

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМ. М.І. ПИРОГОВА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

**АНТОНЮК ЯНА ОЛЕКСІЇВНА**

УДК: 616.12-008.331.1/.46:616.379-008.64:577.17:616-07-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО  
ПЕПТИДУ ТА РІВЕНЬ ЙОГО ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ У  
ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ  
СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗА КОМОРБІДНОГО ЦУКРОВОГО  
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.**

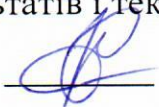
«222» Медицина

(22 - Охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Я.О. Антонюк

Науковий керівник:

Жебель Вадим Миколайович,

доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Антонюк Я.О.* Алельний поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю за коморбідного цукрового діабету 2 типу: діагностичне значення. – 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, 2021.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної проблеми клініки внутрішніх хвороб – удосконаленню ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності (ХСН) за умов коморбідності гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2) у чоловіків, мешканців Поділля, на підставі вивчення поліморфізму T-381C гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) (rs 198389) та визначення відповідних плазмових рівнів цього біомаркера з урахуванням даних кардіогемодинаміки та показників вуглеводного і ліпідного обмінів.

У дослідження залучено 211 чоловіків: 70 хворих на ГХ II у поєднанні з ЦД 2 середнього ступеня важкості, 62 хворих на ГХ II, 79 умовно здорових осіб без ознак серцево-судинних та ендокринних захворювань. На проведення дослідження отримано схвалення комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та інформовану згоду всіх пацієнтів. Діагноз ГХ II та ХСН встановлено на підставі комплексного клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального обстеження відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціацій кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та ХСН. Діагноз ЦД 2 верифікували відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (IDF, 2015) та згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 «Про

затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ЦД 2».

Геномну ДНК гена МНУП (rs 198389) для визначення алелей поліморфної ділянки (Т-381С) виділяли методом ПЛР. Плазмову концентрацію МНУП встановлювали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Параметри внутрішньо-серцевої гемодинаміки визначали на основі імпульсної доплер-ЕхоКГ.

У результаті проведеного дослідження у чоловіків 40-68 років, мешканців Поділля, за умов коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 не виявлено відмінностей у частоті розподілу генотипів гена МНУП (rs 98389) порівняно з особами без ознак серцево-судинних та ендокринних захворювань і хворими з ізольованим перебігом ГХ. Вперше продемонстровано, що при поєднаному перебігу ГХ та ЦД 2 носійство алелі 381Т гена МНУП асоціюється з несприятливим метаболічним профілем: вищим рівнем постпрандіальної глюкози крові, порівняно з носіями алелі 381С ( $8,85 \pm 0,16$  проти  $8,16 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ) і може розглядатись як одна з передумов розвитку ЦД 2. В той самий час приналежність до генотипу Т381Т у чоловіків із ГХ в поєднанні з ЦД 2 асоціюється із більш вагомими змінами гемодинамічних показників, порівняно з носіями алелі 381С, а саме: вищим рівнем пульсового АТ ( $70,7 \pm 1,15$  проти  $66,0 \pm 1,29$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ) та більш значущими діастолічними порушеннями міокардіальної функції. Таким чином, підтверджено наукові дані, що генотип Т381Т є несприятливим поліморфним варіантом гена МНУП щодо розвитку негативних зсувів у стані внутрішньосерцевої гемодинаміки та обміні глюкози.

Встановлено, що незалежно від носійства варіанту генотипу кодуючого гена (rs 198389) за коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 у чоловіків, мешканців Поділля, рівні циркулюючого МНУП є достовірно вищими, ніж за ізольованого перебігу ГХ ( $p < 0,00001$ ), а також у осіб без серцево-судинної і ендокринної патології ( $p < 0,00001$ ). На основі отриманих результатів вперше розраховано скоригований межовий рівень МНУП ( $\geq 58,37$  пг/мл), застосування якого може покращити його тестові характеристики як орієнтовного сурогатного маркера ранньої діагностики

ХСН зі збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВ) у хворих з поєднанням ГХ та ЦД 2.

Визначено, що за наявності ожиріння у коморбідних хворих на ГХ II та ЦД 2 плазмові рівні МНУП вищі, ніж у чоловіків з ожирінням та ГХ II без супутнього ЦД 2 ( $p \leq 0,05$ ).

Досліджено концентрацію циркулюючого МНУП залежно від носійства поліморфного варіанту кодуючого гена (rs 198389) у чоловіків. За умов поєданого перебігу ГХ II та ЦД 2 у гомозигот Т381Т плазмові концентрації пептиду нижчі, ніж у носіїв алелі 381С на рівні статистичної тенденції ( $105,08 \pm 5,41$  пг/мл проти  $96,63 \pm 6,44$ ;  $p \leq 0,1$ ), тоді як за ізольованого перебігу ГХ ця різниця є достовірною ( $p < 0,00001$ ).

Визначено фенотипові риси портрету пацієнта, що співвідносяться з високим ризиком розвитку ХСНзбФВ за умов коморбідності ГХ II та ЦД 2, а саме: підвищений рівень МНУП та пульсового тиску ( $> 50$  мм рт. ст.), ознаки концентричної гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Практичну цінність одержаних результатів підтверджують наступні положення: обґрунтовано доцільність застосування скоригованого порогового рівня МНУП для раннього виявлення ХСНзбФВ у чоловіків з ГХ та коморбідним ЦД 2, що дозволить відмежувати осіб для подальшого ЕхоКГ дообстеження з поглибленим вивченням діастолічної функції та сприятиме удосконаленню діагностики при недостатньо інформативній візуалізації; визначення структурної організації гена МНУП (rs 198389) у чоловіків, мешканців Поділля, може бути використано при формуванні пріоритетної групи (носії генотипу Т381Т) для диспансерного спостереження й організації цільових профілактичних заходів по превенції ХСН.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду, циркулюючий мозковий натрійуретичний пептид.

## ANNOTATION

*Antonyuk Ya.O.* Allelic polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and the level of its plasma concentration in men with essential hypertension and chronic heart failure in the course of comorbid type 2 diabetes: diagnostic value. - Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health care» in the specialty 222 – «Medicine». - National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2021.

The thesis depicts the core problem of the internal medicine titled the improvement of early diagnosis of heart failure (HF) in relation to both essential hypertension (EH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in residential men population of Podillya by elucidating singly nucleotide polymorphism T381C of the brain natriuretic peptide (BNP) gene (rs 198389) along with determination of circulating levels of BNP, cardiac hemodynamics and biomarkers of carbohydrate and lipid metabolism.

A total of 211 male patients were enrolled in the study. We included 70 EH2 patients with T2DM, 62 EH2 patients, and 79 healthy volunteers. The study design was approved by the Local Bioethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University. All patients have given their written informed consent to participate in the study. EH2 and HF have been diagnosed on the basis of the full clinical examination, data of anamnesis, lab reports, and additional investigations in close accordance with current clinical guidelines of the European Sociate of Cardiology and the Ukrainian Associations of Cardiology for hypertension and HF. T2DM was diagnosed according to the criteria of both the International Diabetes Federation (IDF, 2015) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine (№ 1118) titled «On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for type 2 diabetes» (approved on 21.12.2012).

The polymerase chain reaction was used to determine DNA polymorphic region (T-381C) in the BNP gene (rs 198389). The plasma levels of BNP were measured by

ELISA. Echocardiography and Doppler were performed with the aim of determining hemodynamics.

