05	>0,05	-0,006	>0,05	-0,22	>0,05
СІ, л/м2	+0,52	<0,05	+0,10	>0,05	+0,09	>0,05	-0,02	>0,05
УІ, мл/м2	+0,47	<0,05	+0,18	>0,05	+0,22	>0,05	+0,05	>0,05
ЛП, см	-0,42	>0,05	-0,003	>0,05	-0,02	>0,05	-0,18	>0,05
Е/А, ум.од	-0,32	>0,05	-0,013	>0,05	-0,01	>0,05	-0,52	<0,05
САТ, мм рт. ст.	+0,001	>0,05	+0,16	>0,05	+0,008	>0,05	+0,19	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	-0,017	>0,05	+0,13	>0,05	+0,08	>0,05	-0,08	>0,05
ЧСС, за 1 хв	+0,31	>0,05	-0,25	>0,05	-0,23	>0,05	-0,38	<0,05

Такі суперечливі дані спонукали до висновку про відсутність чіткої асоціації між дослідженим генетичним підґрунтям та кореляційними зв'язками пептиду з морфо-функціональними показниками міокарда та, безперечно, потребують більш детального та поглибленого дослідження для визначення ролі СНП в персоніфікованій діагностиці ремоделювання серця при ЕГ та ХСН.

Аналогічно до МНП було визначено плазмові рівні СНП при різних типах дістолічної дисфункції. Встановлено, що у групах жінок як із ЕГ II ст., так і з ЕГ, що ускладнена ХСН, плазмові рівні СНП у носії генотипу ТТ не відрізнялись у осіб з різним типом дістолічної дисфункції. Аналогічні результати були отримані і серед носіїв алелі С: у осіб із ексцентричною гіпертрофією плазмові концентрації пептиду статистично значуще не відрізнялись від таких у осіб із концентричним типом гіпертрофії. Хоча, у обстежених із концентричною гіпертрофією при наявності ХСН вищі плазмові рівні СНП фіксувались у носіїв алелі С (Табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Плазмова концентрація СНП у жінок з ЕГ при носійстві різних варіантів гена *BNP* з урахуванням типу гіпертрофії міокарда ЛШ, (пмоль/мл)

Група Генотип	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=62)		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)		p
	Ексцен-трична гіпертрофія ЛШ ВТС<0,42	Концен-трична гіпертрофія ЛШ ВТС≥0,42	Ексцен-трична гіпертрофія ЛШ ВТС<0,42	Концен-трична гіпертрофія ЛШ ВТС≥0,42	
Гомо-зиготи ТТ (n=41)	5,01 ± 0,48 (n=3) (1)	4,72 ± 0,32 (n=19) (2)	6,39 ± 0,16 (n=4) (3)	6,22 ± 0,16 (n=15) (4)	p ₂₋₁ >0,05 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
Носії алелі С (n=72)	5,13 ± 0,62 (n=10) (5)	4,93 ± 0,24 (n=30) (6)	6,70 ± 0,41 (n=7) (7)	6,89 ± 0,21 (n=25) (8)	p ₆₋₅ >0,05 p ₇₋₅ <0,05 p ₈₋₅ <0,05 p ₇₋₆ <0,05 p ₈₋₆ <0,05 p ₈₋₇ >0,05
p	p ₂₋₁ >0,05	p ₂₋₁ >0,05	p ₇₋₃ >0,05	p ₈₋₄ <0,05	

При визначенні плазмових рівнів СНП з урахуванням типу діастолічної дисфункції визначено, що серед жінок носіїв генотипу ТТ статистично значуще вищий рівень пептиду фіксувався при порушенні діастолічної функції серця по типу сповільнення релаксації. У носіїв алелі С такої різниці не було виявлено (Табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Плазмова концентрація СНП у жінок з ЕГ II ст. при носійстві різних варіантів гена *BNP* з урахуванням типу діастолічної дисфункції, (пмоль/мл)

Група Генотип	Пацієнтки з ЕГ II стадії (n=62)		p
	Сповільнення релаксації	Псевдонормальний тип	

	E/A<1	1<E/A<2	
Гомозиготи ТТ (n=22)	5,07 ± 0,33 (n=16) (1)	3,92 ± 0,33 (n=6) (2)	p ₂₋₁ <0,05
Носії алелі С (n=40)	5,00 ± 0,25 (n=29) (3)	4,93 ± 0,57 (n=11) (4)	p ₄₋₃ >0,05

Для групи жінок із ЕГ, що ускладнена ХСН, такі розрахунки не проводились, так як усі обстежені з даної когорти мали діастолічну дисфункцію по типу сповільнення релаксації.

Таким чином, визначення плазмової концентрації СНП у жінок 40-65 років може мати певну цінність як альтернативний маркер структурно-функціональних змін міокарда при ЕГ та ХСН при неможливості використати інші діагностичні алгоритми, або як додатковий метод. Проте, його концентрація не дає відповідь на питання про тип гіпертрофії та діастолічної дисфункції. Окрім того, не було знайдено чіткої асоціації між показниками структурних змін міокарда та рівнем пептиду в плазмі крові жінок при носійстві поліморфних варіантів гена *BNP*, що спонукає до подальшого пошуку взаємозв'язків між вказаними показниками з урахуванням генетичного поліморфізму саме гена СНП.

6.3 Предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності у жінок з ЕГ, носіїв поліморфних варіантів гена *BNP*.

Як відомо, фенотип – це сукупність характеристик, що властиві індивіду на певній стадії розвитку (тобто його морфологія, біохімічні та фізіологічні властивості тощо). Фенотипові риси формуються під дією генотипу, опосередкованого низкою факторів довкілля та можливими взаємодіями між ними двома. В наш час концепція фенотипу, що в класичній генетиці існує з початку ХХ століття, швидкими кроками входить в сучасну практичну та теоретичну медицину [193].

Хоча протягом останніх десятиліть було досягнуто значного прогресу у виявленні потенційних генетичних факторів, пов'язаних із синдромом

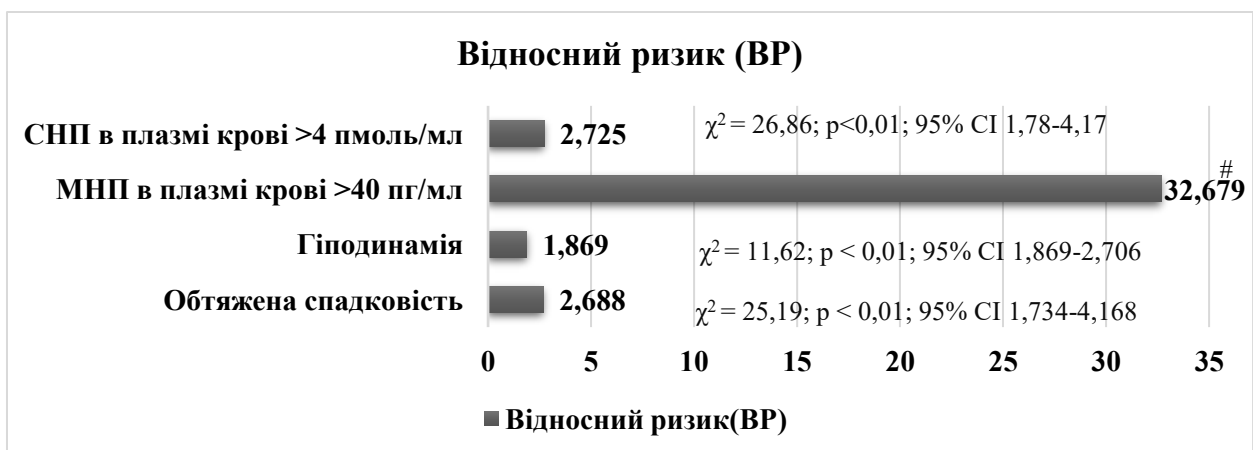
гіпертензії, що значною мірою обумовлено удосконаленням інструментів, необхідних для оцінки геному людини, процес фенотипізації виявився більш громіздким та складним для реалізації.

В даному дослідженні було вивчено асоціативні зв'язки між генетичним підґрунтям (носійство поліморфних варіантів гена *BNP*) морфо-функціональних змін серцево-судинної системи та об'єктивними фенотиповими проявами цих змін у вигляді підвищення АТ, формування ГЛШ та ін.

Під час аналізу даних взаємозв'язків було сформовано перелік структурних, функціональних та гуморальних змін, визначення яких може допомогти персоніфікувати ранню діагностику ГЛШ при ЕГ та прогнозувати розвиток ХСН.

Методом математичного моделювання було визначено перелік показників – предикторів розвитку ЕГ та ХСН на тлі ЕГ, а також розраховано відносні ризики (ВР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Модель пропорційних ризиків включала наступні показники:

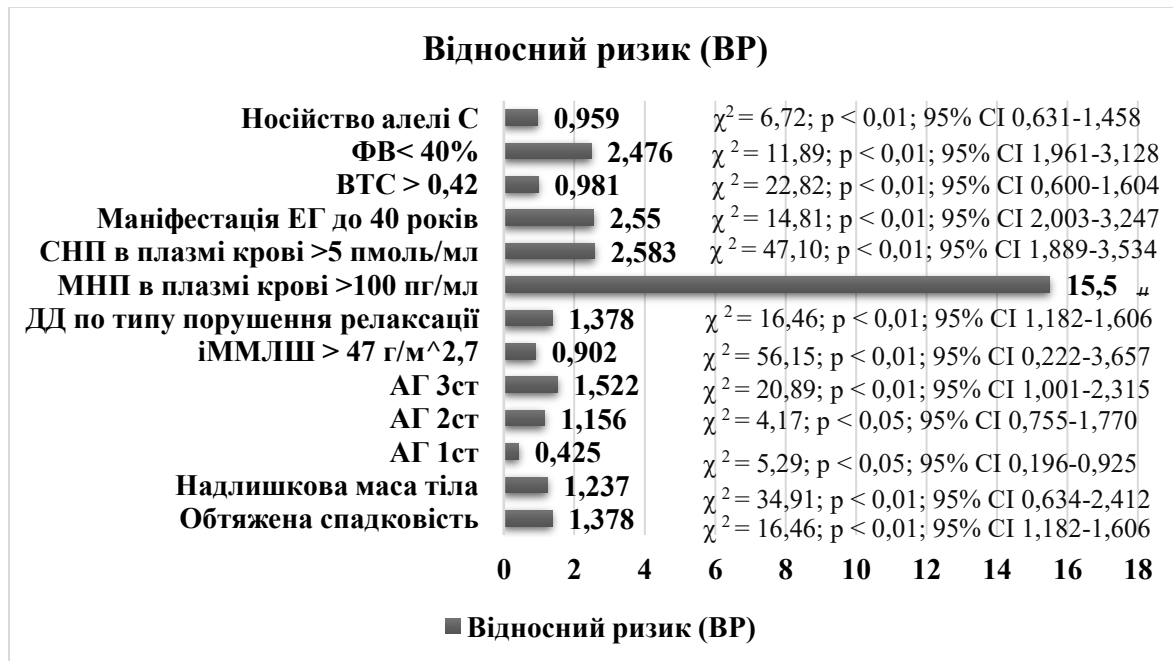
- відомості про наявність обтяженого анамнезу по серцево-судинній патології, гіподинамію, плазмові рівні МНП та СНП – для прогнозування ЕГ (Рис. 6.1);
- носійство поліморфного варіанту гена *BNP*, дані спадкового анамнезу, ранній початок ЕГ (до 40 років), масу тіла, ступінь АГ, плазмові рівні МНП та СНП, особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки – для прогнозування розвитку ХСН на тлі ЕГ (Рис. 6.2) [242].



[#] $\chi^2 = 61,79$; $p < 0,01$; 95% CI 4,684-227,981

Рис. 6.1 Відносний ризик розвитку ЕГ II ст. серед жінок, мешканок Подільського регіону України 40-65 років за спектром предикторів, (ВР =1 – відсутність асоціації, ВР>1 – підвищений ризик патології, ВР<1 – негативна асоціація).

Таким чином, серед загальної популяції жінок Подільського регіону України 40-65 років, особи з обтяженою спадковістю по серцево-судинній патології, рівнем МНП в плазмі крові вище 40 пг/мл та СНП вище 4 пмоль/мл, що ведуть малорухомий спосіб життя, мають статистично значуще вищий відносний ризик розвитку ЕГ, аніж жінки без вказаних чинників.



$\chi^2 = 98,02$; $p < 0,01$; 95% CI 6,007- 39,993

Рис. 6.2 Відносний ризик розвитку ХСН серед жінок з ЕГ, мешканок Подільського регіону України 40-65 років за спектром предикторів, (ВР=1 – відсутність асоціації, ВР>1 – підвищений ризик патології, ВР<1 – негативна асоціація).

Для популяції жінок 40-65 років з ЕГ розрахунок ВР для кожного показника та оцінка його вагомості відносно ризику розвитку ХСН показав, що рівень плазмової концентрації МНП>100 пг/мл, плазмовий рівень СНП>5 пмоль/мл, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість по ЕГ, початок захворювання на ЕГ до 40 років, рівень АТ – 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ<40%, наявність діастолічної дисфункції ЛШ по типу порушення релаксації асоціюються з розвитком серцевої недостатності у вказаній когорти осіб [242].

Результати застосування даної статистичної методики вказують на відсутність статистично значуще вагомого впливу носійства генотипу ТТ чи алелі С гена *BNP* на розвиток ЕГ чи ХСН, що передбачає пошук інших методів, які могли б поглибити та доповнити прогностичний алгоритм, хоча концентрації НУП мають предикторне значення.

6.3.1 Прогностичне моделювання розвитку ЕГ II ст. та ЕГ, що ускладнена ХСН.

Використовуючи вищенаведені дані в ході дослідження був проведений лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру із створенням математичної моделі прогнозу наявності ЕГ та ХСН у вигляді системи класифікаційних рівнянь. Окремо була розроблена прогностична модель з урахуванням носійства жінками поліморфних варіантів гена *BNP*. Для побудови математичної моделі були обрані показники, що мали найбільш вагому частку у прогнозуванні ризику розвитку ХСН за даними попереднього аналізу (тобто при $BP > 1$): плазмові рівні пептидів, величина ІМТ, ступінь АГ, ФВ ЛШ, наявність діастолічної дисфункції, обтяжений спадковий анамнез, вік маніфестації ЕГ.

Модель прогнозу розвитку ЕГ та ХСН у загальній популяції жінок 40-65 років, мешканок Подільського регіону України має наступний вигляд:

$$(1) D1 = -48,51 + 19,54 \cdot X_4 + 18,389 \cdot X_8 + 4,62 \cdot X_1 + 1,72 \cdot X_6 + 0,705 \cdot X_5 + 0,694 \cdot X_2 - 0,0495 \cdot X_3 - 0,3736 \cdot X_7;$$

$$(2) D2 = -233,838 + 31,54 \cdot X_8 + 20,178 \cdot X_5 + 11,597 \cdot X_3 + 5,843 \cdot X_1 + 3,894 \cdot X_7 + 1,146 \cdot X_2 - 0,678 \cdot X_6 - 8,307 \cdot X_4;$$

$$(3) D3 = -424,135 + 52,141 \cdot X_8 + 20,308 \cdot X_5 + 9,92 \cdot X_3 + 6,879 \cdot X_1 + 2,821 \cdot X_7 + 2,519 \cdot X_2 + 1,911 \cdot X_6 - 5,843 \cdot X_4;$$

При цьому:

D1 – якщо результат буде найбільшим у рівнянні D1, то пацієнтку слід зарахувати до клінічної групи без ознак серцево-судинної патології;

D2 – якщо результат буде найбільшим у рівнянні D2, то пацієнтку слід зарахувати до клінічної групи з наявністю ЕГ II ст.;

D3 – якщо результат буде найбільшим у рівнянні D3, то пацієнтку слід зарахувати до клінічної групи з наявністю ЕГ, що ускладнена ХСН;

X₁-X₈ – обрані показники-предиктори розвитку ХСН, а саме:

X₁ – плазмові рівні СНП (в рівняння підставляються фактичні цифри, в ммоль/мл);

X₂ – плазмові рівні МНП (в рівняння підставляються фактичні цифри, в пг/мл);

X₃ – ступінь АГ (оптимальний АТ – в рівняння підставляється 1, нормальний АТ – в рівняння підставляється 2, високо-нормальний АТ – в рівняння підставляється 3, 1 ступінь АГ – в рівняння підставляється 4, 2 ступінь АГ – в рівняння підставляється 5, 3 ступінь АГ – в рівняння підставляється 6);

X₄ – показник ФВ ЛШ (при ФВ >40% в рівняння підставляється 1, при ФВ <40% в рівняння підставляється 2);

X₅ – наявність діастолічної дисфункції (при наявності ДД по типу сповільнення релаксації в рівняння підставляється 1, при наявності ДД по псевдонормальному типу в рівняння підставляється 2, при наявності ДД по рестриктивному типу в рівняння підставляється 3);

X₆ – спадковий анамнез (при обтяженому спадковому анамнезі по ЕГ в рівняння підставляється 1, при необтяженому спадковому анамнезі в рівняння підставляється 0);

X₇ – початок ЕГ (в рівняння підставляється фактичний вік маніфестації ЕГ, в роках);

X₈ – індекс маси тіла (при ІМТ в межах 18,5-24,9 в рівняння підставляється 1, при ІМТ в межах 25-29,9 в рівняння підставляється 2, при ІМТ 30,0 і вище в рівняння підставляється 3);

Модель статистично значуща при значенні Willks' Lambda =0,0004921; F=16,340; p=0,0001 (загальна точність методу склала 95,3%, чутливість – 93,42%, специфічність – 91,35%).

