

© Пашкова Ю.П., Палагнюк Г.О., Жебель В.М.

УДК: 616.12-008.331.1: [616.127+ 616-005;616.12-008+577.112.6]-  
055.1(477.43/.44)

**Пашкова Ю.П., Палагнюк Г.О., Жебель В.М.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## **СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА У ЧОЛОВІКІВ МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ, НОСІЇВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ**

**Резюме:** У роботі вивчались особливості структурно-функціонального стану міокарда при носійстві різних варіантів гена МНП у чоловіків хворих з гіпертонічною хворобою II стадії та гіпертрофією лівого шлуночка, які є мешканцями Подільського регіону України. Генотипування гена МНП проводилось за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця на апараті «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). З'ясовано, що у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії домінує генотип Т381С та алель С гена МНП. У носіїв генотипу Т381Т величини розмірів та об'ємів лівого шлуночка достовірно вищі, ніж у носіїв алелі С гена МНП, що може свідчити про адаптивні процеси у функціонуванні серця в умовах підвищеного артеріального тиску. Серед чоловіків хворих з гіпертонічною хворобою II стадії незалежно від носійства варіанта гена МНП переважають особи з концентричною та помірною гіпертрофією лівого шлуночка. Серед чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії із порушень трансмітрального

кровотоку найчастіше зустрічається гіпертрофічний тип незалежно від носійства варіанта гена МНП.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду, гіпертрофія лівого шлуночка.

**Пашкова Ю.П., Палагнюк А.А., Жебель В.М.**

## **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА У МУЖЧИН ЖИТЕЛЕЙ ПОДОЛЬСКОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ, НОСИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА**

**Резюме:** В работе изучались особенности структурно-функционального состояния миокарда при носительстве различных вариантов гена МНП у мужчин больных с гипертонической болезнью II стадии и гипертрофией левого желудочка, которые являются жителями Подольского региона Украины. Генотипирование гена МНП проводилось с помощью полимеразной цепной реакции. Структурно-функциональные показатели миокарда оценивали с помощью ультразвукового исследования сердца на аппарате «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). Установлено, что у мужчин с гипертонической болезнью II стадии доминирует генотип T381C и аллель C гена МНП. У носителей генотипа T381T величины размеров и объемов левого желудочка достоверно выше, чем у носителей аллели C гена МНП, что может свидетельствовать о адаптивных процессах в функционировании сердца в условиях повышенного артериального давления. Среди мужчин больных с гипертонической болезнью II стадии независимо от носительства варианта гена МНП преобладают лица с концентрической и умеренной гипертрофией левого желудочка. Среди мужчин с гипертонической болезнью II стадии из нарушений

трансмитрального кровотока чаще всего встречается гипертрофический тип независимо от носительства варианта гена МНП.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида, гипертрофия левого желудочка.

**Pashkova I.P., Palahniuk H.O., Zhebel V.M.**

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF MYOCARDIUM IN MEN CITIZENS OF PODILLIA REGION IN UKRAINE WITH ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II CARRIERS OF DIFFERENT VARIANTS OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE GENE**

**Summary:** It was investigated the features of structural and functional state of myocardium in carriers of different variants of the brain natriuretic peptide gene in men with essential hypertension stage II and left ventricular hypertrophy, citizens of Podillia region in Ukraine. Genotyping of the gene BNP was performed using polymerase chain reaction. Indicators of structural state of myocardium was assessed by ultrasound of the heart on the device «RADMIR ULTIMARA» (Ukraine). It was found that in men with essential hypertension stage II dominated the genotype T381C and C allele of the BNP gene. In carriers of the genotype T381T of the BNP gene sizes and volumes of the left ventricle was significantly higher than in carriers of C allele of the BNP gene, which may indicate the adaptive processes in the functioning of the heart in high blood pressure. Among male patients with essential hypertension stage II, regardless of the carrier variant of the BNP gene dominated by individuals with concentric and moderate left ventricular hypertrophy. Among men with essential hypertension stage II most common registered hypertrophic type transmitral flow regardless of the carrier variant of the BNP gene.