The result of the study has shown that men aged 40-68 years being residents of Podillya region and having both EH 2 and T2DM did not differ in the distribution of genotypes of the BNP gene (rs 98389) when compared with other men who did not have cardiovascular diseases and metabolic conditions as well as patients with EH alone. There has been demonstrated for the first time that the presence of the T381T genotype in men with T2DM was associated with the number of unfavorable metabolic indicators, such as higher plasma levels of postprandial glucose, compared with those who had 381C allele ( $8.85 \pm 0.16$  vs.  $8,16 \pm 0,06$  mmol/l;  $p < 0.01$ ; respectively). Perhaps, this finding may be one of the preconditions for the development of T2DM. The carrier of the T381T genotype having either T2DM or EH2 with T2DM in comparison with those who had the 381C allele exerted higher level of pulse blood pressure ( $70.71 \pm 1.15$  vs.  $66.02 \pm 1.29$  mm Hg;  $p < 0.01$ ) and more significant reduction of diastolic function. Thus, the data have exhibited that the T381T genotype was found to be a prognostically poor polymorphic variant of the BNP gene for the development of unfavorable shifts in cardiac hemodynamics and altered glucose metabolism.

We determined that regardless of genotype variant of the coding gene (rs 198389) eligible patients with EH 2 and T2DM had significantly higher levels of BNP to patients with EH2 alone ( $p < 0.00001$ ) and healthy volunteers ( $p < 0.00001$ ). The results of the study allowed us for the first time to identify the adjusted cut-off point of circulating BNP level of  $\geq 58.37$  pg / ml. The application of this level can improve diagnostic value of BNP for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in EH2 patients with T2DM.

The plasma levels of BNP were found to be higher in EH2 patients with T2DM having obesity than in EH2 obesity patients without T2DM ( $p \leq 0.05$ ). We have determined the levels of circulating BNP depending on the carrier of the polymorphic variant of the coding gene (rs 198389) in eligible men. T381T homozygotes in condition of associated processes of EH2 and T2DM had lower plasma levels of BNP compared with the carriers of the 381C allele had, but it was statistical trend ( $105.08 \pm$

5.41 pg / ml vs.  $96.63 \pm 6.44$ ;  $p \leq 0.1$ ). However, there was a significant difference between plasma levels of BNP in patients having EH2 alone ( $p < 0.00001$ ).

As the result of the study, we have identified phenotypic features of the patient's portrait. They were associated with a high risk of HFpEF depending on EH2 and T2DM and consisted of elevated level of BNP, increased pulse pressure ( $> 50$  mm Hg), concentric hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction.

Practical value of the obtained results confirmed the following. The relevance of adjusted cut-off point of BNP levels in men with EH 2 and T2DM as early diagnostic biomarker of HFpEF was found to be substantial. The carrier-personalized specific genotypes of the BNP gene (T-381C locus) is considered to be powerful for further pre-screening echocardiography and improving diagnosis in the case of getting unreliable predictive information. The determination of the structural organization of the BNP gene (rs 198389) in the eligible population can be used for shaping outpatient cohort especially having T381T genotype putting it in prioritized position with the aim of targeting prevention of HF.

**Key words:** essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, polymorphism of brain natriuretic peptide gene, brain natriuretic peptide.

### Список публікацій здобувача.

#### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Пашкова Ю.П. Спадкові чинники в регуляції артеріального тиску як чинники розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби: нові реалії та перспективи / Ю.П. Пашкова, В.М. Жебель, Г.О. Палагнюк, Я.О. Антонюк, В.Г. Сивак // Практикуючий лікар. – 2018. – № 1. – С. 16-20.

2. Антонюк Я.О. Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у чоловіків / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.М. Жебель // Запорожский медицинский журнал. – 2020. – № 5(122). – С. 627-636.

3. Antoniuk Ya.O. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus / Ya.O. Antoniuk, A.F. Gumeniuk, O.O. Sakovych, V.M. Zhebel // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – №38. – P. 54-60.

4. Antoniuk Ya.O. Features of hemodynamics in the comorbid course of essential hypertension and type 2 diabetes in men, residents of Podillia, carriers of polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene / Ya.O. Antoniuk, Iu.P. Pashkova, A.F. Gumeniuk, O.O. Sakovych, V.M. Zhebel // Reports of Morphology. – 2020. – №3 (26). – P. 5-13..

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Старжинська О.Л. Регуляторна роль мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу / О.Л. Старжинська, О.В. Постоловський, Я.О. Антонюк // Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Молодь та медична наука на початку XXI століття». – Вінниця. – 2006. – С.121-122.

6. Антонюк Я.О. Урахування особливостей спадковості та продукції В-натрійуретичного пептиду для вторинної профілактики гіпертонічної хвороби /



Я.О. Антонюк, В.М. Жебель, А.Ф. Гуменюк // Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України. Київ, 20-22 вересня, 2007р. – Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С.11.

7. Антонюк Я.О. Значущість алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці хронічної серцевої недостатності у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II та цукрового діабету 2 типу / Я.О. Антонюк // Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. – Prague, Czech Republic. – 2020. – С. 305-307.

8. Антонюк Я.О. Рання діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у чоловіків, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк //Збірник робіт «Чорнобиль-біль України. Медико-соціальні аспекти». - Вінниця. – 2021. – Випуск 5. – С. 59-60.

9. Антонюк Я.О. Мозковий натрійуретичний пептид як предиктор розвитку хронічної серцевої недостатності у чоловіків при ізольованому перебігу гіпертонічної хвороби та коморбідному з цукровим діабетом 2 типу / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк, О.О. Сакович // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 р. – Чернівці. – 2021. – С. 5-6.

10. Антонюк Я.О. Діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) з врахуванням алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) / Я.О. Антонюк // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» м. Київ , 27.05.2021. – Київ. – 2021. – Клінічна та профілактична медицина. – № 2 (16). – С. 99.

## ЗМІСТ

	стор.
<b>АНОТАЦІЯ</b>	<b>2</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b>	<b>13</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>16</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЙОГО ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У КОМОРБІДНИХ ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b>	<b>24</b>
1.1. Епідеміологія коморбідності (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність) та оцінка ступеня впливу поєднаної патології на виживання пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику	<b>24</b>
1.2. Мозковий натрійуретичний пептид як нейрогуморальний фактор регуляції системної і периферичної гемодинаміки та енергетичного обміну в жирових клітинах	<b>28</b>
1.3. Інформативність мозкового натрійуретичного пептиду як маркера доклінічної хронічної серцевої недостатності у коморбідних хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу	<b>32</b>
1.4. Значущість алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці хронічної серцевої недостатності у коморбідних хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу	<b>40</b>
<b>РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>46</b>
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб	<b>46</b>
2.1.1. Група контролю (особи без ознак серцево-судинної та ендокринної патології)	<b>49</b>

2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу (ізолюваний перебіг)	51
2.1.3. Хворі з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу	53
2.2. Методи дослідження і статистичного аналізу	54
2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження	54
2.2.2. Методика визначення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду	56
2.2.3. Метод визначення генотипу гена мозкового натрійуретичного пептиду (rs 198389)	57
2.2.4. Клініко-інструментальні методи дослідження	58
2.2.5 Методи статистичної обробки отриманих результатів	60
<b>РОЗДІЛ 3. СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ, ПЛАЗМОВІ РІВНІ ГОРМОНУ І ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ЧОЛОВІКІВ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ, З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ</b>	<b>63</b>
3.1. Розподіл носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу	63
3.2. Плазмові рівні мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду	69
3.3. Показники вуглеводного та ліпідного обмінів в плазмі крові чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду	75
<b>РОЗДІЛ 4. ПАРАМЕТРИ СИСТЕМНОЇ ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ПЛАЗМОВІ РІВНІ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ КОДУЮЧОГО ГЕНА У</b>	