Три клінічні групи були перевірені за допомогою даних математичних рівнянь. Усі 180 результатів підтвердили приналежність обстежуваної особи до відповідної клінічної групи, тобто у групі жінок без ознак серцево-судинної

патології найбільші результати зафіксовані у рівнянні D1, для жінок із ЕГ II ст. найвищі результати отримані в рівнянні D2, а у жінок з ХСН – у рівнянні D3. Середні результати рівнянь наведені у Табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Середні значення рівнянь прогностичної моделі наявності ЕГ та ХСН у загальній популяції жінок 40-65 років, що проживають в Подільському регіоні України

Рівняння Клінічні групи	D1	D2	D3
Пацієнтки без ознак серцево-судинної патології	47,59	-128,83	-298,018
Пацієнтки з ЕГ II ст.	86,73	261,20	150,07
Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН	191,23	425,90	535,74

Хоча за результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків носійство генотипу ТТ чи алелі С не ввійшло в перелік основних предикторів ризику розвитку ЕГ чи ХСН, в даній моделі генотип був використаний не як визначальний, а як уточнюючий та обмежуючий фактор. Модель прогнозу розвитку ЕГ та ХСН у жінок Поділля 40-65 років з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* наступна [242]:

$$(1) D1^* = -49,57 + 20,295 \cdot X_3 + 19,856 \cdot X_5 + 4,969 \cdot X_2 + 1,833 \cdot X_7 + 1,0905 \cdot X_6 + 0,789 \cdot X_1 - 0,0759 \cdot X_4 - 0,312 \cdot X_8 - 3,703 \cdot X_9;$$

$$(2) D2^* = -263,335 + 41,612 \cdot X_3 + 22,212 \cdot X_6 + 10,935 \cdot X_4 + 7,666 \cdot X_2 + 4,22 \cdot X_8 + 1,645 \cdot X_1 - 0,117 \cdot X_7 - 6,686 \cdot X_5 - 19,555 \cdot X_9;$$

$$(3) D3^* = -538,724 + 71,982 \cdot X_3 + 24,316 \cdot X_6 + 10,474 \cdot X_2 + 8,615 \cdot X_4 + 3,504 \cdot X_1 + 3,462 \cdot X_8 + 3,016 \cdot X_7 - 2,648 \cdot X_5 - 38,541 \cdot X_9.$$

При цьому:

D1* – якщо результат буде найбільшим у рівнянні D1*, то пацієнтку слід зарахувати до клінічної групи без ознак серцево-судинної патології;

D2* – якщо результат буде найбільшим у рівнянні D2*, то пацієнтку слід зарахувати до клінічної групи з наявністю ЕГ II ст.;

D3* – якщо результат буде найбільшим у рівнянні D3*, то пацієнтку слід зарахувати до клінічної групи з наявністю ЕГ, що ускладнена ХСН;

* – в рівнянні врахований генетичний чинник: генотип ТТ чи носійство алелі С;

X₁-X₉ – обрані показники-предиктори розвитку ХСН, а саме:

X₁ – плазмові рівні МНП (в рівнянні підставляються фактичні цифри, в пг/мл);

X₂ – плазмові рівні СНП (в рівнянні підставляються фактичні цифри, в пмоль/мл);

X₃ – індекс маси тіла (при ІМТ в межах 18,5-24,9 в рівняння підставляється 1, при ІМТ в межах 25-29,9 в рівняння підставляється 2, при ІМТ 30,0 і вище в рівняння підставляється 3);

X₄ – ступінь АГ (оптимальний АТ – в рівняння підставляється 1, нормальний АТ – в рівняння підставляється 2, високо-нормальний АТ – в рівняння підставляється 3, 1 ступінь АГ – в рівняння підставляється 4, 2 ступінь АГ – в рівняння підставляється 5, 3 ступінь АГ – в рівняння підставляється 6);

X₅ – показник ФВ ЛШ (при ФВ>40% в рівняння підставляється 1, при ФВ<40% в рівняння підставляється 2);

X₆ – наявність діастолічної дисфункції (при наявності ДД по типу сповільнення релаксації в рівняння підставляється 1, при наявності ДД по псевдонормальному типу в рівняння підставляється 2, при наявності ДД по рестриктивному типу в рівняння підставляється 3);

X₇ – спадковий анамнез (при обтяженому спадковому анамнезі по ЕГ в рівняння підставляється 1, при необтяженому спадковому анамнезі в рівняння підставляється 0);

X₈ – початок ЕГ (в рівняння підставляється фактичний вік маніфестації ЕГ, в роках);

X_9 – носійство поліморфних варіантів гена *BNP* (при успадкуванні генотипу TT в рівняння підставляється 1, при успадкуванні поліморфної алелі C в рівняння підставляється 2).

Модель статистично значуща при значенні Willks' Lambda = 0,00034; F = 18,388; p = 0,0001 (загальна точність методу склала 96,8%, чутливість – 94,56%, специфічність – 92,48%).

Аналогічно до першої моделі, за допомогою даних математичних рівнянь були перевірені три групи з дослідження, внаслідок чого також було підтверджено приналежність кожної обстежуваної особи до відповідної клінічної групи, тобто у жінок без ознак серцево-судинної патології найбільші результати зафіксовані у рівнянні D1*, для жінок із ЕГ II ст. – в рівнянні D2*, а у жінок з ХСН – у рівнянні D3*. Середні показники наведені у таблиці 6.10.

Таблиця 6.10

Середні значення рівнянь прогностичної моделі наявності ЕГ та ХСН у жінок 40-65 років з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*

Рівняння Клінічні групи	D1*	D2*	D3*
Пацієнтки без ознак серцево-судинної патології	46,51	-108,69	-205,336
Пацієнтки з ЕГ II ст.	76,59	231,71	148,85
Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН	170,24	339,21	421,64

З метою ілюстрації можливостей прикладного використання даних моделей далі наводиться клінічний приклад.

Пацієнтка Л., 62 років, на момент залучення у дослідження виказувала скарги на підвищення артеріального тиску до рівня 160-180/90-100 мм рт. ст., часті головні болі, важкість в голові та в очах, зниження гостроти зору протягом останніх років, слабкість, швидко втомлюваність, задишку при значному фізичному навантаженні, набряки на ногах до рівня нижньої третини гомілок, які на ранок зникають. Після загально-клінічного, лабораторного та інструментального обстеження (результати наведені у таблиці 6.11) був встановлений клінічний діагноз: Есенціальна гіпертензія III стадії, 2 ступеню, ГЛШ, ризик дуже високий. ХСН II А стадія II ФК за NYHA.

Таблиця 6.11

Результати обстеження пацієнтки, використані у прогностичних моделях розвитку ЕГ та ХСН

Показники	Носійство ліморфного варіанту гена <i>VNP</i>	Плазмовий рівень МНП (пг/мл)	Плазмовий рівень СНП (пмоль/мл)	Ступінь АГ	Початок ЕГ (років)	Спадковий анамнез	ІМТ	Наявність ДД	ФВ ЛШ (%)
Результат	ТС (носійство алелі С)	190,85	5,19	2 ступінь	45	Обтяжений	30,1162	По типу порушення релаксації	51

Підставивши у рівняння першої моделі усі показники згідно вищеописаної методики (фактичні чи закодовані), отримали наступні результати:

$$D1 = -48,51 + 19,54 \cdot 1 + 18,389 \cdot 3 + 4,62 \cdot 5,19 + 1,72 \cdot 1 + 0,705 \cdot 1 + 0,694 \cdot 190,85 - 0,0495 \cdot 5 - 0,3736 \cdot 45 = 188,639;$$

$$D2 = -233,838 + 31,54 \cdot 3 + 20,178 \cdot 1 + 11,597 \cdot 5 + 5,843 \cdot 5,19 + 3,894 \cdot 45 + 1,146 \cdot 190,85 - 0,678 \cdot 1 - 8,307 \cdot 1 = 436,11;$$

$$D3 = -424,135 + 52,141 \cdot 3 + 20,308 \cdot 1 + 9,92 \cdot 5 + 6,879 \cdot 5,19 + 2,821 \cdot 45 + 2,519 \cdot 190,85 + 1,911 \cdot 1 - 5,843 \cdot 1 = \mathbf{546,292}.$$

Найвищий результат виявився у рівнянні D3, що свідчить про наявність у даної пацієнтки клінічно верифікованої ХСН.

При використанні другої моделі (з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP*), система рівнянь мала такий вигляд:

$$D1^* = -49,57 + 20,295 \cdot 3 + 19,856 \cdot 1 + 4,969 \cdot 5,19 + 1,833 \cdot 1 + 1,0905 \cdot 1 + 0,789 \cdot 190,85 - 0,0759 \cdot 5 - 0,312 \cdot 45 - 3,703 \cdot 2 = 168,562;$$

$$D2^* = -263,335 + 41,612 \cdot 3 + 22,212 \cdot 1 + 10,935 \cdot 5 + 7,666 \cdot 5,19 + 4,22 \cdot 45 + 1,645 \cdot 190,85 - 0,117 \cdot 1 - 6,686 \cdot 1 - 19,555 \cdot 2 = 354,229;$$

$$D3^* = -538,724 + 71,982 \cdot 3 + 24,316 \cdot 1 + 10,474 \cdot 5,19 + 8,615 \cdot 5 + 3,504 \cdot 190,85 + 3,462 \cdot 45 + 3,016 \cdot 1 - 2,648 \cdot 1 - 38,541 \cdot 2 = \mathbf{441,662}.$$

В даному випадку найвищий результат також був отриманий у третьому рівнянні, що підтверджує наявність ХСН у пацієнтки.

Отримані результати підтверджують ефективність використання даних моделей для індивідуалізованого прогнозу наявності ЕГ чи ХСН у жінок Поділля 40-65 років. В перспективі розроблені рівняння можуть бути інтегровані в скринінгові алгоритми діагностики ЕГ та ХСН у вигляді online-калькуляторів, що дозволить значною мірою удосконалити, полегшити та оптимізувати курацію пацієнтів з ЕГ.

6.4 Фенотипові моделі есенціальної гіпертензії

Хронічна серцева недостатність є одним із основних ускладнень, а часто і логічним завершенням еволюції ЕГ. Наявність суб'єктивних та об'єктивних змін, що маркують розвиток ХСН, у обстежених жінок було підставою для формування окремої клінічної підгрупи. Як вже було висвітлено в попередніх розділах, виокремлена група характеризувалась більш яскравою симптоматикою та тривалішим гіпертонічним анамнезом, мала більший відсоток осіб із ожирінням та високим ступенем АГ. Аналіз лабораторних показників виявив у даних осіб більш виражену дисліпідемію та статистично значуще вищі плазмові рівні сигнальних пептидів, а ЕхоКГ зафіксувало наявність діастолічної дисфункції та виражених процесів ремоделювання.

З метою більш поглибленого та раціонального врахування попередньо отриманих результатів обстеження у даній роботі вперше було проведено кластерний аналіз факторів ризику та сигнальних факторів ускладненого перебігу ЕГ з формуванням двох фенотипів. Аналіз включав показники, по яким було виявлено розбіжності у клінічних групах, а саме: плазмові рівні МНП (фактичні дані, в пг/мл), плазмові рівні СНП (фактичні дані, в пмоль/мл), ступінь АГ (дані були ранжовані у вигляді кодів: 1 – 1 ступінь АГ, 2 – 2 ступінь АГ, 3 – 3 ступінь АГ), іММЛШ (фактичні показники, в г/м^{2,7}), тривалість ЕГ (фактичні дані, в роках), рівень загального холестерину в плазмі крові (фактичні показники, в ммоль/л), рівень ХЛ ЛПНЩ в плазмі крові (фактичні показники, в ммоль/л), рівень ТГ в плазмі крові (фактичні показники, в ммоль/л). Аналіз було здійснено для основної групи жінок (113 осіб), що складала 62 жінки із ЕГ II стадії та 51 жінку з ХСН. Після стандартизації усіх показників проведено кластеризацію методом k-means із формуванням 2 фенотипових кластерів (Рис. 6.3).

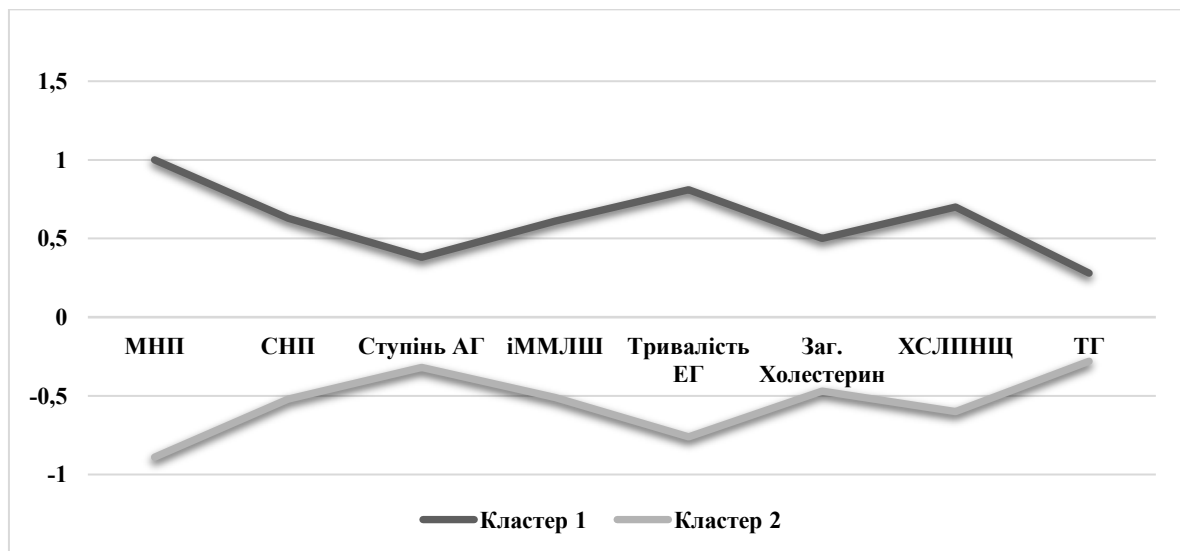


Рис. 6.3. Графік величин показників для опису кожного кластеру

До фенотипу 1 (кластер 1) увійшла 51 пацієнтка, до фенотипу 2 (кластер 2) – 62. Кількісний склад у кластерах відповідає існуючим сформованим групам: 62 особи з ЕГ II стадії та 51 жінка з ХСН. Окрім того, кластерні групи виявились практично ідентичними клінічним групам за якісним складом (до кластеру 1 увійшло 50 жінок з ХСН та 1 жінка з ЕГ II стадії; до кластеру 2 – 61 жінка з ЕГ

II стадії та 1 із ХСН). Дисперсійний аналіз запропонованих параметрів показав високу статистичну значущість за критерієм Фішера ($p < 0,05$ для ТГ та $p < 0,01$ для решти показників), що свідчить про ефективність проведеного аналізу та доцільність його використання в практичних цілях.

Згідно вищеподаного рисунку 6.3 до фенотипу 1 (кластер 1) слід відносити жінок із вищим ступенем АГ, більшою тривалістю ЕГ, з вищим іММЛШ (за даними ЕхоКГ), з вищими плазмовими рівнями натрійуретичних пептидів та показниками, що свідчать про наявність дисліпідемії. Окрім того, даний фенотип слід вважати таким, що свідчить про несприятливий перебіг ЕГ.

Варто відмітити, що найбільшу розбіжність між кластерами було зафіксовано щодо плазмових рівнів МНП, тривалості ЕГ та показника ХС ЛПНЩ, що в даному випадку робить їх ключовими параметрами використаної моделі фенотипування.

Вивчення частотного розподілу носійства поліморфних варіантів гена *BNP* у осіб, що увійшли до різних кластерів, виявив, що в обох випадках статистично значуще переважає частка носіїв алелі С (Табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Частотний розподіл успадкування поліморфних варіантів гена *BNP* з урахуванням кластерної приналежності жінок з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН.

Генотип \ Група	Кластер 1 (n=51)	Кластер 2 (n=62)
Гомозиготи ТТ	35% (n=1) (1)	37% (n=23) (2)
Носії алелі С	65% (n=33) (3)	63% (n=39) (4)
p	$p_{3-1} < 0,05$	$p_{4-2} < 0,05$

Отже, при будь-якому генетичному підґрунті (носійство генотипу ТТ чи алелі С гена *BNP*) вплив модифікованих та немодифікованих чинників ризику

є ваговою та незаперечною ланкою у формуванні фенотипового портрету пацієнтки як з ЕГ, так і з ХСН.