**Keywords:** essential hypertension, gene polymorphism of the brain natriuretic peptide, left ventricular hypertrophy.

## Вступ

Есенціальна гіпертензія (ЕГ) – головний фактор ризику розвитку інших захворювань системи кровообігу і є хворобою, що заслуговує на увагу з медико-соціальної точки зору та з реальних можливостей впливу на неї [3]. Однак, відсоток осіб з адекватним контролем підвищеного артеріального тиску (АТ) залишається дуже низьким і, відповідно, ризику розвитку хронічної серцевої недостатності, коронарної хвороби серця, інсульту, фібриляції передсердь, хвороби периферичних артерій, ниркової недостатності залишаються неконтрольованими [5].

Тривале підвищення АТ призводить до ураження органів-мішеней, а основним проявом ураження серця є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) [4]. За даними багатьох досліджень, ГЛШ та порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) є самостійними предикторами несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) [17]. Збільшення маси міокарда ЛШ супроводжується збільшенням потреби серця у кисні, підвищенням ектопічної активності міокарда, порушенням клітинного метаболізму, діастолічної та систолічної функції [20].

Дані літератури свідчать, що найбільш несприятлива з огляду на розвиток ускладнень та смертності є концентрична ГЛШ. Результати 8-річного спостереження у Фремінгемському дослідженні показали, що такий тип ГЛШ обумовлює гірший прогноз для пацієнтів порівняно з ексцентричною ГЛШ, концентричним ремоделюванням та нормальною геометрією ЛШ [14].

Поведені багаточисельні епідеміологічні дослідження показали, що ГХ належить до класу мультифакторіальних захворювань у виникненні і розвитку якої найбільш важливими є як генетичні, так і фактори зовнішнього середовища [1]. Спадковістю в значній мірі можуть бути обумовлені також і зміни в системі натрійуретичних пептидів (НУП).

У 1988 році Т. Sudoh та співавтори [1990] із головного мозку морських свинок вперше виділили мозковий натрійуретичний пептид (МНП), який вважають серцевим гормоном [9]. За сучасними уявленнями НУП – система,

відповідальна за підтримку водно - сольової рівноваги і зниження АТ, що відбувається за рахунок їх центральних (блокади вазопресину та антидіуретичного гормону) та периферичних (блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищення діурезу, вазодилатації, антипроліферативної дії у відношенні клітин ендотелію, гладеньких м'язів судин та кардіоміоцитів) ефектів [13,19].

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова визначено, що продукція МНП прямо пропорційна розтягненню та перевантаженню тиском ЛШ і чітко корелює з кінцево-діастолічним тиском у ЛШ, що дає можливість розглядати даний пептид, як можливий маркер діастолічної функції серця [2].

На сьогодні активно вивчаються як загальні поліморфізми так і гаплотип структури основних генів системи НУП [12]. Досліджено, що ген МНП розташований на першій хромосомі та складається з трьох екзонів і двох інтронів. Визначений та досліджений найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНП - заміна тиміна на цитозин у 381 положенні (Т-381С) також відомий як (SNP rs198389) [15], однак у мешканців України він взагалі раніше не досліджувався. Враховуючи сучасні досягнення у вивченні патогенезу ЕГ та розвитку ГЛШ, можна припустити вплив поліморфізму генів НУП, зокрема МНП на розвиток і прогресування серцевих проявів захворювання. Тому *метою дослідження* стало – вивчення структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою II стадії при успадкуванні різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду.

## **Матеріали і методи**

Обстежений 141 чоловік 40 - 60 років, що проживають на території Подільського регіону України. До основної групи дослідження увійшло 62 чоловіка у яких діагностували ГХ II стадії, ГЛШ, 0-I ФК (за NYHA), середній вік яких становив  $49,19 \pm 0,66$  років. 79 практично здорових чоловіків, які за

віковими характеристиками ( $49,01 \pm 0,73$  років) достовірно не відрізнялись від хворих на ГХ склали групу контролю ( $p > 0,05$ ). Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно клінічних рекомендацій по лікуванню артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [20].

Критеріями виключення з дослідження стали: симптоматична артеріальна гіпертензія, порушення функцій нирок та печінки, ішемічна хвороба серця, виникнення якої передувало ГХ, ендокринні, гематологічні, пухлинні та аутоімунні порушення, хворі з ускладненнями ГХ: інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу.

Генотипування гена МНП проведено із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції після виділення геномної ДНК з лейкоцитів венозної крові. Це дослідження проводили спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармотогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник проф. І.П. Кайдашев). Було проведено перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга.