<b>ЧОЛОВІКІВ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ, ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ</b>	<b>78</b>
4.1. Стан системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу	<b>78</b>
4.2. Показники системної гемодинаміки, структури та функції міокарда у носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду при поєднанні гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу	<b>84</b>
4.3. Рівні мозкового натрійуретичного пептиду при різних структурно-функціональних показниках міокарда у носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду при поєднанні гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу	<b>92</b>
4.4. Поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду, плазмовий рівень гормону, показники системної, внутрішньосерцевої гемодинаміки та вуглеводного обміну як предиктори прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності за умов коморбідності гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу	<b>97</b>
<b>РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>106</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>127</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b>	<b>129</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>130</b>
<b>ДОДАТКИ</b>	<b>158</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АТ- II – ангіотензин II

ВГ ЛШ – виражена гіпертрофія лівого шлуночка

ВР – відносний ризик

ВТС – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГХ II – гіпертонічна хвороба другої стадії

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГКН – рівень глюкози натще

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДД ЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка

ЗХС – загальний холестерин

ЕГЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

іКДО – індекс кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка

іКСО – індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІФА – імуно-ферментний аналіз

КГЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка

КДО – кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка

КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МНУП – мозковий натрійуретичний пептид

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ППГ – постпрандіальна глюкоза

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТГ – тригліцериди

ТМК – трансмітральний кровоток

УІ – ударний індекс

УО – ударний об'єм

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ХСНзбФВ – хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

ХСНзнФВ – хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

ЦД 2 – цукровий діабет 2-го типу

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

А – швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

DT – час сповільнення фази раннього діастолічного наповнення

Е/А – відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E/e' – середнє значення з септального та латерального сегментів мітрального кільця

HbA1c – глікований гемоглобін

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка

NYHA – функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів

NT-proMНУП – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

DT – час сповільнення фази раннього діастолічного наповнення

## ВСТУП

### Актуальність теми

Враховуючи, що летальність від серцево-судинних захворювань в Україні наразі посідає перше місце в структурі загальної смертності населення, першочерговими проблемами вітчизняної медицини виступають підвищений серцево-судинний ризик і коморбідність [32, 62].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш розповсюдженою в історії людства пандемією, що визначає структуру серцево-судинних захворювань та смертності. За даними офіційної статистики в Україні захворюваність на ГХ становить 39,5 % дорослого населення країни [32]. За існуючими даними тільки у 8 % хворих артеріальна гіпертензія зустрічається в ізольованому вигляді, в інших випадках вона поєднується з одним чи більше факторами серцево-судинного ризику, зокрема з цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2).

У свою чергу ЦД 2 - це важлива медико-соціальна проблема, яка належить до пріоритетів національних систем охорони здоров'я майже в усіх країнах світу через стрімке зростання поширеності в загальній популяції і очікуване погіршення епідеміологічної ситуації із його кардіоваскулярними ускладненнями [105, 206]. Незважаючи на успіхи у лікуванні, кардіоваскулярна смертність хворих на ЦД 2 перевищує аналогічний показник у загальній популяції втричі [65].

Однією з провідних причин смерті при ЦД 2 є хронічна серцева недостатність (ХСН) [60, 57]. Розповсюдженість ХСН серед госпіталізованих хворих з ЦД становить від 10 % до 22 %, що в 4 рази перевищує показник у загальній популяції [83]. На сьогодні беззаперечно визнано, що ЦД 2 є незалежним предиктором розвитку ХСН [183]. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при ХСН залишається високою. Саме тому все більшої актуальності набуває раннє її виявлення за допомогою специфічних маркерів, особливо на тлі коморбідної патології, що забезпечить своєчасну ефективну профілактику прогресування і попередження ускладнень та летальних наслідків [13].



Наразі під пильною увагою дослідників перебуває система натрійуретичних пептидів, плазмовий рівень одного з яких, а саме: мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП), вважається достовірним раннім показником порушень функціонування серцево-судинної системи [23].

ГХ та ЦД 2 типу пов'язані патогенетично. Частому їх співіснуванню сприяє взаємодія загальних спадкових і набутих факторів. Спадкові фактори ризику є найвагомими серед предикторів, що визначають розвиток, перебіг і прогноз захворювань. Наразі роль спадкових факторів у розвитку ГХ, ЦД 2 та ХСН, залишається однією з концептуальних проблем кардіології.

Упродовж останніх років все більша увага науковців приділяється генетичним маркерами - однонуклеотидним поліморфізмам різних генів, що асоційовані з серцево-судинними захворюваннями. В цьому контексті представляє інтерес найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНУП (локус T-381C), також відомий як single nucleotide polymorphism - (SNPrs 198389). Однак, дані щодо його асоціації із рівнем циркулюючого МНУП та розвитком ХСН на тлі ГХ та ЦД 2 на сьогодні вивчені не достатньо, а в Україні малодосліджувалися [42, 26].

Поліпшення розуміння патогенетичних механізмів як можливої індивідуальної основи розвитку ХСН зі збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВ) лівого шлуночка з урахуванням генетичних, гендерних та популяційних розбіжностей за умов коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 надасть нових перспектив для ранньої ідентифікації хворих високого ризику і можливостей своєчасної організації цільових профілактичних заходів, спрямованих на попередження розвитку і прогресування ускладнень.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація виконана в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету 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. Автор є співвиконавцем вказаної теми.

**Мета дослідження:** удосконалити ранню діагностику хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Поділля, за умов коморбідності гіпертонічної хвороби II стадії і цукрового діабету 2 типу на основі визначення поліморфізму гена МНУП (локус T381C) і відповідного рівня плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду з урахуванням даних кардіогемодинаміки та показників вуглеводного і ліпідного обмінів.

#### **Завдання дослідження**

1. Визначити частотний розподіл поліморфних варіантів гена МНУП (локус T-381C) у чоловіків 40-68 років, мешканців Поділля, з коморбідним перебігом ГХ II та ЦД 2 в порівнянні з особами без ознак серцево-судинної і ендокринної патології та хворими з ізольованим перебігом ГХ.
2. Дослідити рівні плазмової концентрації МНУП у носіїв поліморфних варіантів кодуючого гена (rs 198389) з-поміж хворих на ГХ II з початковими стадіями ХСН (I-II ФК за NYHA) за наявності коморбідного ЦД 2.
3. Дослідити показники вуглеводного, ліпідного обмінів та системної і внутрішньосерцевої гемодинаміки у чоловіків, носіїв поліморфних варіантів гена МНУП (rs 198389) за умов коморбідності ГХ та ЦД 2.
4. Порівняти характер асоціативних зв'язків між носійством поліморфних варіантів гена МНУП і відповідним плазмовим рівнем біомаркера, а також показниками стану кардіогемодинаміки у чоловіків, мешканців Поділля, хворих на ГХ II з початковими проявами ХСН за наявного коморбідного ЦД 2.
5. Розрахувати скориговані граничні плазмові рівні МНУП для ранньої діагностики ХСНзбФВ ЛШ у чоловіків з коморбідними ГХ та ЦД 2.

*Об'єкт дослідження:* хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду на тлі коморбідного перебігу ГХ II і ЦД 2 та генетичний поліморфізм гена МНУП (локус T-381C).

*Предмет дослідження:* структурна організація гена МНУП (rs 198389), плазмова концентрація МНУП, параметри системної та внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки, показники вуглеводного, ліпідного обмінів, індекс маси тіла, анамнестичні дані відносно спадковості по ГХ та ЦД 2.