Таким чином, в ході дослідження було встановлено, що у жінок Подільського регіону України 40-65 років, хворих на ЕГ, процеси ремоделювання міокарда переважно перебігають по типу концентричної гіпертрофії. Серед типів порушення діастолічної функції у даній когорті обстежених переважає порушення по типу сповільненої релаксації. Окрім того, у жінок з ЕГ II стадії носійство поліморфних варіантів гена *BNP* не асоціювалось із вираженістю вищевказаних змін, на відміну від жінок із ХСН, у яких приналежність до групи носіїв алелі *C* супроводжувалось нижчими показниками ФВ ЛШ та більш глибокими процесами ремоделювання міокарду. Статистичний аналіз показав позитивну кореляцію плазмових рівнів МНП з основними показниками структурної перебудови міокарда у жінок з ЕГ II стадії та з ЕГ, що ускладнена ХСН. Визначення плазмової концентрації СНП може бути використана як додатковий маркер процесів ремоделювання міокарда у даної когорти осіб.

Розрахунок відносних ризиків встановив, що в популяції жінок постменопаузального віку без ознак ураження серцево-судинної системи обтяжений спадковий анамнез, недостатня фізична активність, плазмові рівні МНП та СНП виступають статистично значущими предикторами розвитку ЕГ. А от плазмові концентрації пептидів, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість по ЕГ, маніфестація ЕГ до 40 років, АГ 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ < 40%, наявність діастолічної дисфункції ЛШ по типу порушення релаксації у жінок 40-65 років з ЕГ було визначено основними предикторами розвитку ХСН. Звертає на себе увагу той факт, що як для популяції жінок без ознак серцево-судинної патології, так і для жінок з ЕГ найвагомим фактором ризику (ВР значно > 1) є саме плазмовий рівень МНП. У даних когортах осіб це, ймовірно, може вказувати на високий рівень активності РААС як однієї із ключових патогенетичних ланок структурних змін серця і судин при ЕГ та ХСН.

Поєднання показників плазмових рівнів МНП та СНП, ступеню АГ, тривалості ЕГ, рівнів загального холестерину, ХЛ ЛПНЩ та ТГ в плазмі крові дозволило виокремити 2 фенотипових портрети жінок Подільського регіону постменопаузального віку, що за результатами статистичного аналізу за якісним складом співпадають із основними клінічними підгрупами даного дослідження. Це доводить цінність використаного методу рекласифікації. Окрім того, не було знайдено відмінностей і в частотному розподілі поліморфних варіантів гена *BNP* при аналізі як клінічних, так і фенотипових когорт.

Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Предиктори розвитку та моделі прогнозування в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(1):101-107. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-19)
2. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Судинний натрійуретичний пептид як альтернативний біомаркер патологічних змін міокарда при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції *Global and regional aspects of sustainable development*; 2022 лип. 6-8; Копенгаген, Данія; 2022, с. 238-242

Розділ 7

Аналіз та узагальнення результатів дослідження

З кожним роком проблема серцево-судинної патології набирає нових обертів та виходить на якісно новий рівень. Незважаючи на численні досягнення у сфері профілактики, діагностики та лікування даних захворювань, ЕГ та ХСН все ж залишаються фатальним тандемом, що погіршує якість життя та призводить до летальних серцево-судинних подій у пацієнтів усього світу [27, 46].

Артеріальна гіпертензія є одним із найпоширеніших хронічних захворювань людини, що займає лідируючу позицію серед причин смерті (до 10,4 млн смертей на рік) незалежно від економічного рівня країн. Це захворювання залишається головним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, судинних катастроф (інфаркту, інсульту, тромбозів), ураження нирок [54]. За даними ВООЗ, на кінець 2020 року, на АГ страждало близько 1,13 мільярда людей, з яких лише 60% знають про свій діагноз, тільки кожен десятий отримує лікування, не більше 15% досягли цільового рівня АТ та утримують його. Окрім того, існують дані, що лише 20% осіб відчувають підвищення АТ, а у решти ЕГ може перебігати безсимптомно і маніфестувати з ускладнень [192]. Саме тому однією із актуальних проблем сучасної медицини є пошук ранніх та статистично значущих показників, що сигналізують про патологічні зміни в серцево-судинній системі при ЕГ. Найбільш відомими та поширеними змінами є процеси ремоделювання міокарду, що клінічно проявляється гіпертрофією лівого шлуночка [134]. Донедавна вважалось, що ГЛШ є безпосереднім та цілком закономірним наслідком ЕГ. Наразі, все частіше фігурує припущення про те, що ГЛШ може розвиватись паралельно з розвитком ЕГ, і, окрім того, є незалежним предиктором фатальних подій [49,188]. Пошук морфологічних та гуморальних маркерів, що опосередковано могли б сигналізувати про формування ГЛШ при діагностуванні ЕГ, дасть змогу виділити окремий фенотип есенціальної гіпертензії з ГЛШ та фенотип несприятливого перебігу ЕГ з наступним ускладненням у вигляді ХСН.

ЕГ, окрім того, є відомим незалежним фактором ризику розвитку ХСН. При наявності гіпертрофії лівого шлуночка загроза розвитку СН за даними деяких авторів збільшується від 6 до 17 разів [179, 207]. Саме тому клітинні механізми ремоделювання міокарда при ЕГ та СН опинилися в центрі уваги багатьох дослідників, що робить фундаментальні дослідження у клітинній кардіології пріоритетним напрямком у сфері діяльності як експериментальної, так і практичної медицини [70].

Наразі, ЕхоКГ залишається основним стандартним візуалізуючим методом щодо виявлення структурних та функціональних змін серцево-судинної системи [115, 224]. Проте, у деяких випадках проведення ЕхоКГ є неможливим з технічних, організаційних чи матеріальних причин. Окрім того, результати даного методу можуть бути сумнівними через анатомічні особливості обстежуваної ділянки у певних пацієнтів. Враховуючи вказані обмежуючі фактори, при обстеженні пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком варто поєднувати візуалізуючі методики із новітніми лабораторними можливостями [225]. Такий комплексний підхід буде особливо корисним в експертних випадках. З іншого боку, пошук асоціативних взаємозв'язків між змінами лабораторних показників (плазмовими рівнями сучасних сигнальних біомаркерів) та морфологічними змінами міокарду виносить діагностичні можливості на абсолютно новий рівень, особливо на первинному рівні надання медичної допомоги, де надається перевага скринінговим методам діагностики, а використання візуалізуючих методів часто є обмеженим або недоступним. Окрім того, згідно останньої настанови Європейського товариства кардіологів (2021 р.) по діагностиці та лікуванню гострої та хронічної серцевої недостатності, на первинних етапах діагностичного алгоритму перевага надається визначенню саме плазмових рівнів сигнальних біомаркерів з подальшим застосуванням ЕхоКГ у разі необхідності [1]. Як відомо, рівень АТ регулюється та контролюється численними нервовими та гуморальними чинниками. Провідну роль в розвитку та прогресуванні «гіпертонічного каскаду» відіграє стале підвищення активності РААС, що сприяє вазоконстрикції, затримці в організмі натрію та води, збільшенню ОЦК і, як

наслідку, підвищенню АТ [192]. Гомеостаз та рівновагу в роботі серцево-судинної системи забезпечує одна із систем-антагоністів – сімейство натрійуретичних пептидів, які, з одного боку сигналізують про ступінь активності РААС, а з іншого – є «захисниками», що протидіють її ефектам та можуть маркувати наслідки їх впливу на міокард [55].

Одним із найбільш досліджених є мозковий натрійуретичний пептид (МНП), що протягом останніх років лідирує в якості універсального гуморального маркера стану серцево-судинної системи, є «золотим стандартом» диференційної діагностики між задишкою респіраторного та серцевого генезу та введений в діагностичний алгоритм для пацієнтів із підозрою на гостру та хронічну СН [113]. De novo МНП синтезується кардіоміоцитами у відповідь на перевантаження камер серця тиском чи об'ємом. Проте, підвищення плазмових рівнів даного пептиду асоціюється ще й з іншими чинниками: віком, статтю, коморбідністю, етнічною приналежністю та генетичним підґрунтям [219]. Поєднання цих факторів чинить беззаперечний вплив на клінічну інтерпретацію його концентрацій в плазмі крові і спонукає, по-перше, до комплексної оцінки отриманих результатів і спрямування діагностичного вектору в бік персоніфікованого підходу, а, по-друге, до подальшого пошуку альтернативних сигнальних біомаркерів, які не були б настільки чутливими до впливаючих факторів і підтвердили б свою універсальність у різноманітних клінічних умовах.

Одним із таких біомаркерів-кандидатів є ще один представник сімейства натрійуретичних пептидів – судинний натрійуретичний пептид (СНП) [17]. Спочатку основним біологічним ефектом СНП була визнана вазодилатація, проте згодом численні дослідження почали наголошувати на зв'язку плазмових рівнів даного пептиду не лише із ендотеліальною дисфункцією, а і з процесами ремоделювання міокарду при СН. [112]. Отримані результати доводили концепцію, яка надавала пептиду властивостей природного антагоністу РААС. Тому, стає зрозумілим, що подальші пошуки асоціативних зв'язків між плазмовими рівнями СНП та структурно-функціональними змінами серцево-судинної системи є вкрай перспективними. Можна припустити, що за

результатами подібних досліджень цей пептид займе відповідну нішу у переліку альтернативних універсальних діагностичних маркерів.

Як відомо, будь-який фенотип є продуктом взаємодії генетичного чинника та факторів навколишнього середовища [193]. Плазмові рівні вказаних натрійуретичних пептидів є фенотиповим проявом експресії кодуючих генів [5]. Точкові мутації відповідних ділянок генів, що носять назву SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), можуть впливати не лише на ступінь цієї експресії, а й на кількісні та якісні властивості самого пептиду. Спадковість є фактором, що не підлягає корекції, тому еволюційно закріплений алельний поліморфізм є досить зручним стійким чинником для аналізу асоціації генотипу із структурними, функціональними та гуморальними проявами захворювання. Особливу увагу слід приділяти вивченню структурних змін генів, що безпосередньо чи опосередковано впливають на діяльність систем, задіяних у регуляції рівнів АТ [42]. Серед пулу «генів-кандидатів» ген *BNP* заслуговує на особливу увагу, так як продукти його експресії займають провідне місце в регуляції гіпертонічного гомеостазу. Протягом багатьох років були проведені численні дослідження з вивчення ролі певного поліморфізму гена *BNP*, відомого як SNPrs 198389, при якому у положенні 381 тимін був замінений на цитозин. Даний поліморфізм може мати дійсно вагомий вплив не лише на плазмові рівні МНП, а й на інші біологічно активні пептиди та на розвиток структурних змін серцево-судинної системи при ЕГ та ХСН загалом.

У наш час багато авторів цілком слушно піднімають питання ролі статевого диморфізму у розвитку та перебігу серцево-судинної патології [53, 57, 142, 205]. Незважаючи на численні суперечливі дані, більшість визнає той факт, що період менопаузи у жінок є рубіконом, після якого ризик розвитку ЕГ, ІХС, ХСН та фатальних кардіоваскулярних подій у жінок не лише прирівнюється до такого у чоловіків, а й перевищує його [2, 3, 59, 98, 190]. Тому визначення генетичного підґрунтя патологічних змін серцево-судинної системи при ЕГ та ХСН саме у жінок здалось цілком виправданим та досить перспективним напрямком наукового пошуку.

Усі жінки, що були залучені до даного наукового дослідження, проживали на території Подільського регіону України у третьому поколінні. Після оцінки кандидаток відповідно до критеріїв включення/виключення та підписання добровільної згоди на участь у дослідженні, було сформовано три групи спостереження: 2 основних та контрольну. Протокол дослідження схвалений комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП «ВОСКДРЗН ВОР».

Для подальшого визначення ролі успадкування поліморфних варіантів гена *BNP* на формування певних фенотипових проявів при ЕГ та ХСН слід було найперше встановити частотний розподіл цих варіантів у загальній популяції та серед осіб із ЕГ. Розподіл частот успадкування різних варіантів генотипу залежно від переважання Т чи С алелі кодуючого гена відповідав закону Харді-Вайнберга, який відображає рівноважний стан генів в ідеальній популяції.

Встановлено, що у жінок з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН, розподіл частот був подібний до групи контролю з переважанням генотипічного варіанту ТС: $CC < TT < TC$. З урахуванням функціональної ролі обраного поліморфізму, що полягає в асоціації алелі С в вищих плазмовими рівнями МНП гетерозигот ТС та гомозигот СС було об'єднано в групу носіїв алелі С в усіх групах зіставлення. Статистично значущих відмінностей у розподілі частот поліморфних варіантів гена *BNP* (гомозигот ТТ та носіїв алелі С) для жінок усіх трьох груп за критерієм χ^2 виявлено не було, що свідчить про репрезентативність вибірки. Отримані дані співзвучні з результатами, що попередньо були отримані у чоловічій популяції Поділля аналогічного віку та клінічного статусу [127].

Окрім того наукові джерела вказують на відсоткову перевагу генотипу ТС та алелі С гена *BNP* серед чоловічих популяцій та представників змішаних по гендеру та етнічній приналежності когорт Польщі, США, Ірану, Узбекистану [5, 28, 109, 133, 209, 222]. Таким чином, поширеність поліморфних варіантів гену *BNP* серед української популяції жінок постменопаузального віку не відрізняється від такої серед інших популяцій та не залежить від наявності чи відсутності кардіоваскулярної патології.

Обтяжена спадковість по серцево-судинній патології є вагомим фактором ризику, що не підлягає модифікації. Серед обстежених жінок усі пацієнтки із ХСН та більшість із ЕГ II стадії вказали на обтяжений спадковий анамнез. Такі ж дані були зафіксовані і у групі чоловіків [233]. Проте, аналіз частот різного сімейного анамнезу залежно від успадкування поліморфних варіантів гена *BNP* не виявив статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 . Тобто, як серед гомозигот ТТ, так і серед носіїв алелі С більша частка жінок вказувала на наявність спадкової обтяженості, що може свідчити про відсутність значимої ролі поліморфізму даного гена на спадкову схильність до розвитку ЕГ у популяції жінок.

Протягом багатьох років надлишкова маса тіла та ожиріння вважались суто естетичним недоліком, проте численні дослідження останніх десятиліть вказують на більшу вагомість та багаточисельність даної проблеми. Високий ІМТ наразі пов'язують із підвищеним ризиком розвитку ЕГ, ІХС, ЦД тощо [121]. Жінки Подільського регіону України, залучені до дослідження, були проаналізовані і з позиції надлишкової ваги. Встановлено, що в загальній популяції жінок без ознак серцево-судинної патології понад 70% респондентів мають надлишкову масу тіла, на відміну від чоловіків аналогічної групи, ІМТ яких у більшості випадків був в межах 18,5-24,9. При розвитку ЕГ та ХСН тенденція зберігається: і в групах жінок, і в групах чоловіків відсоток осіб із ожирінням та надлишковою масою тіла переважає над відсотком обстежених із нормальною вагою. Проте, як у пацієток з ЕГ II ст., так і у жінок з ХСН статистично значущих асоціацій між надмірною масою тіла та успадкуванням поліморфних варіантів гена *BNP* згідно критерію χ^2 виявлено не було.

Безпосереднім біологічним ефектом експресії будь-якого гена є формування певної фенотипової ознаки, що проявляється специфічними структурними, функціональними чи гуморальними особливостями діяльності органів та систем. Одним із основних завдань даного дослідження був пошук асоціативних зв'язків між плазмовими рівнями МНП та СНП та структурно-функціональними особливостями серцево-судинної системи у жінок з ЕГ та

ХСН при умові врахування носійства поліморфних варіантів гена *BNP* та впливу інших факторів.

Зважаючи на той факт, що МНП є безпосереднім та прямим антагоністом РААС, цілком зрозуміло, що плазмові рівні цього пептиду здатні певною мірою віддзеркалювати її активність. Саме тому при прогресуванні ЕГ та розвитку ХСН концентрація біомаркеру зростає за принципом прямого зв'язку, що відображено у численних наукових джерелах [9,12,15,21,79]. Більше того, високі плазмові рівні науковці розглядають ще і як «захисний» механізм, що покликаний нівелювати патологічні ефекти РААС [50, 83]. Проте, існує і діаметрально протилежна думка, в основі якої лежить концепція, що ХСН є дефіцитним станом стосовно натрійуретичних пептидів. Окрім того, ця концепція розглядає два шляхи зміни плазмових рівнів МНП: істинний та відносний. Згідно одного, при розвитку ХСН система НУП виснажується, внаслідок чого синтезується менша кількість МНП, що призводить до істинного дефіциту. Згідно іншого, при достатньому, або, навіть, збільшеному синтезі пептиду, спостерігається знижена його активність, або знижена спорідненість рецепторів до нього, або підвищена його деградація. В цьому випадку дефіцит є відносним. Цим можна пояснити, що у деяких осіб/груп/етносів високі плазмові рівні пептидів уже не чинять «захисного» ефекту при прогресуванні ХСН, а є лише маркером її еволюції [96, 113]. Якщо ж поруч із вищевказаними теоріями розглядати ще і можливі асоціації плазмових рівнів НУП з одонуклеотидним поліморфізмом генів, що відповідають за гомеостаз серцево-судинної системи, то невирішених питань, що стосуються клінічної інформативності біомаркерів, стає в рази більше, ніж відповідей. Ці розбіжності вимагатимуть проведення подальших поглиблених наукових та експериментальних пошуків із залученням більш чисельних вибірок та із використанням новітніх статистичних методів, в результаті чого, ймовірно, будуть чітко визначені клінічні коридори застосування МНП та інших представників сімейства НУП з урахуванням усіх можливих впливаючих та обмежуючих факторів.