Структурно-функціональні показники міокарда оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження серця на апараті «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна). За допомогою лінійних розмірів визначали масу міокарда ЛШ з використанням формули, рекомендованої Американським товариством з ехокардіографії та подальшим розрахунком індексу ММЛШ (ІММЛШ) [18]. Згідно з формулою Penn Convention та ASE, критерієм ГЛШ для чоловіків вважали  $\text{ІММЛШ} \geq 115 \text{ г/ м}^2$  згідно клінічних рекомендацій по лікуванню артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року [20].

За допомогою показників відносної товщини стінок міокарда ЛШ (ВТС) та ІММЛШ оцінювали геометричну модель ЛШ [20]: при ІММ ЛШ  $\leq 115$  г/м<sup>2</sup> у і ВТС ЛШ  $\leq 0,42$  – нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ); при ІММЛШ  $\leq 115$  г/м<sup>2</sup> і ВТС ЛШ  $> 0,42$  – концентричне ремоделювання ЛШ; при ІММ ЛШ  $> 115$  г/м<sup>2</sup> і ВТС ЛШ  $> 0,42$  – концентрична ГЛШ; при ІММЛШ  $> 115$  г/м<sup>2</sup> і ВТС ЛШ  $\leq 0,42$  – ексцентрична ГЛШ. Помірну ГЛШ встановлювали при значенні ІММЛШ до 170 г/м<sup>2</sup>, виражену – вище 170 г/м<sup>2</sup>. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали відповідно до чинних рекомендацій [17]. Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за показником фракції викиду (ФВ). Систолічна функція вважалася збереженою у випадках, коли ФВ складала більше 45%.

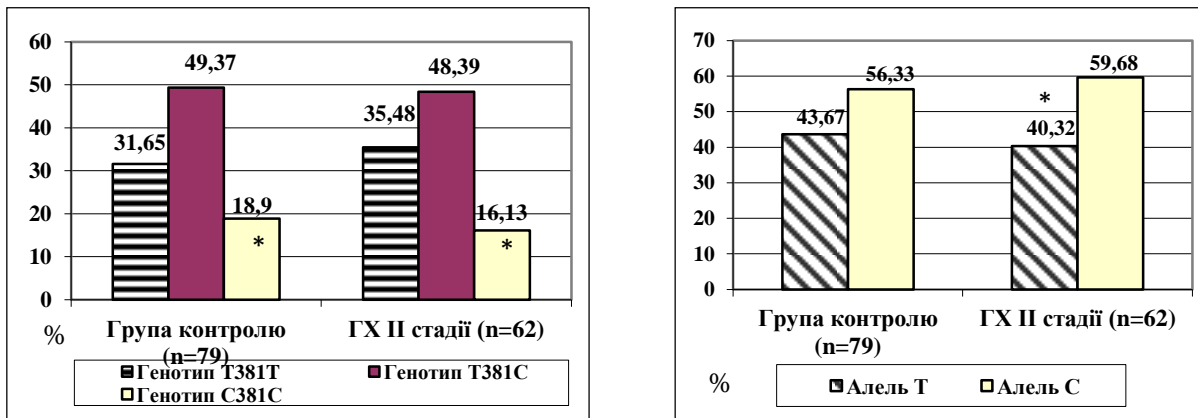
Усі хворі під час обстеження знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері радіаційного захисту населення МОЗ України та Військово-медичному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України у місті Вінниця, а також спостерігались амбулаторно з грудня 2013 року до липня 2014 року.

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6,0.

## **Результати. Обговорення.**

Розподіл частот генотипів гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України представників групи контролю та хворих з ГХ II стадії, відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Встановлено, що у практично здорових чоловіків частота генотипу Т381Т гена МНП складає 31,65% (n=25), генотипу Т381С - 49,37% (n=39), а генотипу С381С - 18,90% (n=15) ( $p_{cc-тг} > 0,05$ ;  $p_{тс-cc} \leq 0,05$ ;  $p_{тс-тг} > 0,05$ ). Частота розподілу алелей дорівнює - алелі Т – 43,67%, алелі С – 56,33% ( $p < 0,05$ ). Розподіл частот генотипів гена МНП у чоловіків основної групи наступний: генотипу Т381Т становить 35,48% (n=22), генотипу Т381С - 48,39% (n=30), генотипу С381С - 16,13% (n=10) ( $p_{cc-тг} > 0,05$ ;  $p_{тс-cc} \leq 0,05$ ;

$p_{TC-TT} > 0,05$ ). Частота розподілу алелей складає - алелі Т - 40,32% осіб, алелі С - 59,68% ( $p < 0,05$ ) (Рис.1).