### **Методи дослідження.**

1. Загальноклінічні методи – оцінка стану хворих та осіб без ознак серцево-судинної і ендокринної патології;
2. Ретроспективне опитування та вивчення амбулаторних карт пацієнтів та їх родичів 1-го ступеня спорідненості;
3. Цитогенетичний метод – встановлення генотипу гена МНУП (rs 198389) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПРЛ);
4. Імунологічний метод – визначення рівня циркулюючого МНУП у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу;
5. Біохімічні методи дослідження крові – визначення показників ліпідного, вуглеводного, білкового та пігментного обмінів;
6. Інструментальні методи - електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця в М, В та доплерівському режимах для визначення структурно-функціональних показників міокарду;
7. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше встановлено, що у чоловіків, мешканців Поділля, з коморбідним перебігом ГХ II та ЦД 2, домінує генотип T381C гена МНУП, що співпадає з розподілом частот генотипів відповідного гена (rs 198389) за ізольованого перебігу ГХ та в осіб без серцево-судинної і ендокринної патології ( $p \leq 0,05$ ).

Визначено, що рівні циркулюючого МНУП у чоловіків з поєднаним перебігом ГХ II та ЦД 2 вищі, ніж при ізольованому перебігу ГХ II ( $102,18 \pm 4,18$  проти  $77,40 \pm 2,85$  пг/мл;  $p < 0,00001$ ). Грунтуючись на виявлених особливостях, вперше розраховано скоригований межовий плазмовий рівень МНУП для ранньої діагностики розвитку ХСНзбФВ ЛШ при ГХ з супровідним ЦД 2 ( $\geq 58,37$  пг/мл). Вперше досліджено концентрацію циркулюючого МНУП у чоловіків залежно від

носійства поліморфного варіанту кодуючого гена (rs 198389) за умов коморбідності ГХ та ЦД 2. У гомозигот Т381Т визначено тенденцію до нижчих рівнів циркулюючого пептиду, ніж у носіїв алелі 381С ( $96,63 \pm 6,44$  проти  $105,08 \pm 5,41$  пг/мл;  $p \leq 0,1$ ), що підтверджує аналогічні результати, отримані при ізольованому перебігу ГХ ( $p < 0,00001$ ).

Вперше на основі комплексного аналізу асоціативних зав'язків встановлено, що при носійстві алелі 381Т гена МНУП, за умов коморбідності ГХ та ЦД 2, визначається вищий рівень постпрандіальної глюкози крові порівняно з відповідним у носіїв алелі 381С ( $8,85 \pm 0,16$  проти  $8,16 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ). У той самий час носійство генотипу Т381Т у чоловіків за наявного супутнього ЦД 2, як і за ізольованого перебігу ГХ асоціюється із більш вагомими змінами гемодинамічних показників, а саме: вищим рівнем пульсового АТ, порівняно з відповідним у носіїв алелі 381С ( $70,7 \pm 1,15$  проти  $66,0 \pm 1,29$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$  та значимо виразнішими порушеннями діастолічної функції міокарда.

Визначено, що у чоловіків, мешканців Поділля, за умов коморбідності ГХ та ЦД 2, як і при ізольованому перебігу ГХ, генотип Т381Т є несприятливим поліморфним варіантом гена МНУП (rs 198389) щодо розвитку негативних зсувів у стані кардіогемодинаміки та обміні глюкози. Вперше виділено фенотипові клініко-лабораторні особливості хворих, що співвідносяться з високим ризиком розвитку ХСНзбФВ ЛШ за умов коморбідності ГХ II та ЦД 2: поєднання підвищених рівнів МНУП та пульсового тиску ( $>50$  мм рт. ст.), ознак концентричної гіпертрофії і діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Для удосконалення ранньої діагностики ХСНзбФВ ЛШ за коморбідного перебігу ГХ II та ЦД 2 у чоловіків, мешканців Поділля, рекомендовано застосовувати скоригований пороговий рівень МНУП, що може бути корисним при відмежуванні осіб з асимптомною дисфункцією ЛШ для подальшого ЕхоКГ-дообстеження з поглибленим вивченням діастолічної функції міокарда, а також при його неінформативності та в експертних випадках. Визначення структурної організації гена МНУП (rs 198389) у згаданій популяції пацієнтів може бути

використано при формуванні пріоритетної групи диспансерного спостереження (носії генотипу T381T) і організації цільових профілактичних заходів для превенції ХСН.

### **Впровадження результатів дослідження у практику**

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність консультативного диспансерного та терапевтичного відділень НКП «Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення» ВОР, Військово-медичного центру Центрального Регіону, м. Вінниця, КУ «Обласного медичного консультативно-діагностичного центру» Житомирської обласної ради, «Хмельницького обласного серцево-судинного центру» ХОР. Вони використовуються у структурі лекційних курсів та при проведенні практичних занять на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею автора. Дисертанткою особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання дослідження, проведено огляд літератури за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого окреслено напрямки наукового дослідження. Первинні показники контрольної групи осіб без патологічних змін з боку органів кровообігу та ендокринної системи і першої основної групи хворих відібрані з банку матеріалів кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, який створено спільно з групою співвиконавців планової НДР кафедри «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415), а також з архіву НКП «Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення» ВОР. Авторкою особисто проведено комплексне клінічне обстеження коморбідних хворих, залучених до другої основної групи, сформовано базу даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані

результати, написано всі розділи дисертації, спільно з керівником сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації. Кількісну оцінку циркулюючого МНУП (пг/мл) в плазмі крові обстежуваних проводили методом ІФА в лабораторії лікувально-діагностичного центру ПМП «Центр-В» м. Вінниця. Геномну ДНК гена МНУП для визначення алелей поліморфної ділянки (Т-381С) виділяли методом ПЛР у співпраці з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава). Автор висловлює глибоку вдячність колегам за допомогу у проведенні досліджень, їхня співучасть у виконанні роботи відзначена у спільних публікаціях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені і доповідались на науково-практичних конференціях та конгресах: міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь та медична наука на початку XXI століття» (Вінниця, 2006); VIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2007); The VIII International Scientific and Practical Conference “Modern problems in science” (Prague, Czech Republic, 2020); науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (Київ, 21.04.2021); науково-практичній конференції, присв'яченій 35-й річниці аврії на ЧАЕС (Вінниця, 21.04.2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16.04.2021); на засіданнях кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (2017-2020 р.р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них: 4 статті, з яких 1 - в журналі, що включений до наукометричної бази Web of Scienese, 1 - у виданні держави, що входить до країн Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР); решта 2 – у провідних фахових виданнях України. Результати роботи представлені у 6 тезах доповідей в матеріалах конгресів та конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 166 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 114 сторінок) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених осіб та опису основних методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 210 найменувань (з них 141 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 15 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ЗНАЧУЩІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ЙОГО ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У КОМОРБІДНИХ ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1. Епідеміологія коморбідності (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність) та оцінка ступеня впливу поєднаної патології на виживання пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику.**

Незважаючи на серйозний прогрес в галузі профілактики та лікування кардіоваскулярних захворювань протягом двох останніх десятиліть, ГХ залишається найбільш розповсюдженою в історії людства пандемією, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності та смертності. На ГХ страждає біля чверті населення земної кулі. Не є винятком і Україна, де протягом останніх двох десятиліть істотно зросла поширеність (у 2,3 рази) та захворюваність (у 1,9 рази) на ГХ [61, 28].

Особливістю перебігу ГХ у сучасному світі є надзвичайно висока частота коморбідності. Згідно із статистичними даними, тільки у 8% хворих вона зустрічається в ізольованому вигляді, в інших випадках поєднується з одним чи більше факторами кардіоваскулярного ризику, зокрема з ЦД 2. Серед хворих на артеріальну гіпертензію поширеність ЦД у 2-2,5 рази вища, ніж у людей із нормальним артеріальним тиском (АТ) [39]. У свою чергу, згідно з даними клінічних досліджень 65-90 % хворих на ЦД мають підвищений АТ, тобто в 2-3 рази частіше, ніж в загальній популяції [36].