Враховуючи усе вищезазначене, одним із завдань даного дослідження було визначення рівнів циркулюючого МНП у жінок різного клінічного статусу при врахуванні поліморфізму кодуючого гена. Встановлено, що у жінок без ознак серцево-судинної патології середня концентрація МНП в плазмі крові складала $38,32 \pm 0,65$ пг/мл, тоді як у жінок з ЕГ II ст. – $82,15 \pm 1,47$ пг/мл, а у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, – $193,27 \pm 2,98$ пг/мл. Окрім того, вказані рівні МНП статистично значуще вищі ($p < 0,05$), аніж плазмові рівні пептиду у чоловіків аналогічних груп зіставлення [233]. Отримані дані підтверджують поширену наукову інформацію про те, що жіноча стать та прогресування серцево-судинної патології чинить безпосередній вплив на рівні циркулюючого МНП [26, 62, 88, 173].

Аналіз плазмових рівнів пептиду з урахуванням генетичного підґрунтя показав наступні результати: і в контрольній, і в основних групах обстежених жінок носії алелі С мали статистично значуще вищі ($p < 0,05$) рівні пептиду в плазмі крові, аніж гомозиготи ТТ. Ці результати співзвучні із даними американських, японських та російських науковців [28, 209], в опублікованих роботах яких вказана статистично значуща асоціація успадкування мінорної алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) з вищими плазмовими рівнями пептиду. Такі ж дані були отримані і при обстеженні чоловічої популяції Поділля [233]. У 2021 році було опубліковано результати масштабного дослідження STOP-HF, в якому теж було знайдено асоціацію між високими концентраціями МНП в плазмі крові та успадкуванням поліморфної алелі С у осіб із ХСН. У цьому ж дослідженні наголошується на «захисний» ефект даної асоціації: простежено, що носії алелі С мали прогностично сприятливий клінічний фенотип, що проявлявся меншим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, систолічної дисфункції ЛШ та фатальних кардіоваскулярних подій [21]. Проте, варто зазначити, що вказане дослідження включало лише чоловіків. Окрім того, критерії включення були достатньо «м'якими»: до дослідження були залучені особи із цукровим діабетом, стенокардією, ІМ чи ГПМК в анамнезі, фібриляцією передсердь та ін., що не могло не вплинути на кінцеві результати. Для прикладу, дані одного дослідження на узбекській

популяції вказують на протилежну асоціацію: хоча носії мінорної алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) і мали вищі плазмові рівні циркулюючого пептиду, проте, це було несприятливим генетичним маркером важкого перебігу ХСН [222].

Вказані особливості підтверджують той факт, що врахування генетичного поліморфізму при клінічній інтерпретації результатів визначення плазмових рівнів МНП дозволить значно покращити її інформативність та оптимізувати персоналізовану діагностику ХСН. З огляду на це в даній роботі вперше було розраховано скринінгові порогові рівні МНП для діагностики ГЛШ при неускладненій ЕГ та ЕГ з ХСН у жінок-носійв поліморфних алелей гена *BNP* (SNP rs198389: T381C).

Так, рівень МНП $\geq 59,415$ пг/мл дозволяє діагностувати ГЛШ у пацієток з ЕГ серед загальної популяції жінок, проте успадкування генотипу ТТ вимагає зниження цього порогу до $\geq 55,44$ пг/мл, а носійство мінорної алелі С – підвищення до $\geq 61,015$ пг/мл. А от рівень МНП $\geq 136,2$ пг/мл у жінок постменопаузального віку з ЕГ дозволяє запідозрити та/або підтвердити наявність ГЛШ при ХСН. Для гомозигот ТТ точка відсічення складає $\geq 130,135$ пг/мл, тоді як для носійв алелі С $\geq 139,625$ пг/мл (чутливість, специфічність, безпомилковість, хибнонегативна відповідь та хибнопозитивна відповідь для кожного розрахованого показника вказана в попередніх розділах).

Окрім генетичного підґрунтя, вагомим фактором ризику розвитку серцево-судинної патології, що не підлягає модифікації, є вік. Аналіз концентрацій циркулюючого МНП згідно вікових груп встановив, що на відміну від контрольної групи, в основних прослідковується чітке підвищення плазмового рівня пептиду у жінок більш старшого віку. При поєднаному аналізі цих двох факторів виявлено, що лише серед осіб старше 50 років в усіх групах порівняння, носії алелі С мали статистично значуще вищі концентрації пептиду в плазмі крові, аніж гомозиготи Т381Т ($p < 0,05$).

У вітчизняних та закордонних наукових працях багато уваги приділяється впливу надлишкової маси тіла та ожиріння на можливі зміни в плазмових рівнях МНП [18, 25, 52]. Так, неодноразово було вказано на наявність оберненої

залежності між ними. Науковці висувають кілька теорій щодо патофізіологічного зв'язку між високим ІМТ та низькими рівнями МНП. Згідно однієї, жирова тканина містить велику кількість рецепторів NPR-C, що відповідають за деградацію пептиду, згідно іншої – адипоцити синтезують численні прозапальні цитокіни, які сприяють або зменшенню синтезу, або посиленому руйнуванню МНП [137].

Із усієї вибірки обстежених жінок лише 20% (36 осіб) мали нормальну масу тіла: 20 жінок з групи контролю, 10 жінок із ЕГ II ст. та 6 жінок із ХСН. Цілком зрозуміло, що факт наявності такого потужного фактору ризику, як високий ІМТ, у всіх групах зіставлення спонукав до аналізу плазмових рівнів МНП у жінок при різних значеннях ІМТ. Встановлено, що у жінок усіх груп найвищі показники плазмових рівнів МНП статистично значуще визначались при нормальній масі тіла і були меншими при надлишкової масі тіла та ожирінні ($p < 0,05$), що підтвердило існуючі парадигми. Водночас, ранжування згідно генетичного поліморфізму виявило, що при будь-якому ІМТ статистично значуще вищі плазмові рівні пептиду в усіх групах порівняння мали носії алелі С ($p < 0,05$). Наявність статистично значущої різниці у рівнях циркулюючого пептиду дозволило розрахувати його порогові рівні з урахуванням ІМТ, які могли б бути використані для скринінгової діагностики ХСН, особливо на первинному рівні надання медичної допомоги. Таким чином, згідно розрахунку, рівень МНП $\geq 159,055$ пг/мл при ІМТ 18,5-24,9 (скорегований для гомозигот ТТ $\geq 150,79$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 164,06$ пг/мл); рівень МНП $\geq 141,945$ пг/мл при ІМТ 25-29,9 (скорегований для гомозигот ТТ $\geq 136,56$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 144,9$ пг/мл); рівень МНП $\geq 126,62$ пг/мл при ІМТ 30,0 і вище (скорегований для гомозигот ТТ $\geq 121,75$ пг/мл, за умови носійства алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) $\geq 129,28$ пг/мл) дозволяє підтвердити наявність у жінок ХСН.

Аналіз визначення плазмових рівнів МНП в залежності від ступеня АГ не виявив статистично значущої різниці як у групі жінок з ЕГ II ст., так і при ХСН.

Так само, у жінок основних груп спостереження при аналізі ліпідного профілю та глікемічного статусу не було виявлено статистично значущої різниці у лабораторних показниках між гомозиготами ТТ та носіями алелі С.

Узагальнюючи вищенаведені факти, можна дійти висновку, що поєднання кількісно та якісно різного впливу наявного числа зовнішніх чинників на тлі генетичного поліморфізму у кожної окремої особи обов'язково призведе до індивідуальної зміни плазмових рівнів МНП. Це, з одного боку, беззаперечно вимагає врахування поєднання впливаючих факторів на клінічну інтерпретацію концентрації МНП, а з іншого, ставить під сумнів саме поняття «універсальності» даного біомаркери і спонукає до пошуку рівноцінної заміни. Як «біомаркер-кандидат», СНП ще не зайняв свою нішу і знаходиться на етапі дослідження його основних ефектів та обмежуючих чинників. Численні роботи вказують, що найпершим біологічним ефектом цього пептиду була вазодилатація, і протягом багатьох років його дію розглядали лише на рівні судин та ендотеліальної дисфункції [7]. Подальші експерименти довели роль СНП в зменшенні ремоделювання кардіоміоцитів при ЕГ та ХСН [17, 93]. Окрім того, було знайдено кореляційні зв'язки не лише між високими плазмовими рівнями пептиду та фактом розвитку серцево-судинної патології, а й із ступенем важкості захворювань [112, 116].

З огляду на це, було проаналізовано плазмові СНП з метою визначення можливості його застосування як альтернативного «стандарту» діагностики структурно-функціональних змін в серцево-судинній системі при ЕГ та ХСН, або, щонайменше, як повноцінного доповнення до МНП в діагностичному алгоритмі.

Встановлено, що рівень СНП у плазмі крові жінок з ХСН є статистично значуще найвищим із усіх груп зіставлення і становить $6,63 \pm 0,13$ пмоль/мл. У жінок з ЕГ II ст. рівень СНП склав $4,90 \pm 0,18$ пмоль/мл, а у жінок без ознак серцево-судинної патології – $3,44 \pm 0,10$ пмоль/мл. Отримані результати співзвучні з оригінальним дослідженням щодо української популяції чоловіків аналогічного віку та місця проживання. Зокрема, було описано, що найвищі концентрації пептиду фіксувались у групі чоловіків із ХСН [233].

Окрім того визначено, що у жінок плазмові рівні СНП не залежать від носійства того чи іншого поліморфного варіанту гена *BNP* ($p > 0,05$). Зрозуміло, що подальші наукові дослідження слід здійснювати в напрямку пошуку взаємозв'язків між плазмовими рівнями цього біомаркера та експресією саме гена *CNP*. На противагу, у чоловіків 40-60 років, що проживають в Подільському регіоні, статистично значуще вищі концентрації СНП в межах груп були зафіксовані у носіїв алелі С [233].

У зв'язку із відсутністю статистично значущої асоціації між обраним генетичним чинником (поліморфізм гена *BNP*) та концентраціями пептиду подальший аналіз був зосереджений на можливому впливі інших факторів. Визначення плазмових рівнів пептиду у різних вікових групах в межах трьох груп порівняння виявило, найвищі рівні були зафіксовані у жінок старше 60 років в групі з ХСН та старше 50 років в групі з ЕГ II ст., що певним чином нівелює вплив віку на рівні даного пептиду. Окрім того, не було знайдено будь якої різниці в плазмових рівнях СНП при різних ступенях АГ.

Наукові джерела містять суперечливі дані щодо асоціації рівнів пептиду із ІМТ. N. G. Lumsden (2010) та співавтори експериментально визначили, що рівень плазмової концентрації СНП у щурів з підвищеним АТ та ожирінням статистично значуще вищий, аніж у щурів з нормальними показниками АТ та маси тіла [97]. Водночас S. Del Ry та співавтори (2013) встановили, що підлітки з ожирінням мали статистично значуще менший рівень СНП, аніж особи з нормальною масою тіла [36]. Науковці пояснюють цей феномен тим, що при збільшенні маси жирової тканини, плазмові рівні СНП знижуються за рахунок підвищення ензиматичної деградації пептиду нейтральною ендопептидазою адипоцитів [219]. У даній роботі було визначено, що у пацієток як з ЕГ II ст., так і з ЕГ, що ускладнена ХСН, при більшому ІМТ плазмові рівні СНП статистично значуще менші ($p < 0,05$). У чоловічих групах та у групі жінок без ознак серцево-судинної патології подібної залежності виявлено не було. Зазначені відмінності можуть вказувати на те, що для клінічного використання СНП як «універсального» біомаркера, при аналізі його плазмових рівнів обов'язково слід враховувати статеву приналежність обстежуваних осіб, масу

тіла та наявність чи відсутність серцево-судинної патології. Це розширює межі його застосування як альтернативного/додаткового/уточнюючого маркуючого пептиду, хоча і вимагає подальших ґрунтовних досліджень.

Наступним етапом дослідницького пошуку було вивчення структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у жінок при ЕГ II ст. та ХСН та аналіз можливих взаємозв'язків між цими змінами, генетичним поліморфізмом та плазмовими рівнями сигнальних натрійуретичних пептидів.

Так, у жінок Подільського регіону України основної групи дослідження з ЕГ, що ускладнена ХСН, встановлено: показники КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, УІ, ЛП, САТ, ДАТ, ЧСС у даних пацієнток статистично значуще вищі, а співвідношення Е/А статистично значуще нижче, аніж у жінок з ЕГ II стадії ($p < 0,05$). Показники ЕхоКГ жінок контрольної групи знаходились в межах вікових норм і використовувались виключно для порівняння. Статистично значуща різниця в показниках з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) була виявлена лише у групі жінок з ХСН: так носії мінорної алелі С мали показники, що свідчили про вищий ступінь вираженості процесів ремоделювання міокарда ЛШ. Отримані дані відрізняються від таких у групах чоловіків, де успадкування генотипу ТТ асоціювалось із більш вираженими змінами міокарду як в групі з ЕГ II ст, так і в групі з ХСН. Подібні результати були отримані на російській популяції: Е. Н. Березікова (2013) [209] вказує, що алель С і генотип С381С переважали у групі пацієнтів із ХСН. У роботі К. L. Ellis та співавторів (2011) [43] зазначено, що пацієнти різної статі з ІХС, носії генотипу ТТ та алелі Т гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), мали статистично значуще вищі показники іКДО, іКСО, ніж носії алелі С. Хоча, як було вказано вище, серед осіб узбекської популяції саме носійство алелі С було неблагоприємним генетичним маркером важкого перебігу ХСН [222]. Можливо, отримання таких суперечливих результатів пов'язано із наявністю у осіб жіночої статі інших чинників (генетичних, гуморальних), що впливають на процеси ремоделювання та потребують подальшого вивчення [161, 175].

Окрім того не було виявлено статистично значущої різниці між носіями поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) і стосовно геометричних моделей ремоделювання міокарда: у жінок з ЕГ II ст. та у жінок з ХСН як серед гомозигот ТТ, так і носіїв алелі С переважають особи із концентричним типом гіпертрофії. У групах чоловіків отримані результати були дещо іншими: якщо більшість осіб з ЕГ II ст. і серед гомозигот ТТ, і серед носіїв алелі С мали концентричний варіант ремоделювання, то у групі з ХСН серед гомозигот ТТ статистично значуще переважала частка осіб із ексцентричною гіпертрофією [233]. Наявні відмінності підтверджують необхідність застосування для діагностики структурно-функціональних змін серцево-судинної системи персоніфікованого підходу з урахуванням статевого диморфізму.

Згідно подальшого аналізу, у обстежених жінок варіант систолічної та діастолічної дисфункції також не асоціювався із носійством певного поліморфного варіанту гена *BNP* (SNP rs198389: T381C).

Ремоделювання серця, як прояв змін та реорганізації нормальної структури серця та судин, вважається хронічним дезадаптивним процесом, що проявляється прогресуванням процесів гіпертрофії, фіброзу, судинної дисфункції [159]. Патологічне ремоделювання, що розвивається в умовах запалення, ішемії, травми, біомеханічного стресу як відповідь на надлишкову нейрогуморальну активацію та надмірне постнавантаження є попередником клінічної СН [195]. Саме тому на сімейство натрійуретичних пептидів в ролі сигнальних маркерів покладаються великі надії. Продовжуються пошуки можливих взаємозв'язків між плазмовими рівнями цих пептидів та структурними змінами міокарду, що дало б можливість використовувати ці показники як опосередковані індикатори наявного ремоделювання міокарду при ЕГ та ХСН [39, 56, 196]. Застосування методу рангової кореляції Спірмена при аналізі показників у жінок основних клінічних груп, виявило кореляційні зв'язки (від середнього до дуже високого по силі) між плазмовою концентрацією МНП і ЕхоКГ-показниками, що вказують на морфологічну

перебудову міокарда: позитивний з КДР, ТМШП, іММЛШ, іКДО, іКСО, СІ, УІ та негативний із співвідношенням Е/А ($p < 0,05$).

Подальший аналіз отриманих даних встановив, що у жінок з ЕГ II ст. кореляційні зв'язки між плазмовим рівнем МНП та ЕхоКГ-показниками не асоціюється із носійством певного поліморфного варіанту гена *BNP* (SNP rs198389: T381C). В той час, як у осіб з ХСН вищі плазмові рівні МНП статистично значуще корелювали із ЕхоКГ-ознаками більш значимого ремоделювання міокарду саме у носіїв алелі С. Окрім того, не було знайдено статистично значущої різниці у плазмових рівнях МНП між гомозиготами ТТ та носіями алелі С при різних типах гіпертрофії міокарда ЛШ та різних типах діастолічної дисфункції. На противагу, у чоловіків, як хворих на ЕГ II стадії так і пацієнтів з ХСН, рівні плазмової концентрації МНП при різних типах гіпертрофії ЛШ вірогідно більші у носіїв алелі С [233].

Це нашо вхує на думку, що у жінок-носіїв поліморфних варіантів гена *BNP* визначення циркулюючого пептиду, ймовірно, варто використовувати лише як індикатор факту наявності гіпертрофії ЛШ чи ДД без уточнення їх типів. Хоча, в деяких наукових джерелах автори рекомендують використовувати визначення МНП в плазмі крові більше для виключення ДД, аніж для її підтвердження [138].