**Рис.1** Розподіл частот генотипів та алелей гена МНП серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України представників контрольної групи та хворих з ГХ II стадії, (%).

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

В ході дослідження встановлено, що як у представників контрольної групи так і хворих з ГХ II стадії осіб чоловічої статі домінує генотип Т381С та алель С гена МНП. В той же час генотип С381С у них виявляють частіше, ніж у американців, росіян та німців. Генотип Т381Т частіше зустрічається у громадян Російської Федерації. Частоти поліморфних генотипів гена МНП у хворих з різних популяцій значимо не відрізняється [8, 11, 16].

В ході статистичного аналізу в зв'язку з відносною малою чисельністю носіїв генотипу С381С - було об'єднано гетерозигот Т381С гена МНП та гомозигот С381С в спільну групу – носіїв алелі С. Частота зустрічаємості носіїв алелі С в групі контролю склала - 68,35% (n=54), у представників основної групи - 64,52% (n=40).

При аналізі отриманих даних стосовно структурно-функціональних показників міокарда, встановлено, що у практично здорових чоловіків вони знаходяться у межах загальновизнаних нормативних показників для даної



вікової групи [6]. У пацієнтів з ГХ II стадії очікувано розміри порожнини серця (кінцевий диастолічний розмір ЛШ - КДР, кінцевий систолічний розмір ЛШ – КСР, величини кінцевого диастолічного, кінцевого систолічного та ударного індексів - КДІ, КСІ та УІ) значно більші, ніж у представників контрольної групи дослідження ( $p < 0,001$ ) (Табл. 1). Показники товщини стінок – задньої стінки ЛШ, міжшлуночкової перегородки та ВТС ЛШ у хворих з ГХ II стадії суттєво перевищують такі у практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ). Значення ІММЛШ теж вище у хворих з ГХ II стадії ( $p < 0,001$ ).

При подальшому вивченні стану систолічної функції ЛШ виявлено, що величина ФВ є вірогідно більшою у осіб, які увійшли до контрольної групи ( $p < 0,05$ ) однак, всі особи, що склали основну групу мали збережену систолічну функцію ЛШ (ФВ > 45%). Подібні дані отримано більшістю інших дослідників [7].

Показники як систолічного, так і диастолічного АТ та ЧСС є достовірно вищими у хворих з ГХ II стадії, при порівнянні з представниками контрольної групи дослідження ( $p < 0,0000001$ ). При цьому показники величини АТ у групі практично здорових чоловіків відповідають цифрам нормального АТ. При ГХ реєструвався переважно АТ I ступеню (Табл. 1).

Таблиця 1

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків представників контрольної групи та хворих з ГХ II стадії, (M±m)**

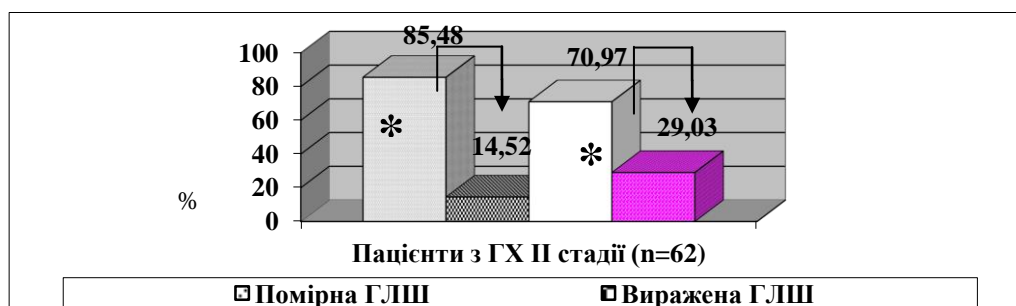
Показники	1. Пацієнти групи контролю (n=79)	2. Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)	p
1	2	3	4
КДР, см	4,42±0,03	4,94±0,05	$p_{2-1} < 0,001$
КСР, см	2,86±0,03	3,30±0,05	$p_{2-1} < 0,001$
ТЗСЛШ, см	0,94±0,01	1,20±0,02	$p_{2-1} < 0,001$
ТМШП, см	0,93±0,01	1,21±0,02	$p_{2-1} < 0,001$
ВТС, ум.од.	0,42±0,003	0,49±0,01	$p_{2-1} < 0,001$
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	79,73±1,73	138,30±4,07	$p_{2-1} < 0,001$
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	45,37±0,82	57,72±1,22	$p_{2-1} < 0,001$
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	15,99±0,40	22,53±0,76	$p_{2-1} < 0,001$