Особливої уваги заслуговує поєднаний перебіг ЦД 2 та ГХ через патогенетичну спільність механізмів порушення кровообігу, які є початковими етапами «серцево-судинного континууму» - безперервної послідовності патофізіологічних подій, що ведуть до прогресуючого пошкодження клітин



різних органів і до ураження артеріальної стінки (ремоделювання). В контексті серцево-судинної захворюваності та смертності взаємне обтяження ГХ з ЦД 2 розглядається як найбільш несприятливе через ранній розвиток ураження органів-мішеней з наступними серцево-судинними катастрофами [50, 73].

Кардіоваскулярна смертність у хворих на ЦД 2 типу перевищує аналогічний показник у загальній популяції в 3 рази [67]. Основну роль серед серцево-судинних захворювань, які стають основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД 2, відіграє ГХ [106]. Однією з провідних причин смерті при ЦД 2 є ХСН, що доведено ще у Фремінгемському дослідженні [128]. У когортному дослідженні 2015 року, яке включило 1,9 млн хворих, було підтверджено, що СН є одним із найчастіших ускладнень ЦД 2 [183].

Розповсюдженість ХСН серед хворих на ЦД становить від 10 % до 22 %, що в 4 рази перевищує показник у загальній популяції [83]. ЦД і ХСН дуже часто співіснують, причому в таких пацієнтів перебіг СН більш тяжкий і характеризується гіршим прогнозом з двократним підвищенням ризику кардіоваскулярної та загальної смертності [197, 157, 101, 22]. Обтяжлива дія ЦД 2 на розвиток і прогноз при ХСН обумовлена рядом тісно пов'язаних між собою механізмів: системних, міокардіальних та клітинних [145, 85, 177].

Першочергово це група чинників серцево-судинного ризику, що входять до синдрому інсулінорезистентності (ІР): дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння і запалення. Крім того, ЦД 2 сприяє розвитку коронарного атеросклерозу і реалізує негативний вплив на розвиток ХСН через прогресування ІХС. До того, ЦД може спровокувати розвиток специфічної діабетичної кардіоміопатії за відсутності первинної ІХС [24, 35, 41].

Кінцеві продукти глікації, що утворюються при ЦД, додатково підвищують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпатoadреналової систем. Інтраміокардіальне запалення, яке ймовірно при цьому активується, сприяє підвищенню жорсткості, порушенню енергетичного метаболізму і зниженню скоротливої здатності міокарда вже на ранніх стадіях прогресування діабетичної кардіоміопатії [146]. Дисфункція міокарда прогресує з ранньої

безсимптомної стадії, єдиною ознакою якої є ізольована міокардіальна гіпертрофія до серцевої недостатності зі збереженою, а потім зі зниженою ФВ ЛШ (ХСНзбФВ) [164, 90].

Згідно з сучасними уявленнями ЦД 2 визнано незалежним предиктором розвитку ХСН [183, 126, 131]. У дослідженні I-PRESERVE зафіксовано випадки смерті від серцево-судинних захворювань або госпіталізації з приводу СН у 34 % хворих на ЦД та ХСНзбФВ ЛШ, порівняно з 22 % хворих із ХСНзбФВ ЛШ, але без ЦД 2. Загальна смертність становила 28 та 19 %, відповідно [133].

Доведено, що поєднаний перебіг ГХ, ЦД 2 та ХСН значною мірою визначає несприятливий прогноз у хворих, створюючи труднощі при веденні останніх як для кардіологів, так і ендокринологів [11, 41, 102, 182]. У міжнародних рекомендаціях з діагностики і лікування ЦД (ADA и EASD, 2018) вказується, що корекція лікування, а саме, вирішення тактики інтенсифікації цукрознижуючої терапії повинно здійснюватися залежно від наявних у пацієнта атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і СН [38].

Підтвердженням важливості цієї проблеми для усього світу стало опубліковане у 2019 році Американською асоціацією серця (AHA) у співпраці з Американським товариством серцевої недостатності (HFSA) наукове судження щодо епідеміології, патофізіології, медикаментозного контролю ЦД та його впливу на розвиток і перебіг СН. [106]. У даному контексті рання діагностика ХСН, адекватна оцінка кардіоваскулярного ризику, вибір стратегії лікування розглядаються як основні детермінанти підвищення виживання та якості життя коморбідних хворих [21].

Незважаючи на пандемічне зростання поширеності ХСН за останні два десятиліття, за статистикою у 28 % пацієнтів із ЦД 2 вона залишається недіагностованою, що є досить вагомим та тривожним фактом. Недіагностована СН частіше виявляється у пацієнтів похилого віку з задишкою та скаргами на втому, з ожирінням та артеріальною гіпертензією [180]. Ускладнює діагностику те, що більшість пацієнтів із вперше виявленою СН мають збережену ФВ ЛШ [140]. Слід зазначити, що серед етіологічних чинників ХСНзбФВ ЛШ саме

артеріальна гіпертензія та ЦД входять до трійки лідерів (питома вага 59,9 %, та 33,5 %, відповідно) [109].

Всезростаючий інтерес до ХСНзбФВ ЛШ обумовлений невизначеністю її патогенезу, складнощами діагностики, відсутністю чітких позитивних результатів лікування. У випадках мультиморбідності супутні захворювання можуть як імітувати, так і маскувати її ознаки. Діагностика багато в чому спирається на клінічні прояви, які мають низьку специфічність, що значно ускладнює постановку коректного діагнозу, особливо при наявності у пацієнта супутніх захворювань. Діагноз ХСН підкріплюється об'єктивними даними про порушення структури і/або функції міокарда. Слід звернути увагу на відсутність чітких і однозначних критеріїв раннього виявлення ХСН із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДД ЛШ), що може бути пов'язано з відсутністю золотого стандарту діагностики.

Загально визнано, що раннім доклінічним проявом ураження серця при ГХ та ЦД 2-го типу є саме ДД ЛШ (від 30 % до 75 %), яка часто буває єдиним функціональним порушенням серця і виявляється методом ехокардіографії (ЕхоКГ) [197, 117]. Однак досить часто дослідники стикаються з технічними складнощами та анатомічними особливостями, які обмежують інтерпретацію даних, отриманих після вимірювання об'єму порожнин серця, ФВ ЛШ, характеристик трансмітрального та транстрикуспідального кровотоків від яких саме залежить точність діагностики початкових стадій СН при відсутності типової клінічної картини у пацієнта.

Крім того, слід враховувати, що метод вартісний, деколи й обмежено доступний, а оцінка порушень діастолічної функції серця постійно піддається перегляду. Слід також пам'ятати, що супутня патологія, в тому числі і ЦД 2, є ускладнюючим фоном при проведенні ЕхоКГ дослідження. Експерти переконані, що складний характер змін у серці при формуванні діабетичної кардіоміопатії потребує подальших досліджень на жорстко відібраних когортах хворих з ЦД для кращого їх розуміння та можливості спрогнозувати повільний початок серцевих проявів [117, 178]. До кращої ідентифікації пацієнтів з високим ризиком серцево-

судинних ускладнень серед коморбідних хворих може призвести застосування комплексного підходу, який поєднує лабораторне обстеження з візуалізацією. Така тактика виглядає особливо корисною в осіб із ізольованою ДД ЛШ. Додатковим інструментом для скринінгу субклінічної дисфункції міокарда може стати нейрогормональний профіль пацієнтів.