Метод рангової кореляції Спірмена було використано і для пошуку кореляційних зв'язків між ЕхоКГ-показниками та плазмовим рівнем СНП. Так, встановлено, що у жінок із ЕГ II ст. вищі плазмові рівні СНП позитивно корелюють із показниками КДР, іКДО, іКСО та УІ, а у жінок з ХСН – із КДР, КСР, ТЗСЛШ, іММЛШ, іКДО, іКСО та негативно корелюють із співвідношенням Е/А та ЧСС. Знайдені взаємозв'язки дозволяють запропонувати СНП як альтернативний або додатковий маркер структурних змін міокарда при ЕГ II ст. та при розвитку ХСН. Також встановлено, що носійство того чи іншого поліморфного варіанту гена *BNP* не асоціюється із певним плазмовим рівнем СНП при різних типах гіпертрофії ЛШ та ДД.

Усі вищевказані розбіжності доводять необхідність застосування комплексного діагностичного алгоритму для виявлення структурно-

функціональних змін серцево-судинної системи при ЕГ та ХСН, який би враховував генетичні особливості, плазмові рівні сигнальних пептидів та результати ЕхоКГ.

Беззаперечно, виявлення уже наявних змін міокарду та судин при кардіо-васкулярних патологіях, є вкрай необхідним та важливим етапом менеджменту пацієнтів, що дозволяє призначити відповідне лікування, здійснювати аналіз його ефективності та корекцію. Проте, протягом останніх десятиліть, вектор наукового пошуку незмінно спрямований на медицину превентивну. З огляду на це, в роботі була здійснена спроба визначити перелік факторів-предикторів, що дозволяють прогнозувати розвиток ЕГ та, пов'язаної з нею, ХСН в загальній популяції [214, 246, 185].

Як встановлено, серед жінок Подільського регіону України 40-65 років, особи з обтяженою спадковістю по серцево-судинній патології, рівнем МНП в плазмі крові вище 40 пг/мл та СНП вище 4 пмоль/мл, мають статистично значуще вищий відносний ризик розвитку ЕГ, аніж жінки без вказаних чинників. Проте, найбільшу вагомість із переліку має саме вміст циркулюючого МНП. Для розвитку ХСН перелік предикторів виявився дещо відмінним. Згідно регресійного аналізу, якщо жінка із ЕГ II ст. має рівень плазмової концентрації МНП > 100 пг/мл (найбільша вагомість), плазмовий рівень СНП > 5 пмоль/мл, надлишкову масу тіла, обтяжену спадковістю по ЕГ, початок захворювання на ЕГ до 40 років, рівень АТ – 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ < 40%, наявність діастолічної дисфункції ЛШ по типу порушення релаксації, то вона має вищий ризик розвитку ХСН, аніж жінки з іншими показниками.

Всупереч очікуванням, носійство поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), згідно аналізу, істотно не асоціюється з розвитком ЕГ та ХСН у жінок подільської популяції. Отримані результати співзвучні із деякими закордонними науковими роботами, в яких повідомляється, що певні SNP хоч і були пов'язані з плазмовими рівнями МНП, проте не асоціювались із ризиком розвитку серцевої недостатності [128].

Застосовуючи лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру на основі визначеного переліку предикторів було створено математичну модель прогнозу

наявності ЕГ та ХСН у вигляді системи класифікаційних рівнянь окремо для жінок загальної популяції та з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена *BNP* (SNP rs198389: T381C). Для побудови математичної моделі були обрані показники, що мали найбільш вагому частку у прогнозуванні ризику розвитку ХСН за даними попереднього регресійного аналізу (тобто при $VP > 1$): плазмові рівні пептидів, величина ІМТ, ступінь АГ, ФВ ЛШ, наявність діастолічної дисфункції, обтяжений спадковий анамнез, вік маніфестації ЕГ.

Перевірка інформативності рівнянь була проведена на наявних групах спостереження і показала високу результативність. З огляду на, це дана математична модель може бути запропонована як уточнюючий та доповнюючий метод прогнозування ЕГ та ХСН у жінок 40-65 років, Особливо перспективним вбачається інтеграція даної моделі в сучасні інтерактивні online-застосунки.

Паралельно із виконанням основних завдань та досягненням першочергової мети дослідження вперше була проведена рекласифікація основної вибірки пацієнток за допомогою методу кластеризації. Кластеризація не визначає порогові точки відсічення лабораторних, інструментальних чи фізикальних показників клінічного статусу, а лише на основі різниці в цих показниках формує групи схожих об'єктів у вибірці. Контрастність кластерів визначається відстанню між певними показниками. В результаті даного дослідження, з наявної вибірки жінок було виокремлено два кластери з найбільшою відстанню між показниками плазмових рівнів МНП, тривалості ЕГ та концентрації ХС ЛПНЩ. Кластерні групи виявились практично ідентичними клінічним групам за якісним складом (до кластеру 1 увійшло 50 жінок з ХСН та 1 жінка з ЕГ II стадії; до кластеру 2 – 61 жінка з ЕГ II стадії та 1 із ХСН), що може доповнити практичну цінність проведеної роботи та висвітлити додаткові фенотипові риси ЕГ та ХСН у жінок постменопаузального віку.

Таким чином, частотний розподіл носійства поліморфних варіантів гена *BNP* у подільській популяції жінок 40-65 років у постменопаузі суттєво не відрізняється від такого у чоловіків аналогічного віку, проте, плазмові рівні самого пептиду у осіб жіночої статі значно вищі, аніж у чоловіків, незалежно

від клінічного статусу обстежених. Саме тому, ефективне застосування МНП як біомаркера у жінок, вимагає використання в клінічній практиці відмінних від чоловіків діагностичних рівнів пептиду. Отримані результати в даному випадку роблять стать навіть більш важливим уточнюючим фактором, аніж успадкований генотип.

Однак, для ефективного використання рівнів в якості біомаркера у жінок віком 40-65 років в стані постменопаузи потрібно враховувати і факт наявності значущої різниці між плазмовими концентраціями МНП у гомозигот ТТ та носіїв алелі С. Зокрема, рівень циркулюючого МНП у досліджених групах жінок був вищим у випадку присутності алелі С в кодуєчому варіанті відповідного генотипу. Останнє вимагає додаткового визначення носійства поліморфного варіанту гена *BNP* у жінок при клінічній інтерпретації отриманих лабораторних показників рівня МНП для діагностики ГЛШ при ЕГ чи ранньої діагностики ХСН при ЕГ.

Звертає на себе увагу те, що плазмові рівні СНП значуще не відрізнялись у гомозигот ТТ та носіїв алелі С. Тобто, для уточнення ролі генетичних чинників при використанні плазмової концентрації СНП в якості біомаркера в прикладній клінічній практиці потрібні додаткові дослідження SNP відповідного гена. Однак, в цілому, використання визначення плазмового рівня СНП можливе у якості доповнюючого/уточнюючого сигнального маркеру процесів ремоделювання та активності РААС. Водночас, як описано вище, рівні циркулюючого СНП у жінок вагомо відрізняються від таких у чоловіків, що робить використання вперше розрахованих порогових рівнів пептиду для діагностики ЕГ та ХСН у жінок цілком доцільним та ефективним.

Знайдені кореляційні зв'язки між рівнем циркулюючого МНП та Ехо-показниками патологічних структурних та функціональних змін міокарду при ХСН серед носіїв алелі С вчергове доводять ефективність використання плазмових рівнів даного пептиду як сигнального маркеру процесів ремоделювання серця у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН.

Отже, результати, що були отримані при паралельному вивченні асоціацій плазмових рівнів МНП та СНП з модифікуючими та немодифікуючими

впливаючими факторами та розроблена на їх основі математична прогностична модель можуть бути використані для ранньої діагностики структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у жінок постменопаузального віку на доклінічних етапах розвитку ЕГ та ХСН.

ВИСНОВКИ

Дисертаційне дослідження було присвячене вирішенню актуального завдання сучасної медицини – покращенню прогнозування та вдосконаленню ранньої діагностики структурно-функціональних особливостей міокарду у жінок з есенціальною гіпертензією, наслідком якої є хронічна серцева недостатність, на основі визначення плазмових рівнів М- та С-типів натрійуретичного пептиду при носійстві поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду (SNP rs198389: T381C) в поєднанні з іншими впливаючими факторами.

1. У популяції жінок-мешканок Поділля 40-65 років без ознак серцево-судинної патології при дослідженні частоти поліморфних варіантів rs198389 гена *BNP* встановлено, що носіями мінорної алелі С є 69 % обстежених осіб (частота алелі С = 0,425, розподіл генотипів: 31% ТТ, 52% ТС, 17% СС). Носії мінорної алелі мали вищі рівні МНП в плазмі крові ($40,03 \pm 0,61$ пг/мл проти $34,6 \pm 1,28$ пг/мл у гомозигот ТТ).
2. Встановлено, що серед жінок, хворих на ЕГ різної важкості, носії алелі С становлять 65 % серед пацієток з ЕГ II ст. (частота алелі С = 0,395, розподіл генотипів: 35% ТТ, 50% ТС, 15% СС) та 63 % серед жінок з ХСН (частота алелі С = 0,392, розподіл генотипів: 37% ТТ, 47% ТС, 16% СС). Частота носійства гетеро- та гомозиготних поліморфних варіантів rs198389 гена *BNP* (генотипів і алелей) у всіх групах зіставлення за критерієм χ^2 не відрізнялась ($p > 0,05$).
3. Визначено, що при ЕГ найвищі плазмові рівні МНП реєструються у пацієток з ХСН: $193,27 \pm 2,98$ пг/мл проти $82,15 \pm 1,47$ пг/мл у осіб з ГХ II ст. та $38,32 \pm 0,65$ пг/мл у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих на ЕГ носіїв алелі С реєструвались вищі рівні даного пептиду в плазмі крові, аніж у гомозигот ТТ

- ($p < 0,05$): у респонденток з ЕГ II ст – $84,32 \pm 1,77$ пг/мл проти $78,20 \pm 2,46$ пг/мл, та у жінок з ХСН – $199,59 \pm 4,10$ пг/мл проти $182,63 \pm 2,74$ пг/мл.
4. Плазмовий рівень СНП у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, становить $6,63 \pm 0,13$ пмоль/мл і є вищим, аніж при неускладненій ЕГ II ст. ($4,90 \pm 0,18$ пмоль/мл) та у жінок без ознак серцево-судинної патології ($3,44 \pm 0,10$ пмоль/мл) ($p < 0,05$).
 5. Встановлено, що при носійстві алелі С у жінок з ЕГ та ХСН плазмовий рівень МНП позитивно і статистично значуще корелює з величинами КДР, КСР, ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС, іММЛШ, іКДО, іКСО, ЛП. Тобто при ЕГ з ХСН, успадкування алелі С може бути обтяжуючим чинником процесів структурної перебудови міокарда ЛШ.
 6. У пацієток із ЕГ II ст. вищі плазмові рівні СНП позитивно корелюють із показниками КДР, іКДО, іКСО та УІ, а при ЕГ з ХСН – із КДР, КСР, ТЗСЛШ, іММЛШ, іКДО, іКСО та негативно із співвідношенням Е/А та ЧСС. Отримані результати вказують на можливість використання плазмового рівня СНП у жінок у якості альтернативного або додаткового маркера структурних змін міокарда при ХСН.
 7. Доведено, що серед усіх обстежених жінок 40-65 років Подільського регіону України достовірно вищі плазмові рівні МНП при будь-якому ІМТ мали носії алелі С гена *BNP* (SNP rs198389: T381C) ($p < 0,05$). Результати дослідження підтверджують відомі дані про наявність оберненої залежності між показниками ІМТ та плазмовими рівнями МНП та СНП: у всіх групах зіставлення найвищі показники циркулюючих пептидів визначались при нормальній масі тіла обстежених і були меншими при більших показниках ІМТ ($p < 0,05$).
 8. Розраховані предикторні показники дозволили визначити додаткові риси фенотипових кластерів, що асоціюються з розвитком серцевої недостатності у

жінок з ГХ: рівень плазмової концентрації МНП >100 пг/мл, плазмовий рівень СНП >5 пмоль/мл, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість по ГХ, початок захворювання на ГХ до 40 років, рівень АТ – 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ $<40\%$, наявність діастолічної дисфункції ЛШ по типу порушення релаксації. На основі зазначеного переліку предикторів створено математичну модель прогнозу наявності ГХ та ХСН.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано для удосконалення діагностики ХСН у жінок постменопаузального віку, хворих на ЕГ при проведенні скринінгових обстежень визначати SN-поліморфізм гена *BNP* (SNP rs198389: T381C), оскільки носійство поліморфної алелі С асоціюється із вищими плазмовими рівнями МНП та більш вираженими показниками ремоделювання міокарду.
2. Для ранньої допоміжної діагностики ГЛШ при ХСН на тлі ЕГ у жінок 40-65 років рекомендоване використання статево обумовленого індивідуалізованого порогового рівня МНП, що становить $\geq 136,2$ пг/мл (чутливість – 100,00%, специфічність – 100,00%). При врахуванні генетичного статусу, як порогові «точки відсічення» варто використовувати: рівень МНП $\geq 130,135$ пг/мл (чутливість – 98,00%, специфічність – 95,5%, безпомилковість – 98,00%) для гомозигот ТТ жіночої статі та МНП $\geq 139,625$ пг/мл (чутливість – 98,8%, специфічність – 98,24%, безпомилковість – 92,00%) для носіїв алелі С жіночої статі.
3. Рекомендовано в якості альтернативного біомаркера для діагностики наявності ГЛШ при ЕГ та ХСН у жінок 40-65 років використовувати розраховані диференційовані статево обумовлені порогові плазмові рівні СНП, що становлять: СНП $\geq 4,09$ пмоль/мл (чутливість – 67,7%, специфічність – 76,11%, безпомилковість – 72,09%, хибнонегативна відповідь – 32,3%, хибнопозитивна відповідь – 23,89%) для виявлення ГЛШ у пацієток з ЕГ II ст. та рівень СНП $\geq 5,8$ пмоль/мл (чутливість – 80,4%, специфічність – 75,8%, безпомилковість – 77,9%, хибнонегативна відповідь – 19,6%, хибнопозитивна відповідь – 24,2%) для діагностики ГЛШ у жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН.

Перелік посилань

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021 Dec 21;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
2. Abramson Beth L., Parapid Biljana et al. *Women and Hypertension: Beyond the 2017 Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults*. American College of Cardiology. 2018 Jul 27.
3. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women. *Hypertension*. 2017;70:19–26. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08317>
4. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal P, Hofman A, Wittteman JC, Stricker B, Breteler M. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2010 Nov; 25(11):807-12. doi: 10.1007/s10654-010-9520-y. PMID: 21061046; PMCID: PMC2991556.
5. Al-Ibrahimi Alaa S, Al-Gazally Moad E, Alshok Monem M. Effect of natriuretic peptides (BNP) gene T-381C polymorphism on the levels of BNP and NT-proBNP in patients with cardiovascular disease. *International Journal of PharmTech Research*. 2016;9(12):223-229. <https://www.researchgate.net/publication/317540428>
6. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1123-1133.
7. Andrade FA, Restini CB, Grando MD, Ramalho LN, Bendhack LM. Vascular relaxation induced by C-type natriuretic peptide involves the ca^{2+}/NO -synthase/ NO pathway. *PLoS One*. 2014;9(5):e95446. doi:10.1371/journal.pone.0095446
8. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghide M, Shah SJ. Prevalence clinical phenotype and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110: 870–876.

9. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2824. doi: 10.3390/ijms20112824.
10. Beilby J. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) laboratory medicine guidelines on the clinical utilization and analytical issues for cardiac biomarker testing in heart failure. *Clin Biochem Rev*. 2008 Aug;29(3):107-11. PMID: 19107224; PMCID: PMC2605411.
11. Benomar K, Espiard S, Loyer C, Jannin A, Vantuyghem MC. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique : mise au point [Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances]. *La Presse Médicale*. 2018;47(2):116-124. doi:10.1016/j.lpm.2017.12.002
12. Berezin AE. Biomarkers in Heart Failure. *Journal of Blood & Lymph*. 2017;7(3):172-179. doi: 10.4172/2165-7831.1000172.
13. Boccanelli A, Pulignano G. Lo studio TOPCAT [The TOPCAT study]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 Oct;15(10):521-6. Italian. doi: 10.1714/1672.18298. PMID: 25424015.
14. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, Anroedh S, Constantinescu A, Caliskan K, Manintveld O, Cornel JH, Baart S, Rizopoulos D, Hillege H, Boersma E, Umans V, Kardys I. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study. *Kidney Int*. 2018;93:952–960
15. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999 Oct;138(4 Pt 1):654-62. doi: 10.1016/s0002-8703(99)70179-1. PMID: 10502210.
16. Brutsaert EF, Biggs ML, Delaney JA, Djoussé L, Gottdiener JS, Ix JH, Kim F, et al. Longitudinal assessment of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and risk of diabetes in older adults: The cardiovascular health study. *Metabolism*. 2016 Oct;65(10):1489-97. doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.002.