## Продовження таблиці 1

1	2	3	4
ФВ, %	64,34±0,84	60,92±1,03	$p_{2-1}<0,05$
ІХОК, мл/м <sup>2</sup>	2002,50±54,05	2660,52±97,17	$p_{2-1}<0,001$
СІ, л/(хв.·м <sup>2</sup> )	2,00±0,05	2,66±0,10	$p_{2-1}<0,001$
УІ, мл/м <sup>2</sup>	29,38±0,75	35,19±0,97	$p_{2-1}<0,001$
ЛП, см	3,29±0,04	3,67±0,06	$p_{2-1}>0,05$
Е/А, ум.од.	1,54±0,03	0,79±0,05	$p_{2-1}<0,001$
Те, мс	225,04±2,00	221,02±1,74	$p_{2-1}>0,05$
Та, мс	116,87±1,31	114,15±1,04	$p_{2-1}>0,05$
Тdec, мс	165,06±1,97	246,55±5,91	$p_{2-1}<0,001$
IVRT, мс	76,81±0,90	99,58±1,85	$p_{2-1}<0,001$
САТ, мм рт. ст.	120,51±1,11	152,60±2,05	$p_{2-1}<0,001$
ДАТ, мм рт. ст.	75,25±0,90	90,60 ±0,98	$p_{2-1}<0,001$
ЧСС, за 1 хв.	68,47 ±0,93	75,60± 1,78	$p_{2-1}<0,001$

З'ясовано також, що у пацієнтів з ГХ II стадії достовірно переважає концентрична ГЛШ, яка виявлена у 44 (70,97%) чоловіків проти 18 (29,03%) хворих із ексцентричною ГЛШ ( $p<0,01$ ), що відповідає результатам досліджень проведених у роботі [14].

При вивченні розподілу частот виявлення різних ступенів вираженості ГЛШ встановлено, що у 53 (85,48%) пацієнтів з ГХ II стадії виявлена помірна та у 9 чоловіків (29,03%) – виражена ГЛШ ( $p<0,01$ ) (Рис. 2).



**Рис. 2** Варіанти гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України, (%)

**Примітки:** \* - різниця показників достовірна при  $p<0,01$ .

Визначено, що діастолічна дисфункція реєструвалась у 31 осіб (50,00%) хворих з ГХ II стадії. При вивченні показників діастолічної функції ЛШ

реєструвалися наступні види трансмітрального кровотоку (ТМК): нормальний, гіпертрофічний, псевдонормальний. Серед осіб з ГХ II стадії нормальний ТМК при збереженій діастолічній функції серця спостерігався у 42 осіб (67,74%) (1), гіпертрофічний тип ТМК діагностований у 18 пацієнтів (29,03%) (2), псевдонормальний тип у 2 пацієнтів (3,23%) (3) ( $p_{2-1}<0,05$ ;  $p_{3-1}<0,05$ ;  $p_{3-2}>0,05$ ). Вище викладені дані співзвучні з результатами інших дослідників [4].

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда у носіїв різних варіантів гена МНП показав, що у осіб з генотипом Т381Т величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, КДІ, КСІ, серцевий індекс (СІ) та індекс хвилинного об'єму крові (ІХОК), показників товщини міокарду задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки достовірно вищі, ніж при носійстві алелі С ( $p<0,05$ ). Отримані дані засвідчують, що поліморфізм гена МНП певною мірою визначає ступінь розвитку ремоделювання міокарда та формування структури системної гемодинаміки в процесі перебігу ЕГ (Табл. 2).

Таблиця 2

**Структурно-функціональні показники міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ II стадії, носіїв різних генотипів гена МНП, (M±m)**