Встановлено, що еволюція ХСН асоціюється із змінами у вмісті відповідних біохімічних індикаторів, які визначаються з досить високою точністю в біологічних рідинах і можуть характеризувати стадію захворювання, ризик його прогресування і вірогідність несприятливих клінічних наслідків [13, 14, 201]. Однак при проведенні великих рандомізованих контрольованих досліджень у групах пацієнтів із документованою СН переконливо проявило себе досить обмежене коло біологічних маркерів, які рекомендовані до використання в рутинній клінічній практиці, що відображено в клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) і об'єднаних рекомендаціях (2017) Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації серця (AHA), Американського товариства з серцевої недостатності (HFSA) [168, 210].

Як найбільш економічно доступний спосіб біомаркерної ідентифікації індивідуального ризику у широкого кола пацієнтів з документованою СН і високим ризиком її виникнення на різних етапах надання медичної допомоги—як амбулаторному, так і стаціонарному, згідно з практичними вказівками HFA та ESC, на сьогодні розглядаються натрійуретичні пептиди (НУП). [151].

## **1.2 Мозковий натрійуретичний пептид як нейрогуморальний фактор регуляції системної і периферичної гемодинаміки та енергетичного обміну в жирових клітинах.**

Згідно сучасних уявлень система натрійуретичних пептидів відповідальна за підтримку водно-сольової рівноваги і зниження АТ, що відбувається за рахунок їх центральних (блокади антидіуретичного гормону) та периферичних (блокади РААС, підвищення рівня натрію та діурезу, вазодилатації, антипроліферативної дії у відношенні клітин ендотелію, гладеньких м'язів судин та кардіоміоцитів)

ефектів [1]. Найбільш універсальним представником натрійуретичних пептидів є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП) та його неактивний попередник (NT-proМНУП), які вважаються біомаркерами біомеханічного стресу. Умовами для виділення МНУП є перерозтягнення окремих ділянок міокарда, регіонарне та дифузне порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ та ішемічні фактори [173].

З'ясовано, що окрім натрійурезу, діурезу та вазодилатації, МНУП має прямий вплив на серце і через інгібування апоптозу та некрозу, зменшення гіпертрофії та фіброзу може забезпечити компенсаторний захист міокарда [149, 153]. Отримано докази того, що МНУП може модулювати імунну та запальну реакцію на ушкодження міокарда через виснаження моноцитів, В-лімфоцитів та природних клітин-кілерів в периферичній крові. За участі МНУП здійснюється регуляція продукції запальних молекул макрофагами, таких як реактивні види кисню та азоту, лейкотрієн В<sub>4</sub>, простагландин Е<sub>2</sub>, модулюється профіль цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-12 та IL-10) та рухливість клітин. Крім того, МНУП може сприяти нейтрофільній інфільтрації міокарда, експресії металопротеази-9 після ІМ, а також мати прямий вплив на ремоделювання та загоєння ушкоджених ділянок [113].

В останні роки накопичено велику кількість інформації щодо ролі натрійуретичних пептидів в енергетичному обміні, який сприяє з'єднанню серця з кількома чутливими до інсуліну органами, такими, як жирова тканина, скелетні м'язи та печінка [84, 127]. З'ясовано, що МНУП збільшує внутрішньоклітинну концентрацію 3', 5'-циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP), який активує сGMP-залежну протеїнкіназу, що призводить до периліпін- та гормончутливого ліпазного фосфорилування і ліполізу [115]. Наразі натрійуретичні пептиди розглядають як нові фактори, що можуть відкрити перспективні шляхи дослідження з метою пояснення контролю мобілізації ліпідів у фізіологічних та патологічних умовах. Метаболічний вплив їх зміненої продукції та обміну потребує подальшого вивчення, що може сприяти нормалізації обмінних процесів при ожирінні та ЦД 2 [199].

На сьогодні натрійуретичні пептиди є загально визнаними маркерами СН, їх цінність у встановленні прогнозу і стратифікації серцево-судинного ризику неодноразово доведена в численних клінічних дослідженнях. Визначення МНУП має бути невід'ємною частиною діагностики ХСН, особливо із збереженою та помірно-зниженою ФВ ЛШ [168, 22]. Плазмовий рівень МНУП  $> 35$  пг/мл розглядається як ознака хронічної СН, а рівень  $>100$  пг/мл - гострої СН. Обидва гормони: МНУП і NT-proМНУП при цьому мають приблизно рівну чутливість і специфічність [210, 107]. Вищевказані діагностичні значення застосовуються як при ХСНзнФВ, так і при ХСНзбФВ та помірно-зниженою ФВ ЛШ [172, 132].

Варто зазначити, що актуальній проблемі застосування біологічних маркерів при СН присвячено останній Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із СН та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології (2019). У документі вказується, що у хворих із ХСНзбФВ ЛШ та в осіб із гіпертрофією (ГЛШ) з ізольованими релаксаційними порушеннями на тлі нормальної ФВ ЛШ вміст у плазмі обох представників - МНУП і NT-proМНУП значно менший, ніж у хворих з гострою СН або із ХСНзнФВ ЛШ. Тим не менш, у всіх хворих із СН або з ГЛШ рівень циркулюючого МНУП був статистично значуще вищий нормальних значень. При цьому вміст у плазмі крові МНУП  $>100$  пг/мл розглядається як незалежний предиктор ДД ЛШ [23]. Навіть якщо прогностична інформативність МНУП при гострій та ХСНзнФВ ЛШ не викликає сумнівів, все ж фенотипи ХСНзбФВ залишають місце для дискусій та подальших досліджень. Існуючі рекомендації не виділяють значення пептидів окремо для ХСНзнФВ та ХСНзбФВ ЛШ.

Аналіз взаємозв'язків між рівнями NT-proМНУП та показниками інструментальних методів діагностики при ХСНзбФВ ЛШ показав, що NT-proМНУП володів більшою негативною прогностичною цінністю, ніж інвазивне визначення кінцево-діастолічного тиску, параметрів тканинної доплерографії і традиційних ехокардіографічних вимірювань [195]. Водночас ряд науковців зазначають, що виключення діагнозу ХСНзбФВ не повинно базуватися тільки на рівнях NT-proМНУП [88]. У спеціально спланованому дослідженні в пацієнтів із

ХСНзбФВ ЛШ встановлено, що підвищені рівні гормону відображають стан підвищеного тиску наповнення ЛШ, в той час як при ХСНзнФВ - ступінь міокардіальної дисфункції. При цьому тільки при ХСНзбФВ ЛШ спостерігалася чітка кореляція між показником E/e' і концентрацією МНУП в плазмі крові [125].

Дослідниками було продемонстровано наявність значущої кореляції між підвищеним плазмовим рівнем МНУП та прогнозом у 499 пацієнтів з ДД ЛШ, що дозволяє рекомендувати використання даного біомаркера для прогнозування наслідків при серцево-судинних захворюваннях [116]. Низкою науковців отримано свідчення на користь застосування NT-proМНУП для раннього виявлення ДД ЛШ у пацієнтів з ГХ [160, 104]. Результати останнього мета-аналізу доводять обґрунтованість застосування показників МНУП і NT-proМНУП для виявлення ДД ЛШ та ХСНзбФВ, але з переважним негативним, ніж позитивним прогностичним значенням (85% проти 60%) [171].

Нещодавно опубліковано результати ретроспективного обсерваційного дослідження 662 пацієнтів (середній вік  $61,5 \pm 13$  років) без ознак СН, яке стосувалося з'ясування взаємозв'язку між рівнем NT-proМНУП та ризиком розвитку гіпертрофії ЛШ. Встановлено, що у мешканців Китаю ризик розвитку ГЛШ прогресивно зростає зі збільшенням квартилів NT-proМНУП. Автори підсумовують, що вказаний біомаркер може бути ефективним незалежним прогностичним маркером ризику розвитку ГЛШ у пацієнтів без СН [121].