17. Bubb KJ, Abdool AA, Moyes AJ, Lewis S, Drayton JP, Tang O, Mehta V, Zachary IC, Abraham DJ, Tsui J, Hobbs AJ. Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Is a Critical Regulator of Angiogenesis and Vascular Remodeling. *Circulation*. 2019 Mar 26;139(13):1612-1628. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036344. PMID: 30586761; PMCID: PMC6438487.
18. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):372-378. doi: 10.1002/ehf2.12235.
19. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *Public Library of Science for Computational Biology*. 2012;8(12) DOI:10.1371/journal.pcbi.1002822. — PMID 23300413.
20. Cabrera CP et al. Exploring hypertension genome-wide association studies findings and impact on pathophysiology pathways and pharmacogenetics. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2015;7:73–90.
21. Cannone V, Ledwidge M, Watson Ch, McKie PM, McDonald K. STOP-HF Trial: Higher Endogenous BNP and Cardiovascular Protection in Subjects at Risk for Heart Failure. *JACC: Basic to Translational Science*. 2021;6(6):497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.05.001>
22. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):1054-1091. doi:10.1161/CIR.0000000000000490.
23. Christenson R, Duh SH. Impact of Increased Body Mass Index on Accuracy of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP for Diagnosis of Decompensated Heart Failure and Prediction of All-Cause Mortality. *Clinical Chemistry*. 2010;56:633–641
24. Clerico A, Vittorini S, Passino C. Circulating forms of the b-type natriuretic peptide prohormone: pathophysiologic and clinical considerations. *Adv Clin Chem*. 2012;58:31–44. doi: 10.1016/B978-0-12-394383-5.00008-4.

25. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. Obese phenotype and natriuretic peptides in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(7):1015–25. doi: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0840>
26. Clerico A., Masotti S., Musetti V., Passino C. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *Journal Of Laboratory And Precision Medicine* 2019;4: 8. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03>
27. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R et al. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-376.
28. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Ameenuddin S, Mahoney DW, Slusser JP, Heublein DM, et al. The effect of the brain-type natriuretic peptide single-nucleotide polymorphism rs198389 on test characteristics of common assays. *Mayo Clin Proc.* 2011 Mar;86(3):210-8. doi: 10.4065/mcp.2010.0708.
29. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: Critical appraisal and practical use. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17: 1231–1239
30. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151:999–1005
31. de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. Jr. State of the Art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:559–569. doi: 10.1002/ejhf.273.
32. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43:60–68. doi: 10.3109/07853890.2010.538080.
33. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28(1):89-94.

34. De Bold AJ, Flynn TG. Cardionatrin I - a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci.* 1983;33(3):97-100
35. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123.
36. Del Ry S, Cabiati M, Bianchi V, Storti S, Caselli C, Prescimone T, Clerico A, Saggese G, Giannessi D, Federico G. C-type natriuretic peptide plasma levels are reduced in obese adolescents. *Peptides.* 2013 Dec;50:50-4. doi: 10.1016/j.peptides.2013.09.013. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24120372.
37. Del Ry S, Cabiati M, Lionetti V, Emdin M, Recchia FA, Giannessi D. Expression of C-type natriuretic peptide and of its receptor NPR-B in normal and failing heart. *Peptides.* 2008 Dec;29(12):2208-15. doi: 10.1016/j.peptides.2008.09.005. Epub 2008 Sep 20. PMID: 18848850.
38. Del Ry S, Giannessi D, Maltinti M, Prontera C, Iervasi A, Colotti C, Emdin M, L'Abbate A, Neglia D. Increased levels of C-type natriuretic peptide in patients with idiopathic left ventricular dysfunction. *Peptides.* 2007 May;28(5):1068-73. doi: 10.1016/j.peptides.2007.03.002. Epub 2007 Mar 12. PMID: 17428580.
39. Dhungana SP, Karki P, Lamsal M. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2019;11(1):14-18. doi:10.15171/jcvtr.2019.03.
40. Dickey DM, Burnett JC, Jr, Potter LR. Novel bifunctional natriuretic peptides as potential therapeutics. *J Biol Chem.* 2008;283(50):35003–35009. doi: 10.1074/jbc.M804538200.
41. Edvinsson ML, Ahnstedt H, Edvinsson L, Andersson SE. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation.* 2016 Aug;23(6):438-46. doi: 10.1111/micc.12290. PMID: 27207741.
42. Ehret GB et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342415 individuals. *Nat Genet.* 2016;4.

43. Ellis KL, Newton-Cheh C, Wang TJ, Frampton CM, Doughty RN, Whalley GA, et al. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes. *J Mol Cell Cardiol.* 2011 Apr;50(4):695-701. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.01.010.
44. Emdin CA, Conrad N, Kiran A, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, Anderson SG, et al. Variation in hospital performance for heart failure management in the National Heart Failure Audit for England and Wales. *Heart.* 2017 Jan 1;103(1):55-62. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309706.
45. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296
46. Estel C, Conti CR. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Innovations and Applications.* 2016; 1(4): 369–377. <https://doi.org/10.15212/cvia.2016.0029>
47. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition).* 2018; 37(2): 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2017.11.017>.
48. Fox ER, Musani SK, Bidulescu A, Nagarajarao HS, Samdarshi TE, Gebreab SY, Sung JH, Steffes MW, Wang TJ, Taylor HA, Vasan RS. Relation of obesity to circulating B-type natriuretic peptide concentrations in blacks: the Jackson Heart Study. *Circulation.* 2011;124(9):1021–1027. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991943167.
49. Frangogiannis NG. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *Circ Res.* 2019 Jun 21;125(1):117-146. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.311148.
50. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018 Jan 12;12:2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0.
51. Gastelurrutia P, Gastelurrutia MA, Faus MJ, Bayes-Genis A. Common health problems management uncertainties in heart failure: a qualitative study. *Farmacia hospitalaria.* 2012;36 (6):498–505

52. Gentili A, Frangione MR, Albin E, Vacca C, Ricci MA, De Vuono S, et al. Modulation of natriuretic peptide receptors in human adipose tissue: molecular mechanisms behind the "natriuretic handicap" in morbidly obese patients. *Transl Res.* 2017 Aug;186:52-61. doi: 10.1016/j.trsl.2017.06.001.
53. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension. *Recent advances.* *Hypertension.* 2016;68:1322-7.
54. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:399-410.
55. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Nov;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0.
56. Gong H, Wang X, Shi YJ, Shang WJ, Ling YI, Pan LJ, et al. Correlation between brain natriuretic peptide levels and the prognosis of patients with left ventricular diastolic dysfunction. *Exp Ther Med.* 2016 Jun;11(6):2583-2589. doi: 10.3892/etm.2016.3203.
57. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Failure.* 2014; 16:535–542. doi: 10.1002/ejhf.67.
58. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care.* 2014 Nov;37(11):2899-908. doi: 10.2337/dc14-0669. PMID: 25342830.
59. Gudmundsdottir H, Høiegggen A, Stenehjem A, Waldum B, Os I. Hypertension in women: latest findings and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012 May;3(3):137-46. doi: 10.1177/2040622312438935.
60. Gülberg V, Møller S, Henriksen JH, Gerbes AL. Increased renal production of C-type natriuretic peptide (CHII) in patients with cirrhosis and functional renal failure. *Gut.* 2000 Dec;47(6):852-7. doi: 10.1136/gut.47.6.852. PMID: 11076886; PMCID: PMC1728134

61. Gupta DK, Claggett B, Wells Q, Cheng S, Li M, Maruthur N, Selvin E, Coresh J, Konety S, Butler KR, Mosley T, Boerwinkle E, Hoogeveen R, Ballantyne CM, Solomon SD. Racial differences in circulating natriuretic peptide levels: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc.* 2015 May 21;4(5):e001831. doi: 10.1161/JAHA.115.001831. PMID: 25999400; PMCID: PMC4599412.
62. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, deFilippi CR, Criqui MH, Maisel AS, Lima JA, Bahrami H, Greenland P, Cushman M, Tracy R, Siscovick D, Bertoni AG, Cannone V, Burnett JC, Carr JJ, Wang TJ. Differences in Natriuretic Peptide Levels by Race/Ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2017 Sep 15;120(6):1008-1015. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.030. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28750825; PMCID: PMC5575954.
63. Gupta DK, de Lemos JA, Ayers CR, Berry JD, Wang TJ. Racial Differences in Natriuretic Peptide Levels: The Dallas Heart Study. *JACC Heart Fail.* 2015 Jul;3(7):513-519. doi: 10.1016/j.jchf.2015.02.008. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071618; PMCID: PMC4498971.
64. Gupta DK, Walford GA, Ma Y, Jarolim P, Wang TJ; DPP Research Group. Racial/ethnic differences in circulating natriuretic peptide levels: The Diabetes Prevention Program. *PLoS One.* 2020 Feb 21;15(2):e0229280. doi: 10.1371/journal.pone.0229280.
65. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic Peptides and Cardiometabolic Health. *Circ J.* 2015;79(8):1647–1655. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0589.
66. Hamada M, Shigematsu Y, Takezaki M, Ikeda S, Ogimoto A. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:599-604. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.197. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27875739.
67. Hamrahan SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:307-325. doi: 10.1007/5584_2016_84. PMID: 27873228.
68. Hausfater P, Claessens YE, Martinage A, Joly LM, Lardeur JY, Der Sahakian G, Lemanski C, Ray P, Freund Y, Riou B. Prognostic value of PCT copeptin MR-

- proADM MR-proANP and CT-proET-1 for severe acute dyspnea in the emergency department: The BIODINER study. *Biomarkers*. 2017; 22: 28–34.
- 69.Hedman ÅK, Hage C, Sharma A, Brosnan MJ, Buckbinder L, Gan LM, Shah SJ, Linde CM, Donal E, Daubert JC, Mälarstig A, Ziemek D, Lund L. Identification of novel pheno-groups in heart failure with preserved ejection fraction using machine learning. *Heart*. 2020 Mar;106(5):342-349. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315481.
- 70.Heinzel FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S, Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Nov 15;119(10):1233-42. doi: 10.1152/jappphysiol.00374.2015. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26183480; PMCID: PMC4652334.
- 71.Helsinki Declaration of the World Medical Association. *Morphology*.2010; 4(2):65-68. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology, 4, 2, 10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_4_2_10).
- 72.Holditch SJ, Schreiber CA, Nini R, Tonne JM, Peng KW, Geurts A, Jacob HJ, Burnett JC, Cataliotti A, Ikeda Y. B-type natriuretic peptide deletion leads to progressive hypertension associated organ damage and reduced survival: Novel model for human hypertension. *Hypertension*. 2015 ;66: 199–210.
- 73.Huang L, Huang L, Yu J, Wu X, Zhao J. An association between N-terminal pro-brain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. *Exp Ther Med*. 2020;19(5):3259-3266. doi:10.3892/etm.2020.8598
- 74.Hwang YC, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, Boyko EJ. Higher High Density Lipoprotein 2 (HDL2) to Total HDL Cholesterol Ratio Is Associated with a Lower Risk for Incident Hypertension. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):114-122. doi: 10.4093/dmj.2018.0053. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30302964; PMCID: PMC6387875.
- 75.Ichiki T, Huntley BK, Burnett J, Jr. BNP molecular forms and processing by the cardiac serine protease corin. *Adv. Clin. Chem*. 2013; 61:1–31.
- 76.Ichiki T, Schirger JA, Huntley BK, Brozovich FV, Maleszewski JJ, Sandberg SM, Sangaralingham SJ, Park SJ, Burnett JC, Jr. Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and

- therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;75:199–205. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.001
77. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.
78. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ.* 2017;8:33.
79. Ishigaki T, Yoshida T, Izumi H, Fujisawa Y, Shimizu S, Masuda K, et al. Different implication of elevated B-type natriuretic peptide level in patients with heart failure with preserved ejection fraction and in those with reduced ejection fraction. *Echocardiography.* 2015 Apr;32(4):623-9. doi: 10.1111/echo.12707.
80. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol.* 2014;30:338–344. doi: 10.1016/j.cjca.2013.12.010
81. Januzzi JL, Jr, Felker GM. Surfing the biomarker tsunami at JACC: heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:213–215. doi: 10.1016/j.jchf.2013.03.007.
82. Jin G, Chen Z, Zhang J, Song J, Shi J, Zhou B. Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism. *Biosci Rep.* 2018 Oct 2;38(5):BSR20180905. doi: 10.1042/BSR20180905. PMID: 30217946; PMCID: PMC6167498.
83. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension.* 2018 Aug;72(2):270-276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081.
84. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, Yoo BS, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Ryu KH, Oh BH; KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015 Dec;101(23):1881-8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307782. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26319121.

85. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;119(3):933–40.
86. Kato N et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet.* 2015;47:1282–93.
87. Keng BMH, Gao F, Tan RS, Ewe SH, Teo LLY, Xie BQ, Goh GBB, Koh WP, Koh AS. N-Terminal pro C-Type Natriuretic Peptide (NTproCIII) and myocardial function in ageing. *PLoS One.* 2018 Dec 19;13(12):e0209517. doi: 10.1371/journal.pone.0209517. PMID: 30566484; PMCID: PMC6300279.
88. Kim HL, Kim MA, Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, et al. Korean Heart Failure Registry. Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure - A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circ J.* 2017 Aug 25;81(9):1329-1336. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1345.
89. Krum H, Elvik M, Schneider HG, et al. Relation of peripheral collagen markers to death and hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: results of the I-PRESERVE collagen substudy. *Circ Heart Fail.* 2011;4:561–568. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960716.
90. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13 (1): 18–28.
91. Laslett LJ, Alagona P, Jr, Clark BA III, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence diagnosis therapy and policy issues. A report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):1-49.
92. Lazo M, Young JH, Brancati FL, Coresh J, Whelton S, Ndumele CE, Hoogeveen R, Ballantyne CM, Selvin E. NH₂-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of diabetes. *Diabetes.* 2013;62(9):3189–3193. doi: 10.2337/db13-0478.

93. Lee DH, Youn HJ, Choi YS, Lee JM, Park CS, Jung HO, Jeon HK, Lee MY. C-type natriuretic Peptide as a surrogate marker in variant angina pectoris. *Korean Circ J*. 2013;43(3):168-173.
94. Li TY, Tse MY, Pang SC, McLellan CS, King WD, Johri AM. Sex Differences of the Natriuretic Peptide Polymorphism Associated With Angiographic Coronary Atherosclerosis. *Cardiol Res*. 2017 Feb;8(1):1-6. doi: 10.14740/cr523w. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28275418; PMCID: PMC5340518.
95. Liu C et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet*. 2016;48:1162–1170.
96. Lugnier C, Meyer A, Charloux A, Andrès E, Gény B, Talha S. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure. *J Clin Med*. 2019 Oct 21;8(10):1746. doi: 10.3390/jcm8101746.
97. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide (CHII): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2010;16(37):4080-8. doi: 10.2174/138161210794519237. PMID: 21247399; PMCID: PMC3605774.
98. Maas Angela H.E.M. Hypertension in women: no “silent” lady-killer. *ESC*. 2019 Sep 11;17(21)
99. Macheret, F., Heublein, D., Costello-Boerrigter, L. C., Boerrigter, G., McKie, P., Bellavia, D., et al. Human Hypertension Is Characterized by a Lack of Activation of the Antihypertensive Cardiac Hormones ANP and BNP. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012; 60(16): 1558–1565. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.049>.
100. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):611-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007. Epub 2014 Aug 9. PMID: 25156856; PMCID: PMC4201035.
101. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar

- 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698.
102. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1057–1067.
103. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin.* 2018 Jan;14(1):13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002. PMID: 29153197.
104. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Jr Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34(12):886–893c. doi: 10.1093/eurheartj/ehs262.
105. Masugata H, Senda S, Inukai M, Himoto T, Hosomi N, Okada H, et al. Analysis of association between brain natriuretic peptide levels and blood pressure variability. *Exp Ther Med.* 2014 Jul;8(1):21-24. doi: 10.3892/etm.2014.1692.
106. Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms functions and diagnostic use. *Peptides.* 2019; 111: 3–17.
107. Meijers WC, der Velde AR van and de Boer RA. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J.* 2016 Apr; 24(4): 252–258. doi: 10.1007/s12471-016-0817-7PMCID: PMC4796059PMID: 26942916
108. Meirhaeghe A, Sandhu MS, McCarthy MI et al. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations. *Hum Mol Genet.* 2007;16(11):1343-1350.
109. Meroufel DN, Ouhaïbi-Djellouli H, Mediène-Benchekor S, Hermant X, Grenier-Boley B, Lardjam-Hetraf SA, et al. Examination of the brain natriuretic peptide rs198389 single-nucleotide polymorphism on type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in an Algerian population. *Gene.* 2015;567(2):159-163. doi:10.1016/j.gene.2015.04.073

110. Michel KW, Werner F, Prentki E, Abesser M, Voelker K, Baba HA, Skryabin BV, Schuh K, Herwig M, Hamdani N, Schmidt H, Kuhn M. Blood pressure independent actions of C-type natriuretic peptide in hypertensive heart disease. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1):1258.
111. Mingels AMA, Kimenai DM. Sex-Related Aspects of Biomarkers in Cardiac Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:545-564. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_33. PMID: 30051406.
112. Moyes AJ, Chu SM, Aubdool AA, Dukinfield MS, Margulies KB, Bedi KC, Hodialva-Dilke K, Baliga RS, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function. *Eur Heart J.* 2020 Mar 1;41(9):1006-1020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz093. PMID: 30903134; PMCID: PMC7068173.
113. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494.
114. Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card. Fail. Rev.* 2019; 5: 50–56.
115. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. ASE/EACVI GUIDELINES AND STANDARDS. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277– 314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
116. Nakao K, Kuwahara K, Nishikimi T, Nakagawa Y, Kinoshita H, Minami T, Kuwabara Y, Yamada C, Yamada Y, Tokudome T, Nagai-Okatani C, Minamino N, Nakao YM, Yasuno S, Ueshima K, Sone M, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Endothelium-Derived C-Type Natriuretic Peptide Contributes to Blood Pressure Regulation by Maintaining Endothelial Integrity. *Hypertension.* 2017 Feb;69(2):286-

296. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08219. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28049696.
117. Nattel S. Natriuretic peptide receptors and atrial-selective fibrosis: Potential role in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2019; 115: 258–260.
118. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol.* 2011 Mar; 57(2):131-40. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002.
119. Nordenskjold AM, Ahlstrom H, Eggers KM, Frobert O, Venge P, Lindahl B. Short- and long-term individual variation in NT-proBNP levels in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2013;422:15–20. doi: 10.1016/j.cca.2013.03.025
120. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Amer. Heart J.* 2008; 156 (4):662–673
121. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017 Jul 4;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
122. Oh A, Okazaki R, Sam F, Valero-Muñoz M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales. *Front Cardiovasc Med.* 2019 Aug 2;6:110. doi: 10.3389/fcvm.2019.00110.
123. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev.* 2014;19:413–419. doi: 10.1007/s10741-014-9440-0.
124. Owens AT, Brozena SC, Jessup M. New Management Strategies in Heart Failure. *Circ Res.* 2016;118(3):480–495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306567.
125. Palmer SC, Prickett TC, Espiner EA, Yandle TG, Richards AM. Regional release and clearance of C-type natriuretic peptides in the human circulation and relation to cardiac function. *Hypertension.* 2009 Sep; 54(3):612-8.