Показники	1. Гомозиготи Т381Т (n=22)	2. Носії алелі С (n=40)	p
1	2	3	4
КДР, см	5,19±0,08	4,61±0,06	$p_{2-1}<0,01$
КСР, см	3,51±0,09	3,19±0,05	$p_{2-1}<0,01$
ТЗСЛШ, см	1,32±0,02	1,18±0,02	$p_{2-1}<0,05$
ТМШП, см	1,36±0,03	1,22±0,02	$p_{2-1}<0,05$
ВТС, ум.од.	0,54±0,03	0,51±0,01	$p_{2-1}>0,05$
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	176,24±3,43	142,13±4,65	$p_{2-1}<0,01$
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	61,07±1,67	53,20±0,92	$p_{2-1}<0,05$
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	26,28±1,26	21,14±0,80	$p_{2-1}<0,05$
ФВ, %	56,34±1,38	59,92±1,40	$p_{2-1}>0,05$
ІХОК, мл/м <sup>2</sup>	3364,21±162,77	2528,75±121,14	$p_{2-1}<0,05$
СІ, л/(хв.·м <sup>2</sup> )	3,26±0,51	2,43±0,14	$p_{2-1}<0,05$
УІ, мл/м <sup>2</sup>	35,48±1,12	33,19±0,68	$p_{2-1}>0,05$
ЛП, см	3,72±1,08	3,41±0,74	$p_{2-1}>0,05$
Е/А, ум.од.	0,89±0,07	0,84±0,06	$p_{2-1}>0,05$

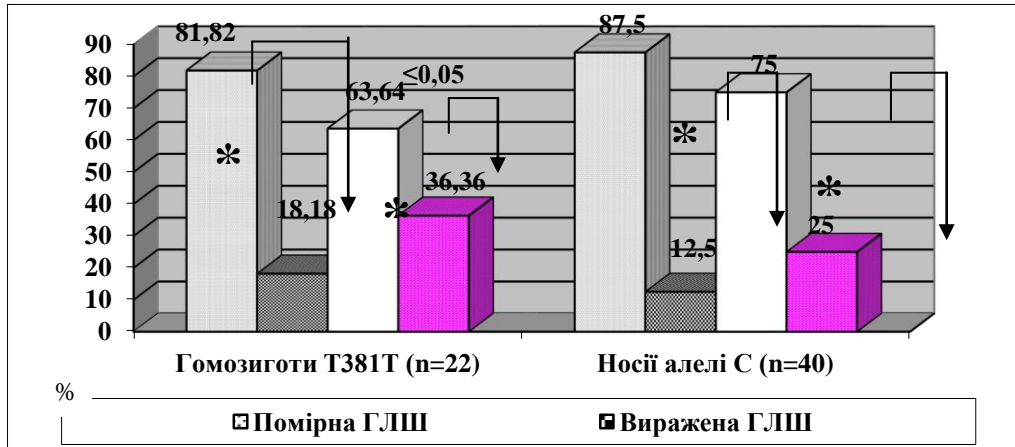
## Продовження таблиці 2

1	2	3	4
Te, мс	231,15±1,93	228,25±1,43	$p_{2-1}>0,05$
Ta, мс	122,91±1,05	117,63±1,61	$p_{2-1}>0,05$
Tdec, мс	254,07±4,27	249,02±3,43	$p_{2-1}>0,05$
IVRT, мс	96,35±2,09	91,46±2,14	$p_{2-1}>0,05$
САТ, мм рт. ст.	159,80±1,11	141,60±2,05	$p_{2-1}<0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	91,25±1,39	84,60 ±1,06	$p_{2-1}<0,05$
ЧСС, за 1 хв.	78,16 ±0,12	74,37± 1,43	$p_{2-1}>0,05$

Шляхом застосування методу рангової кореляції Спірмена було проведено перевірку наявності зв'язку між носійством генотипів гена МНП та окремими структурно-функціональними показниками міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України. Встановлений позитивний кореляційний зв'язок між носійством поліморфних генотипів гена МНП та КДІ ( $R=0,01$ ;  $p<0,05$ ), розміром лівого передсердя ( $R=0,02$ ;  $p<0,05$ ), часом уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (Te) ( $R=0,0009$ ;  $p<0,05$ ), часом ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) ( $R=0,04$ ;  $p<0,05$ ), та рівнем діастолічного АТ ( $R=0,03$ ;  $p<0,05$ ). Подальший статистичний аналіз показав, що носійство алелі С асоціюється з вищими рівнями таких величин, як КДІ -  $61,07\pm 1,67$  мл/м<sup>2</sup> та діастолічний АТ -  $91,25\pm 1,39$  мм рт. ст., у порівнянні з носіями генотипу Т381Т (відповідно КДІ -  $53,20\pm 0,92$  мл/м<sup>2</sup> та діастолічний АТ -  $84,60 \pm 1,06$  мм рт. ст. ( $p<0,05$ )).