З бази даних PubMed до 30 травня 2020 року відібрано шість досліджень по застосуванню МНУП/NT-proМНУП у домашніх та амбулаторних умовах. У більшості з них продемонстровано сприятливі результати по попередженню серцево-судинних подій [186]. У той же час ряд науковців наголошує, що відсутність єдиної думки щодо діагностичних порогових показників МНУП при ХСН з ДД ЛШ призвело до неоднорідних критеріїв включення у великі клінічні випробування і могло вплинути на їх результати [93, 193, 140].

У Подільському регіоні України дослідження з визначення плазмових концентрацій МНУП в осіб з кардіологічними захворюваннями проводилися співробітниками ВНМУ ім. М.І. Пирогова [16, 55, 162, 26, 45, 53]. Авторами

проведено розрахунок граничних рівнів МНУП, які можуть бути використані при скринінгових дослідженнях з виявлення структурно-функціональних порушень міокарду у чоловіків з ізольованим перебігом ГХ і відборі для подальшого проведення УЗД дообстеження.

Незважаючи на наукові напрацювання останніх років, зберігається величезна потреба у продовженні досліджень, які дозволять уточнити діагностичні пороги натрійуретичних пептидів при різних клінічних ситуаціях та оцінювати їх прогностичне значення у пацієнтів з СН та ДД ЛШ [93, 193, 140].

### **1.3. Інформативність мозкового натрійуретичного пептиду, як маркера доклінічної хронічної серцевої недостатності у коморбідних хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.**

Хоча роль НУП у серцево-судинному гомеостазі було широко вивчено і добре обгрунтовано, проте багато чого залишається не визначеним щодо сигнальних шляхів при таких патологічних станах, як ХСН, ЦД 2 та стан порушеного функціонування натрійуретичних пептидів [200]. Особливу зацікавленість дослідників останніми роками викликає зв'язок між МНУП та станом енергетичного обміну при метаболічних захворюваннях.

Встановлено, що МНУП бере участь не тільки в регуляції кров'яного тиску та об'єму крові, а також і в контролі ліполізу в жирових клітинах людини. Зростає кількість доказів того, що серце, вивільняючи натрійуретичні пептиди, виступає важливим ендокринним органом у метаболічному гомеостазі навіть в похилому віці [77].

Результати лонгитудинального популяційного когортного дослідження людей 65 років і старших, без поширених серцево-судинних, або ниркових захворювань показали, що вищий NT-proМНУП асоціюється зі зниженим ризиком випадків ЦД навіть після корекції традиційних факторів ризику. Автори припускають, що метаболічний вплив натрійуретичних пептидів зберігається до кінця життя і навіть пропонують потенційну терапевтичну мету для профілактики ЦД 2 у літніх людей [87].



У більш пізніх роботах отримано підтвердження, що низький рівень натрійуретичного пептиду пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 [119]. Досі суперечливою є інформація щодо самостійного впливу ЦД 2 на концентрацію МНУП. Ряд авторів відзначають, що причини підвищення рівня МНУП у пацієнтів з ЦД навіть без супутньої СН і клінічно значущого зниження ниркової функції ще дотепер не цілком зрозумілі [37]. У зв'язку з цим триває обговорення питання, чи може плазмовий рівень МНУП відображати патогенетичні особливості енергетичного обміну при метаболічних захворюваннях, і не вщухає інтерес до вивчення сироваткових рівнів МНУП у хворих з метаболічним синдромом та ЦД 2.

Досліджено взаємозалежність між МНУП та ІР у 840 пацієнтів японської популяції з ЦД 2, хронічною ІХС, клапанним вадами серця, кардіоміопатією та ГХ [124]. Автори висловили цікаву гіпотезу, що підвищений рівень натрійуретичних пептидів протидіє як погіршенню гемодинаміки, так і розвитку метаболічних порушень при серцевій недостатності через ряд механізмів: прискорення ліполізу жирової тканини, зниження ІМТ та зменшення ІР. У хворих на ЦД 2 виявлено позитивну кореляцію циркулюючого МНУП з віком, рівнем креатиніну та ДД ЛШ та негативну - з чоловічою статтю, ІМТ та індексом НОМА-ІР, але не з рівнем HbA1c. На думку науковців, наявність тісного кореляційного зв'язку між циркулюючим МНУП та ІР служить підтвердженням можливого взаємообтяження між серцевою недостатністю та ЦД 2, хоча розрізнити причину та наслідок у кожному конкретному випадку важко [124].

Співставні результати отримано при оцінці зв'язку NT-proMНУП з ІР у чоловіків польської популяції з ГХ та метаболічним синдромом. Пацієнти без ІР мали вищий рівень NT-proMНУП, ніж пацієнти з ІР [135]. Слід зазначити, що у доступних вітчизняних та зарубіжних фахових літературних джерелах прослідковується ряд протиріч щодо інформативності МНУП як індикатора СН у хворих на ЦД 2 [37, 176]. При визначенні біомаркера в пацієнтів з гострою задишкою у відділенні невідкладної допомоги Wu AN et al. не виявили зміни його рівня в осіб з діабетом в анамнезі. Науковцями зроблено висновок, що,

незважаючи на вплив діабету на серцево-судинну систему, це не відображається на рівнях МНУП у випадках невідкладної діагностики СН [207].

В Аугсбурзькому змішаному когортному дослідженні хворих з ЦД 2 і ХСН продемонстровано, що МНУП є потужним предиктором несприятливого прогнозу. Відзначено більш високий плазмовий рівень NT-proMНУП за наявності ЦД в порівнянні з пацієнтами, що мали прояви ХСН без супутнього ЦД [144]. У пацієнтів з ЦД 2 та атеросклерозом вінцевих артерій при формуванні ХСН рівень NT-proMНУП визнається предиктором серцево-судинного ризику, не виявляючи будь-яких асоціацій з важкістю атеросклерозу і виразністю метаболічних порушень [159]. Дотепер однозначно встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2 та нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом МНУП та NT-proMНУП були потужними предикторами серцево-судинних наслідків таких, як СН, інфаркт міокарда, інсульт та смерть [203].

У низці робіт отримано докази, що МНУП може бути інформативним діагностичним і прогностичним маркером у пацієнтів з ЦД 2, систолічною дисфункцією ЛШ та німою ішемією міокарда [196]. Тоді як за відсутності систолічної дисфункції ЛШ, ознак ішемії міокарда та інших проявів ІХС літературні дані щодо інформативності МНУП як індикатора важкості СН при ЦД 2 суперечливі [86, 103].

Згідно з даними Shimabukuro M. et al. концентрація МНУП у плазмі може бути використана для відображення ДД ЛШ у популяції безсимптомних пацієнтів із ЦД 2 [185]. На користь наявної залежності плазмової концентрації МНУП від ступеня ДД ЛШ свідчать також результати дослідження Magnusson M. et al. Визначальну роль МНУП по відношенню до ДД ЛШ у хворих на ЦД 2 ними встановлено тільки в разі помірного або важкого її ступеня. При співставленні рівнів МНУП в осіб з м'якою ДД ЛШ і нормальним трансмітральним кровотоком істотної різниці не виявлено, тоді як у пацієнтів з помірним і важким ступенем ДД ЛШ вони були значно вищими [143].