126. Pandey K.N. Molecular and Genetic Aspects of Guanylyl Cyclase Natriuretic Peptide receptor-A in Regulation of Blood Pressure and Renal Function. *Physiol Genomics*. 2018 Nov 1;50(11):913-928. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00083.2018
127. Pashkova I., Zhebel V., Palahniuk H., Sakovych O., Starzhynska O., Gumenyuk A., et al. The BNP gene polymorphism as a regulator of brain natriuretic peptide plasma level in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2015;2 (1):13-23. <https://doi.org/10.12988/bmgt.2015.5101>
128. Pfister R, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ. Common genetic variants of the natriuretic peptide gene locus are not associated with heart failure risk in participants in the EPIC-Norfolk study. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jun;15(6):624-7. doi: 10.1093/eurjhf/hft007.
129. Pfister R, Sharp S, Luben R, Welsh P, Barroso I, Salomaa V, Meirhaeghe A, Khaw KT, Sattar N, Langenberg C, Wareham NJ. Mendelian randomization study of B-type natriuretic peptide and type 2 diabetes: evidence of causal association from population studies. *PLoS Med*. 2011 Oct;8(10):e1001112. doi: 10.1371/journal.pmed.1001112.
130. Piepoli M, Hoes AW, Agewell S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
131. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297–317.doi:. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
132. Ponikowski P Voors AA Anker SD Bueno H Cleland JGF Coats AJS et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure

- Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
133. Poreba R, Początek K, Gać P, Poreba M, Gonerska M, Jonkisz A, Derkacz A, Negrusz-Kawecka M, Sobieszczkańska M, Pilecki W, Szuba A, Andrzejak R. SNP rs198389 (T-381 C) polymorphism in the B-type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Apr;119(4):219-24.
134. Potyazhenko M, Lyulka N, Ostapchuk Yu. Heart remodeling, treatment of myocardial infarction with diabetes mellitus 2nd type and heart failure. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1284-1289 DOI: 10.36740/WLek202006140
135. Prenner SB, Mather PJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Jul;28(5):322-327. doi: 10.1016/j.tcm.2017.12.003.
136. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a communitybased study. *Circulation.* 2005;112:2254–2262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078. 20 21.
137. Reinmann M, Meyer Ph. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovascular Medicine.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.4414/cvm.2020.02095>
138. Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020 Oct 30;18(1):290. doi: 10.1186/s12916-020-01764-x.
139. Richards AM, Januzzi JL, Jr, Troughton RW. Natriuretic peptides in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Clin.* 2014; 10: 453–470.
140. Richards AM. The Relationship of Plasma NT-proBNP to Age and Outcomes in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016 Sep;4(9):746-8. doi: 10.1016/j.jchf.2016.06.006.

141. Richards M, Di Somma S, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C AH W, Clopton P, Filippatos GS, Anand I Ng L, Daniels LB, Neath SX, Shah K, Christenson R, Hartmann O, Anker SD, Maisel A. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: Results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure) *JACC Heart Fail.* 2013;1(3):192–199. doi: 10.1016/j.jchf.2013.02.004
142. Romiti GF, Recchia F, Zito A, Visioli G, Basili S, Raparelli V. Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020 Jan;16(1):121-130. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.005.
143. Rosenblatt-Velin N, Badoux S, Liaudet L. Pharmacological Therapy in the Heart as an Alternative to Cellular Therapy: A Place for the Brain Natriuretic Peptide? *Stem Cells Int.* 2016;2016:5961342. doi: 10.1155/2016/5961342
144. Rubattu S, Forte M, Marchitti S and Volpe M. Molecular Implications of Natriuretic Peptides in the Protection from Hypertension and Target Organ Damage Development. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(4):798; <https://doi.org/10.3390/ijms20040798>.
145. Salo PP, Havulinna AS, Tukiainen T, Raitakari O, Lehtimäki T, Kähönen M, Kettunen J, Männikkö M, Eriksson JG, Jula A, et al. Genome-Wide Association Study Implicates Atrial Natriuretic Peptide Rather Than B-Type Natriuretic Peptide in the Regulation of Blood Pressure in the General Population. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017; 10: e001713.
146. Sangaralingham SJ, Huntley BK, Martin FL, McKie PM, Bellavia D, Ichiki T, Harders GE, Chen HH, Burnett JC Jr. The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to circulating C-type natriuretic Peptide. *Hypertension.* 2011 Feb;57(2):201-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160796. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21189408; PMCID: PMC4440480.
147. Sangaralingham SJ, McKie PM, Ichiki T, Scott CG, Heublein DM, Chen HH, Bailey KR, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Burnett JC. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population.

Hypertension.2015;65(6):1187-1194.

doi:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05366

148. Sargento L, Satendra M, Longo S, Lousada N, Palma dos Reis R. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2013;36:677–682. doi: 10.1002/clc.22183.
149. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Balietti P, Cocci G, Bordicchia M. Cardiac Natriuretic Peptides Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2017 June; 24 (2):115–126.
150. Savarese G, D’Amario D. Sex Differences in Heart Failure. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018;1065:529–544. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_32.
151. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr. Opin. Cardiol.* 2011;26 (6):562–568.
152. Scotland RS, Cohen M, Foster P, Lovell M, Mathur A, Ahluwalia A, Hobbs AJ. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(40):14452-14457. doi: 10.1073/pnas.0504961102 309.
153. Seewöster T, Büttner P, Nedios S, Sommer P, Dagnes N, Schumacher K, Bollmann A, Hilbert S, Jahnke C, Paetsch I, et al. Association Between Cardiovascular Magnetic Resonance-Derived Left Atrial Dimensions Electroanatomical Substrate and NT-proANP Levels in Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.*2018; 7: e009427.
154. Seidelmann SB, Vardeny O, Claggett B, Yu B, Shah AM, Ballantyne CM, Selvin E, MacRae CA, Boerwinkle E, Solomon SD. An *NPPB* Promoter Polymorphism Associated With Elevated N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Lower Blood Pressure, Hypertension, and Mortality. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 24;6(4):e005257. doi: 10.1161/JAHA.116.005257. PMID: 28341776; PMCID: PMC5533018.
155. Semenov AG, Katrukha AG. Analytical issues with natriuretic peptides-has this been overly simplified? *EJIFCC.* 2016;27(3):189–207

156. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, et al. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Chem*. 2011;57:874–882. doi: 10.1373/clinchem.2010.159277
157. Shah Z, Wiley M, Sridhar AM, Masoomi R, Biria M, Lakkireddy D, et al. Inverse Correlation of Venous Brain Natriuretic Peptide Levels with Body Mass Index Is due to Decreased Production. *Cardiology*. 2017;137(3):159-166. doi: 10.1159/000464111.
158. Sharpe N. Ventricular remodeling following myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992 Oct 8;70(10):20C-26C. doi: 10.1016/0002-9149(92)91354-7. PMID: 1414891.
159. Shen S, Jiang H, Bei Y, Xiao J, Li X. Long non-coding RNAs in cardiac remodeling. *Cell Physiol Bio-chem*. 2017;41:1830–1837 . DOI: 10.1159/000471913
160. Shimizu N, Kotani K. Point-of-care testing of (N-terminal pro) B-type natriuretic peptide for heart disease patients in home care and ambulatory care settings. *Pract Lab Med*. 2020 Oct 17;22:e00183. doi: 10.1016/j.plabm.2020.e00183.
161. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:433-454. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_27. PMID: 30051400; PMCID: PMC6768431.
162. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Sep-Oct;63(5):649-655. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
163. Sobhani K, Nieves Castro DK, Fu Q, Gottlieb RA, Van Eyk JE, Noel Bairey Merz C. Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biol Sex Differ*. 2018 Sep 17;9(1):43. doi: 10.1186/s13293-018-0201-y.
164. Soliman AR, Ahmed RM, Yousry A, Abdelaziz TS, Selem AH. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level as a marker of adverse outcome in patients with co-existing diabetes, chronic kidney disease and heart failure. *J Renal Inj Prev*. 2020; 9(4): e31. doi: 10.34172/jrip.2020.31.
165. Spannella F, Giulietti F, Bordicchia M, Burnett JC Jr, Sarzani R. Association Between Cardiac Natriuretic Peptides and Lipid Profile: a Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019 Dec 16;9(1):19178. doi: 10.1038/s41598-019-55680-z.
166. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Koch F, Werner A, Eder-Negrin P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH, Baba HA, Schmidt H, Schuh K, Skryabin BV, Movahedi K, Schweda F, Kuhn M. Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Acts on Pericytes to Regulate Microcirculatory Flow and Blood Pressure. *Circulation.* 2018 Jul 31;138(5):494-508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383. PMID: 29626067.
167. Stokes NR, Dietz BW, Liang JJ. Cardiopulmonary laboratory biomarkers in the evaluation of acute dyspnea. *Open Access Emerg Med.* 2016;8:35–45
168. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332(6159):78–81.
169. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CHII): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;168(2):863–70.
170. Surendran P et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2016;48:1151–1161.
171. Sursaieva L, Zhebel V. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. *Sapporo Medical Journal.* 2020;55(07).
172. Takekoshi K, Ishii K, Isobe K, Nomura F, Nammoku T, Nakai T. Effects of natriuretic peptides (ANP BNP CHII) on catecholamine synthesis and TH mRNA levels in PC12 cells. *Life Sci.* 2000;66(22):PL303-PL311.
173. Taki M, Ishiyama Y, Mizuno H, et al. Sex difference in the prognostic power of Brain Natriuretic Peptide and N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide for cardiovascular events. The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Circ J* 2018;82:2096-102.
174. Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, Ouatu A, Floria M. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left

Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2019 May 28;20(11):2629. doi: 10.3390/ijms20112629.

175. Taqueti VR. Sex Differences in the Coronary System. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:257-278. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_17. PMID: 30051390; PMCID: PMC6467060.
176. United States Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2007-2008. Inter-university Consortium for Political and Social Research [distributor], 2012-02-22. <https://doi.org/10.3886/ICPSR25505.v3>
177. Utkin LV, Zhuk YuA. A Genome-Wide Association Study using Pairwise Comparison Matrices. *SPIIRAS Proceedings.* 2016; 4(47):225 DOI:10.15622/sp.47.12.
178. van Boven N, Battes LC, Akkerhuis KM, Rizopoulos D, Caliskan K, Anroedh SS, Yassi W, Manintveld OC, Cornel JH, Constantinescu AA, Boersma E, Umans VA, Kardys I. Toward personalized risk assessment in patients with chronic heart failure: detailed temporal patterns of NT-proBNP troponin T and CRP in the Bio-SHiFT study. *Am Heart J.* 2018;196:36–48.
179. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016 Mar;18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483. Epub 2016 Jan 4.
180. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, van Jaarsma T, Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, Paulus WJ, Voors AA, Hillege HL. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1498–1506. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.044.
181. van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J.* 2015;37(33):2577–2585. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv588>

182. Vesely DL. Atrial natriuretic peptide prohormone gene expression: Hormones and diseases that upregulate its expression. *IUBMB Life* 2002;53:153–159.
183. Volpe M, Carnovali M and Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016Jan;130(2):57-77. doi: 10.1042/CS20150469PMCID: PMC5233571PMID: 26637405
184. Volpe M, Rubattu S, Burnett J, Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: Current use and perspectives. *Eur. Heart J.* 2014;35:419–425.
185. Voronkov LG, Voitsekhovska KV, Fedkiv SV, Gavrilenko TI, Koval VI. Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *УКЖ*. 2019 Груд; 26(5):33 <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/196>
186. Wachtell K, Smith G, Gerds E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, Bella JN, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Cardiol.* 2000 Feb 15;85(4):466-72.
187. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics* 2017; 49: 403-15.
188. Wei X, Wu B, Zhao J, Zeng Z, Xuan W, Cao S, Huang X, Asakura M, Xu D, Bin J, Kitakaze M, Liao Y. Myocardial Hypertrophic Preconditioning Attenuates Cardiomyocyte Hypertrophy and Slows Progression to Heart Failure Through Upregulation of S100A8/A9. *Circulation.* 2015 Apr 28;131(17):1506-17; discussion 1517. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013789.
189. Wei YC, George NI, Chang CW, Hicks KA. Assessing Sex Differences in the Risk of Cardiovascular Disease and Mortality per Increment in Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Follow-Up Studies in the United States. *PLoS One.* 2017 Jan 25;12(1):e0170218. doi: 10.1371/journal.pone.0170218. PMID: 28122035; PMCID: PMC5266379.

190. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL, Gulati M, Isiadinso I, Itchhaporia D, Light-McGroary K, Lindley KJ, Mieres JH, Rosser ML, Saade GR, Walsh MN, Pepine CJ. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1797-813.
191. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
192. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
193. Wojczynski MK, Tiwari HK. Definition of phenotype. *Adv Genet*. 2008;60:75-105. doi: 10.1016/S0065-2660(07)00404-X. PMID: 18358317.
194. Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ*. 2017;41(2):179-185. doi: 10.1152/advan.00177.2016.
195. WuQQ, XiaoY, YuanY, MaZG, Liao HH, LiuC, ZhuJX, YangZ, DengW, TangQZ. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(18):2319-2345. DOI:10.1042/CS20171167
196. Yan I, Boerschel C, Neumann J, Spruenker N, Kontto J, Kuulasmaa K et al. Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe - BiomarCaRE Consortium, P1642 High-sensitivity cardiac troponin I and NT-proBNP and their relationship to heart failure in the European BiomarCaRE population. *European Heart Journal*. 2019 October;40(1). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0401>

197. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA CHF Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807158.
198. Yandle TG, Richards AM. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues. *Clin Chim Acta*. 2015;448:195–205. doi: 10.1016/j.cca.2015.07.004.
199. Yang Y, Zmuda JM, Wojczynski MK, Thyagarajan B, Christensen K, Cvejkus RK, Kuipers AL. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*. 2021 Mar 15;16(3):e0248726. doi: 10.1371/journal.pone.0248726. PMID: 33720941; PMCID: PMC7959346.
200. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, Xu M, Harrell FE, Jr. and Wang TJ. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 May;71(19) DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.071
201. Zachariah JP, Aliku T, Scheel A, Hasan BS, Lwabi P, Sable C, Beaton AZ. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with latent rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2016;9(2):120–125. doi: 10.4103/0974-2069.180668.
202. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018 Mar;104(5):377-384. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310790. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29305560.
203. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, Ayis S. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018; 104: 407–415.
204. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Goetze JP. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):403–412. doi: 10.1038/nrcardio.2014.64.
205. Амосова КМ, Черняєва КІ, Руденко ЮВ, Рокита ОІ, Лисак ЗВ, Левенко ЄІ. Розбіжності серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою

- недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. Український кардіологічний журнал. 2018; 6.
206. Антомонов МЮ. Расчёт пороговых (критических) уровней действующих учётных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях. Гигиена населённых пунктов. – 2004; (43): 573-579.
207. Барнетт О. Клітинне ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії як фактор ризику розвитку серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця. Ліки України. 2014;2(19).
208. Березикова ЕН, Маянская СД, Гараева ЛА, Шилов СН, Ефремов АВ, Тепляков АТ, и др. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью. Казанский медицинский журнал. 2013; 94(4):433–438. <https://doi.org/10.17816/kmj1944>
209. Березикова ЕН. Клинико–генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики профилактики и лечения [автореферат]. Томск; 2014. 49 с.
210. Березин АЕ. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. Серцева недостатність. 2013;(1):5-15.
211. Березин АЕ. Современная стратегия использования биологических маркеров в диагностике и стратификации пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью. Серцева недостатність та коморбідні стани. Київ: Здоров'я України. 2017; (N N 3):12-23.
212. Бланар ОЛ. Особливості продукції В-натрийуретичного пептиду у осіб з ожирінням. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії: від гіпотез до фактів», Вінниця. 2005: 346.
213. Бланар ОЛ. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та рівень В-натрийуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену

- серцевою недостатністю [автореферат]. Дніпропетровськ: Дніпропетр. держ. мед. акад. НАМН України; 2010. 20.
214. Бучко ОЮ. Сучасні предиктори прогнозу виживання та методи їх корекції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в практиці лікаря. Український журнал медицини, біології та спорту. 2016;1:33-36. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_1_8
215. Василькова ОН, Пчелин ІЮ, Байрашева ВК, Мохорт ТВ, Науменко ЕП, Филипцова НА. Клиническое значение уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Juvenis scientia @jscientia* Рубрика: Медицинские науки: 2018;(2):4-8.
216. Вільчинський ГВ, Франчук СВ, Жебель ВМ. Плазмові концентрації С - натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості. Вісник проблем біології і медицини. 2012; 1:100-103.
217. Воронков Л. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. Серцева недостатність. 2012;1(1):8–13.
218. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності 2017. Український кардіологічний журнал. 2018;(3):11-58. https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi
219. Воронков ЛГ, Березін ОЄ, Жарінова ВЮ, Жебель ВМ, Коваль ОА, Рудик ЮС, та ін. Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. Український кардіологічний журнал, 2019;26(2):19-30. <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/168>
220. Воронков ЛГ. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший. Серцева недостатність. 2014;(1):7–10.

221. Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Сакович ОО, Сивак ВГ. Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи. Серцева недостатність. 2016;(1):14-18.
222. Закирова ГА. Значение полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности [автореферат]. Ташкент: Ташкент. Мед. акад; 2021. 46с.
223. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня. Київ, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», Аналітично-статистичний посібник. 2019;223.
224. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. 2016;89.
225. Мареев ЮВ, Гарганеева АА, Тукиш ОВ, Реброва ТЮ, Аникина ДВ, Мареев ВЮ. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. Кардиология. 2019;59(12S):37-45. <https://doi.org/10.18087/cardio.n695>
226. Маркель АЛ. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(8):1000-1008. DOI 10.18699/VJ18.443.
227. Маркель АЛ. Гипертоническая болезнь: генетика клиника эксперимент. Российский кардиологический журнал. 2017;10(150):133–139 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139>.
228. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 року № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»»

229. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 року № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії»
230. Палагнюк ГО. Співвідношення концентрацій ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою різної тяжкості. Регулююча роль поліморфізму гена ендотеліну-1. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):94-98.
231. Пашкова ЮП, Жебель ВМ. Щодо генетичної регуляції рівня мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові у чоловіків з есенціальною гіпертензією. Проблеми екології і медицини. 2016;20(1-2): 3–6.
232. Пашкова ЮП, Палагнюк ГО, Жебель ВМ. Структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду. “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2016;1(20):165-170
233. Пашкова ЮП. Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмові концентрації М - та С - натрійуретичних пептидів у чоловіків з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю. Клінічне значення [автореферат]. Київ:Інститут кардіології ім. Академіка М.Д. Стражеско; 2016.20.
234. Ружанська ВО, Жебель ВМ. Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 2018;4(49):21-25.
235. Сакович ОО, Жебель ВМ. Плазмові концентрації натрійуретичних пептидів та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку при різному перебігу гіпертонічної хвороби. Сімейна медицина. 2011;4:108-113.
236. Славнов ВН, Савицкий СЮ, Строганова НП. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями. Український кардіологічний журнал. 2013; 4:111-116.

237. Старжинська ОЛ, Жебель ВМ, Бланар ОЛ. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики. *Сімейна медицина*. 2009;4:39-43.
238. Старжинська ОЛ, Сакович ОО, Майко ОВ, Жебель ВМ. Плазмові концентрації В-натрійуретичного пептиду у практично здорових осіб різної статі. *Семейная медицина*. 2012;(5):98-101.
239. Старжинська ОЛ. Клініко–діагностичне значення плазмової концентрації В – натрійуретичного пептиду та поліморфізму генів рецепторів ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу [автореферат]. Київ: Інститут кардіології ім. Академіка М.Д. Стражеско; 2006.23.
240. Степанець СО. Плазмові концентрації с-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу з різними генотипами піроксисом проліфератор-активуючих рецепторів гамма. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013;21:180-183.
241. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Кульчевич ЛВ, Шевчук ОК. BNP: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркеру крізь призму статевого диморфізму. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020;24(4):571-576. DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02)
242. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Предиктори розвитку та моделі прогнозування в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022;26(1):101-107. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-19)
243. Сурсаєва ЛМ. «Бути чи не бути?» Перспективи та можливості застосування СНП як сигнального показника структурно-функціональних змін міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;25(3):432-437. DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-15)

244. Теренда НО. Основні тенденції загальної та первинної захворюваності на гіпертонічну хворобу в Україні. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2015;4(66):39–43.
245. Фадєєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Несен АО, Чернишов ВА, Грунченко ММ, Шкапо ВЛ. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик — ключові питання сучасної медицини. Український терапевтичний журнал. 2013;(1):102-107
246. Філатова ОЛ, Ляшенко АВ, Ткач НА, Ліпкан НГ, Воронков ЛГ. 18-місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі. Укр. Мед. Часопис. 2017 XI/XII;6(122)
247. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА. 2002;266
248. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Показник індексу маси тіла як корегуючий чинник в інтерпретації плазмового рівня мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XIII Міжнародної науково-практичної конференції *Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects*; 2022 черв. 19-21; Берлін, Німеччина; 2022, с. 127-133
249. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Роль rs198389 поліморфізму гена *bnp* в діагностичних можливостях мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XXIV Міжнародної науково-практичної конференції *Multidisciplinary academic notes. Science research and practice*; 2022 черв. 21-24; Мадрид, Іспанія; 2022, с. 301-305
250. Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ. Судинний натрійуретичний пептид як альтернативний біомаркер патологічних змін міокарда при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції *Global and regional aspects of sustainable development*; 2022 лип. 6-8; Копенгаген, Данія; 2022, с. 238-242

ДОДАТКИ**Додаток А****Список публікацій здобувача**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ, Пашкова ЮП, Кульчевич ЛВ, Шевчук ОК.** BNP: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркеру крізь призму статевого диморфізму. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(4):571-576. DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02)
2. **Sursaieva L, Zhebel V.** The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. Sapporo Medical Journal. 2020;55(07).
3. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Предиктори розвитку та моделі прогнозування в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022;26(1):101-107. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-19)
4. **Сурсаєва ЛМ.** «Бути чи не бути?» Перспективи та можливості застосування СНП як сигнального показника структурно-функціональних змін міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021;25(3):432-437. DOI [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(3\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-15)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Показник індексу маси тіла як корегуючий чинник в інтерпретації плазмового рівня мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XIII Міжнародної науково-практичної конференції Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects; 2022 черв. 19-21; Берлін, Німеччина; 2022, с. 127-133

6. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Роль rs198389 поліморфізму гена *bnp* в діагностичних можливостях мозкового натрійуретичного пептиду у жінок 40-65 років з есенціальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю. Матеріали XXIV Міжнародної науково-практичної конференції Multidisciplinary academic notes. Science research and practice; 2022 черв. 21-24; Мадрид, Іспанія; 2022, с. 301-305
7. **Сурсаєва ЛМ, Жебель ВМ.** Судинний натрійуретичний пептид як альтернативний біомаркер патологічних змін міокарда при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції Global and regional aspects of sustainable development; 2022 лип. 6-8; Копенгаген, Данія; 2022, с. 238-242

Додаток Б**Інформована згода
на участь в науковому дослідженні**

Назва дослідження: «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь у формуванні фенотипу хвороби»

№ державної реєстрації 0116U005376

Керівник наукового дослідження: д. мед. н., професор Жебель В. М.

Керуючись статтею 12 закону України « Про захист персональних даних» від 1 червня 2010 р. № 2297- VI, повідомляємо Вам, що персональні дані, згода на обробку яких надана Вами у даній заяві, включено до бази персональних даних «Обстежувані».

База персональних даних «Обстежувані» розміщена на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, що розташована на базі Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення.

Підписуючи цей документ, я підтверджую що:

1. Я прочитав(-ла) цю Інформовану згоду зрозумілою мені мовою і отримав(-ла) пояснення щодо цього дослідження.
2. У мене було досить часу на прийняття рішення.
3. Я добровільно погоджуюсь брати участь у дослідженні.
4. Мені були надані імена членів групи дослідження, яким наданий доступ до моєї медичної та особистої інформації.
5. Я отримав(-ла) другий оригінал цієї підписаної Інформованої згоди для зберігання у себе.

Цей дозвіл діятиме до закінчення дослідження, включаючи період часу, впродовж якого ми повинні зберігати записи щодо дослідження.

П.І.Б. пацієнта _____ Підпис

П.І.Б. дослідника _____ Підпис

« _____ » _____ 20 ____ р.

Додаток В**Карта обстеження № _____**

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 ЕГ: 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	
ЛПНЩ	
ЛПВЩ	

Загальний аналіз крові	10 ¹² /л, Нв- г/л, КП- , лейко- 10 ⁹ /л, пал- %, сегм- % мон- %, лімф- %, еоз- %, ОЕ- мм/год, тромб- 10 ⁹ /л
Загальний аналіз сечі	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	
ФСГ, мМО/мл	
Поліморфний варіант гена VNP	
VNP(МНП), пг/мл	
СНП(СНП), пмоль/мл	

ЕКГ заключення

УЗД серця

Ознака		
ЛШ	КСР, см	
	КСО, мм ³	
	КДР, см	
	КДО, мм ³	
	ТЗСЛШд, см	
	ТМШПд, см	
ФВ,%		
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		
Тип трансмітрального кровотоку		

Аспірант кафедри
внутрішньої медицини
медичного факультету № 2
ВНМУ імені М.І. Пирогова _____ Л.М. Сурсаєва

Науковий керівник,
завідувач кафедри внутрішньої медицини
мед. факультету № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор закладу вищої освіти _____ Вадим ЖЕБЕЛЬ

Директор КНП «ВОСКДРЗН ВОР» _____ С.М. Голодюк

Додаток Г

Акти впровадження

«Затверджую»
 Начальник Військово-медичного
 клінічного центру Центрального регіону
 полковник м/с Падяковський С.М.

 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **1. Назва пропозиції для впровадження:** «Вдосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою шляхом паралельного визначення носійства поліморфних варіантів гена BNP (SNP rs198389: T381C) та плазмових рівнів BNP та CNP»

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Сурсаєва Людмила Миколаївна.

3. **Джерела інформації:**
 - 1) Liudmyla Sursaieva, Vadym Zhebel. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension / Liudmyla Sursaieva // Sapporo Medical Journal. – 2021. –Vol-55, Issue-07.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Сурсаєвої Л. М. «Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М- і С-натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. **Коли і де впроваджено:** у практику роботи терапевтичного та поліклінічного відділень Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону
5. **Термін впровадження:** з 02.08.2021 до 20.12.2021
6. **Загальна кількість спостережень:** 32
7. **Ефективність впровадження:** покращення ранньої діагностики патологічних структурних змін міокарда у жінок Подільського регіону України 40-65 років з гіпертонічною хворобою.
8. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Провідний терапевт (регіону)
 полковник м/с



Сивак В.Г.

«Затверджую»

Директор КНП «Вінницький обласний спеціалізований клінічний диспансер радіаційного захисту населення ВОР»
Голодок С.М.

« 04 » жовтня 2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Використання розрахованих порогових рівнів BNP для скринінгу та відбору претендентів на ЕхоКГ дообстеження з метою покращення та персоналізації ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок 40-65 років з гіпертонічною хворобою»
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Сурсаєва Людмила Миколаївна.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Liudmyla Sursaieva, Vadym Zhebel. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension / Liudmyla Sursaieva // Sapporo Medical Journal. – 2021. –Vol-55, Issue-07.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Сурсаєвої Л. М. «Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М-і С-натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».
4. **Коли і де впроваджено:** у практику терапевтичного та поліклінічного відділень КНП ВОСКДРЗН ВОР (м. Вінниця).
5. **Термін впровадження:** з 20.06.2021 до 30.01.2022
6. **Загальна кількість спостережень:** 25
7. **Ефективність впровадження:** покращення ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у жінок Подільського регіону України 40-65 років.
8. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор
КНП «ВОСКДРЗН ВОР»



Корзун Т. Б.

«Затверджую»
 Директор КНП «Обласний
 медичний консультативно-
 діагностичний центр» ЖОР
 заслужений лікар України
 Дімова В. Ф.



«5» серпня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення поліморфних варіантів гена BNP (SNP rs 198389: T381C) та плазмових концентрацій BNP та CNP з метою покращення діагностики структурно-функціональних особливостей гіпертрофованого міокарду у жінок 40-65 років з хронічною серцевою недостатністю»

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Сурсаєва Людмила Миколаївна.

3. Джерела інформації:

- 1) Сурсаєва Л. М. (2021). «Бути чи не бути?» Перспективи та можливості застосування CNP як сигнального показника структурно-функціональних змін міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності. // Л. М. Сурсаєва // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. - № 3 (25). – С.- 432-437.
- 2) Матеріали дисертаційної роботи Сурсаєвої Л. М. _«Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М- та С-натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику кардіологічного відділення Житомирського обласного медичного консультативно-діагностичного центру (м. Житомир).

5. Термін впровадження: з 01.02.2021 до 30.07.2021

6. Загальна кількість спостережень: 38

7. Ефективність впровадження: Використання наукових досліджень Сурсаєвої Л.М., а саме паралельного визначення носійства поліморфних варіантів гена BNP та рівнів BNP у плазмі крові дозволить покращити діагностику гіпертонічної хвороби та хронічної серцевої недостатності у жінок 40-65 років, мешканок Подільського регіону України.

8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Данько С. М.



«Затверджую»
 Проректор з наукової роботи
 ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
 д. мед. н., професор Власенко О.В.
 « 26 листопада 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Сурсасвої Л.М. у навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Прогнозування несприятливого перебігу гіпертонічної хвороби та розвитку хронічної серцевої недостатності у жінок Поділля 40-65 років шляхом визначення плазмових рівнів BNP та CNP при носійстві поліморфних варіантів гена BNP (SNP rs198389; T381C)»
2. Ким запропоновано: аспіранткою кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Сурсасвою Людмилою Миколаївною.
3. Джерела інформації:
 - 1) Liudmyla Sursaieva, Vadym Zhebel. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension / Liudmyla Sursaieva // Sapporo Medical Journal. – 2021. –Vol-55, Issue-07.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Сурсасвої Л. М. «Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М- і С-натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».
4. Коли і де впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою «Хронічна серцева недостатність» у 2021-2022 навчальному році.
5. Результати впровадження: використання матеріалів наукових досліджень Сурсасвої Л.М. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та аспірантів щодо покращення ранньої діагностики ХСН у гіпертензивних жінок 40-65 років.
6. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2, протокол № 5 від 22.11.2021 року

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої
 медицини медичного факультету № 2
 д. мед. н., професор

Жебель В.М.

«Затверджую»
 Директор КНП «Хмельницький
 обласний серцево-судинний центр» ХОР
 Заслужений лікар України,
 д. мед. н. Кляшца А. Б.

« 30 » 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення плазмових рівнів циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду при носійстві поліморфних варіантів гена BNP (SNP rs198389; T381C) для вдосконалення діагностики гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у жінок 40-65 років з гіпертонічною хворобою, що проживають у Подільському регіоні України»

2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Сурсаєва Людмила Миколаївна.

3. Джерела інформації:

1) Liudmyla Sursaieva, Vadym Zhebel. The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension / Liudmyla Sursaieva // Sapporo Medical Journal. – 2021. – Vol-55, Issue-07.

2) Матеріали дисертаційної роботи Сурсаєвої Л. М. – «Діагностичне та клінічне значення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та плазмових концентрацій М- та С- натрійуретичних пептидів у жінок з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі есенціальної гіпертензії», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: у практику кардіологічного відділення – Хмельницького обласного серцево-судинного центру (м. Хмельницький).

5. Термін впровадження: з 25.05.2019 до 29.01.2021

6. Загальна кількість спостережень: 42

7. Ефективність впровадження: Використання наукових досліджень Сурсаєвої Л.М., а саме паралельного визначення носійства поліморфних варіантів гена BNP та рівнів BNP у плазмі крові дозволить покращити ранню діагностику гіпертрофії лівого шлуночка та сприятиме профілактиці хронічної серцевої недостатності у жінок 40-65 років з гіпертонічною хворобою.

8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Медичний директора



Полончук Т.М.