При вивченні розподілу різних геометричних моделей ЛШ у чоловіків з ГХ II стадії носіїв різних варіантів гена МНП встановлено, що у гомозигот Т381Т концентрична ГЛШ виявлена у 14 (63,64%) осіб проти 8 (36,36%) хворих із ексцентричною ГЛШ ( $p\leq 0,05$ ). Серед носіїв алелі С гена МНП концентрична ГЛШ діагностована у 30 (75,00%) чоловіків проти 10 (25,00%) хворих із ексцентричною ГЛШ ( $p<0,01$ ). Розподіл частот виявлення різних ступенів вираженості ГЛШ встановив, що у 18 (81,82%) гомозигот Т381Т визначалась помірна та у 4 чоловіків (18,18%) – виражена ГЛШ ( $p<0,01$ ). Серед носіїв алелі

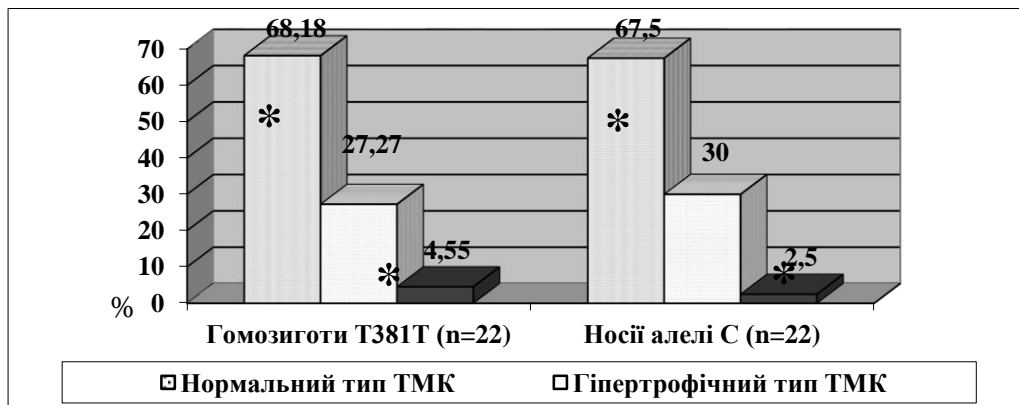
С у 35 (87,50%) осіб визначалась помірна та у 5 чоловіків (12,50%) – виражена ГЛШ ( $p < 0,001$ ). У чоловіків з ГХ II стадії незалежно від носійства варіанта гена МНП переважають особи з концентричною та помірною ГЛШ. Однак, вірогідної різниці в частоті зустрічаємості різних геометричних моделей ЛШ та ступенів вираженості гіпертрофії ЛШ між носіями різних варіантів гена МНП виявлено не було ( $p > 0,05$ ) (Рис. 3).



**Рис. 3** Варіанти гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України носіїв різних варіантів гена МНП, (%)

**Примітки:** \* - різниця показників достовірна при  $p < 0,01$ .

Не знайдено також залежності успадкування певного варіанта генотипу та стану діастолічної функції гена МНП. Діастолічної дисфункція була зареєстрована у 14 гомозигот T381T (63,64%) та у 17 носіїв алелі C гена МНП (42,50%) ( $p < 0,05$ ). Під час подальшого вивчення змін діастолічної функції ЛШ виявлено, що нормальний ТМК при збереженій діастолічній функції серця спостерігався у 15 осіб (68,18%) гомозигот T381T та 27 пацієнтів (67,50%) носіїв алелі C ( $p > 0,05$ ). Із порушень трансмітрального кровотоку гіпертрофічний тип ТМК зареєстрований у 6 осіб (27,27%) гомозигот T381T та 12 пацієнтів (30,00%) носіїв алелі C гена МНП ( $p > 0,05$ ) (Рис. 4).



**Рис. 4 Типи трансмітрального кровотоку у чоловіків хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону України носіїв різних варіантів гена МНП, (%)**

**Примітки:** \* - різниця показників достовірна при  $p < 0,05$  у порівнянні з псевдо нормальним типом ТМК.

#### **Висновки та перспективи подальших розробок**

1. Серед чоловіків хворих з ГХ II стадії, мешканців Подільського регіону 40-60 років домінує генотип T381C та алель C гена МНП ( $p < 0,05$ ).
2. Встановлено, що у носіїв генотипу T381T гена МНП величини розмірів та об'ємів лівого шлуночка: КДР, КСР, КДІ, КСІ, СІ, ІХОК, показників ТЗСЛШ та ТМШП достовірно вищі, ніж у носіїв алелі C гена МНП, що може свідчити про дизадаптивні процеси у функціонуванні серця в умовах підвищеного артеріального тиску ( $p < 0,05$ ).
3. У чоловіків хворих з ГХ II стадії незалежно від носійства варіанта гена МНП переважають особи з концентричною та помірною ГЛШ ( $p < 0,05$ ).
4. Із порушень трансмітрального кровотоку найчастіше зустрічається гіпертрофічний тип ТМК незалежно від носійства варіанта гена МНП, який зазвичай виявляється у осіб з початковими порушеннями діастолічної функції міокарда ЛШ.

Перспективним є вивчення структурно-функціонального стану міокарда у чоловіків 40-60 років з хронічною серцевою недостатністю на тлі ГХ,

враховуючи отримані дані про високу вірогідність розвитку цього страждання у носіїв генотипу T381T гена МНП [10].

## Література

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 592 с.
2. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної важкості / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, Ю.О. Гефтер [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. – 2009. - №1(3). - С. 24-29.
3. Голяченко О.М. Демографічні процеси в Україні в роки незалежності / О.М. Голяченко, А.О. Голяченко // Вісник наукових досліджень (Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського). – 2011. – № 4. – С. 38–41.
4. Діастолічна функція та гіпертрофія лівого шлуночка у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, С.В. Поташов, С.М. Кушнір [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 51-58.
5. Коваленко В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник / під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М.; Нац. наук. центр "Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска". - Київ : Коломішин В.Ю. - 2015. - 352 с.
6. Лукша Е.Б. Современные аспекты эхокардиографической оценки систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца / Е.Б. Лукша // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. - № 4. – С. 99–101.
7. Особливості структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання / В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Є.Ю. Тітов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2014. - №5. – С.44-49.

8. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Л.А. Гараева [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2013. - №4. - С.433-438.
9. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain / T. Sudoh , K. Kangawa, N. Minamino [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 168. – P. 863-870.
10. The BNP gene polymorphism as a regulator of brain natriuretic peptide plasma level in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy / I. Pashkova, V. Zhebel, H. Palahniuk [et al.] // *Biological Markers and Guided Therapy.* – 2015. - Vol. 2 (1). – P. 13 - 23.
11. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – Vol. 86 (3). – P. 210-218.
12. Lanfear D.E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure / D.E. Lanfear // *Heart Fail Rev.* – 2010. - Vol. 15 (3). – P. 219–228.
13. Multimarker strategy for short-term risk assessment in patients with dyspnea in the emergency department: the MARKED –risk score / L.W. Eurlings, S. Sanders-van Wijk, R. Kimennade [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60 (17). – P. 1668-1677.
14. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics / M.C. Todaro, I. Choudhuri, M. Belohlavek [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13 (12). – P. 973–984.
15. Nishikimi T. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides / T. Nishikimi, K. Kuwahara, K. Nakao // *Journal of Cardiology.* – 2011. – Vol. 57. – P. 131—140.
16. Polymorphisms in the B-type natriuretic peptide (BNP) gene are associated with NT-proBNP levels but not with diabetic nephropathy or mortality in type 1



- diabetic patients / M. Lajer, L. Tarnow, A. Jorsal [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22 (11). – P. 3235-3239.
17. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
18. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
19. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease / M. Volpe // International Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 176 (3). – P. 630–639.
20. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G.M. Chairperson, R.F. Chairperson, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension - 2013. – Vol. 31 (7) – P. 1281-1357.

**Адреса для листування:**

контактна адреса: 21020, м. Вінниця, вулиця Лесі Українки, дім № 65/2,  
Пащкова Юлія Павлівна  
телефон: +380677330108;  
e-mail: pashkova\_87@bk.ru

Кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2

**Автори:**

1. Пашкова Юлія Павлівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, магістр медицини; 380677330108; [pashkova\\_87@bk.ru](mailto:pashkova_87@bk.ru)
2. Палагнюк Ганна Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, магістр медицини; 380988468407; [anjutavukolova@rambler.ru](mailto:anjutavukolova@rambler.ru)
3. Жебель Вадим Миколайович - завідуючий кафедрою внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, д.мед.н., професор; 380503556407; [vadym1959@gmail.com](mailto:vadym1959@gmail.com)