Іншу інформацію щодо ролі МНУП у діагностиці доклінічної ДД ЛШ в амбулаторних хворих з ЦД 2 отримали Romano S. et al. Суттєвої різниці між

пацієнтами з нормальною функцією ЛШ і з ДД ЛШ за рівнем МНУП не виявлено, однак він був значно вищим в групі осіб із неконтрольованим ЦД 2 ( $\text{HbA1c} \geq 8$ ) [174]. Albertini JP et al., які обстежили 91 пацієнта з ЦД 2 підтвердили наявність значно вищого рівня плазмової концентрації МНУП у осіб з ДД ЛШ, особливо в разі неконтрольованої артеріальної гіпертензії [71].

Бондарь И.А. та співавт. у хворих на ЦД 2 за відсутності ІХС не виявили достовірних відмінностей у плазмових рівнях NT-proМНУП порівняно з контролем. Загальна тривалість захворювання на ЦД 2 і артеріальну гіпертензію, рівень  $\text{HbA1c}$ , показники ліпідного обміну, сечової кислоти, ІМТ не спричинили впливу на NT-proМНУП. Асоціацію між рівнем NT-proМНУП та деякими параметрами ЕхоКГ підтверджено, однак з показниками ДД ЛШ кореляції не виявлено [17].

Навпаки, Chong V.H. et al. повідомляють про наявність зв'язку між плазмовими рівнями NT-proМНУП та ДД ЛШ у пацієнтів з ЦД 2 [91]. В останні роки з'явилися повідомлення про дивну, на думку дослідників, особливість: у пацієнтів з СН без ЦД 2 з більш високим рівнем МНУП виявлено набагато більшу точність прогнозування серцево-судинних ускладнень, в тому числі і ХСН, ніж у випадках наявного ЦД 2 [77]. Нещодавно опубліковано інформацію, що, хоча більш високі рівні NT-proМНУП пов'язані з меншим ризиком ЦД, все ж серцевий гормон може бути інформативним для моніторингу ризику мікросудинних та макросудинних ускладнень, пов'язаних з ЦД [82].

Не викликає сумнівів, що стратифікація особистого серцево-судинного ризику заснована на визначенні біомаркерів у осіб з предіабетом та ЦД 2, заслуговує на подальшу оцінку. У цьому контексті дослідники припускають, що серйозне клінічне значення може мати вдосконалення прогностичних моделей, що вже включають МНУП шляхом додавання інших маркерів - фактору диференціації росту 15 (GDF-15) та високочутливих тропонінів (hs-TnT) [78]. Однак, у роботі Wong Y.K. et al., які обстежували осіб китайської популяції наведено свідчення того, що підвищені рівні МНУП та hs-TnI є незалежними предикторами прогнозування вторинних основних несприятливих серцево-

судинних подій у хворих на ІХС, незалежно від статусу діабету, але комбінація цих серцевих біомаркерів має найбільшу прогностична цінність, порівняно із звичайними факторами ризику, все ж серед хворих на ІХС без ЦД 2 [205].

Дискутабельним залишається питання інформативності МНУП при поєднаній патології ГХ, ЦД 2 та ХСН, що обумовлено складними взаємозв'язками між цими захворюваннями і може знижувати його значущість як індикатора важкості ХСН [20]. Дотепер не встановлено чітких межових рівнів сироваткового МНУП для різних фенотипів ХСН у коморбідних хворих [79].

Хоча на сучасному етапі основною причиною підвищення вироблення МНУП вважається об'ємне перевантаження порожнин серця [107], слід пам'ятати, що інтерпретація плазмової концентрації гормону передбачає врахування чинників, які здатні змінювати його рівень як у напрямі збільшення, так і зменшення. Результати досліджень переконують, що цілий ряд факторів ускладнюють клінічну інтерпретацію циркулюючого пептиду (раса, вік, стать, ІМТ, рівень глюкози в крові, тривалість анамнезу та ФК ХСН, наявність порушень серцевого ритму, початок прийому терапії та багато інших) [64, 76, 96, 118, 119]. Встановити внесок кожного з цих факторів у конкретного пацієнта досить складно.

Установлено, що нормальні значення натрійуретичних пептидів в сироватці крові мають певну варіабельність внаслідок вікової та статевої специфічності: їх концентрація підвищується з віком і є вищою у жінок [191, 130, 175]. Досліджено, що у корейській популяції прогностична значущість МНУП є більшою у чоловіків, ніж у жінок [130]. У цьому контексті важливим є врахування гендерних відмінностей при оцінці прогностичної значимості МНУП, що зумовлює необхідність розділяти обстежувані групи за статтю для ретельного аналізу.

Середня концентрація пептиду в популяції зростає з кожною декадою життя. Є думка, що це відображає статево та вікову різницю в масі міокарда і, можливо, зниження ренального кліренсу МНУП з віком. Крім того, з віком зростає жорсткість міокарда, що також призводить до підвищення синтезу НУП [194].

Dal K, та ін. оцінювали рівень МНУП у пацієнтів з погано контрольованим ЦД 2 до і після досягнення глікемічної регуляції і дійшли висновку, що поганий глікемічний контроль може супроводжуватися високим рівнем МНУП і призвести до гіпердіагностики застійної СН. Автори пропонують перевіряти рівень HbA1c і рівень глюкози в плазмі натщесерце у пацієнтів з високим рівнем МНУП [99].

У той же час у великій низці досліджень доведено, що ожиріння, навпаки, супроводжується зниженням концентрації гормону в сироватці крові. Показники циркулюючого МНУП зазвичай нижчі у пацієнтів з ожирінням, порівняно з особами, що мають нормальну вагу та аналогічний ступінь СН. Це стосується і СН з ДД ЛШ [158, 156, 59]. Зворотній зв'язок між циркулюючим серцевим МНУП і ожирінням, визначеним за індексом маси тіла (ІМТ) як у здорових людей, так і у пацієнтів з СН називають "натрійуретичною недостатністю" [96]. Науковці припускають, що рівень МНУП знижується при ожирінні через диференціальну експресію його кліренсного рецептора (NPRC), що призводить до посиленої деградації в жировій тканині [114]. Інші дослідники зазначають, що у пацієнтів з ожирінням знижується вироблення МНУП [184].

Для пояснення цієї зворотної залежності були запропоновані й інші механізми, що пов'язують зниження рівня гормону з інсулінорезистентністю. Незважаючи на знижений рівень МНУП при ожирінні, дослідники вважають його важливим інструментом діагностики різних фенотипів СН для скринінгу та прогностичних цілей, хоч і з нижчим діагностичним порогом. Однак існують обмежені докази щодо застосування МНУП у пацієнтів із важким ожирінням (ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) [170, 187].

У довготривалому дослідженні циркулюючих НУП у загальній німецькій популяції зафіксовано, що, окрім віку та статі, на рівні гормонів впливають показники, що відображають наслідки ремоделювання серця, а також інфаркт міокарда, ожиріння та ЦД 2 [140]. При цьому ЦД 2 та ожиріння діють на циркулюючий МНУП різноспрямовано. Плазмові рівні пептиду зростали з часом в меншій мірі в осіб, у яких ІМТ збільшувався.

Оскільки для ЦД 2 підвищення концентрації гормонів в плазмі крові є вторинним і відповідає більшому серцево-судинному стресу, за таких умов контрастні ефекти підвищеного ІМТ явно ускладнюють інтерпретацію та клінічне застосування біомаркерів. Це узгоджується з результатами інших досліджень, у яких пропонують застосовувати нижчі граничні значення біомаркера для діагностики СН у осіб з ожирінням. Відповідно до вказівок Асоціації Європейського кардіологічного товариства, для оптимізації діагностичної точності МНУП у пацієнтів із ожирінням розумним є зниження встановлених граничних концентрацій до 50% [151].

Експерти підкреслюють, що для інтерпретації індивідуальних концентрацій біомаркерів необхідно враховувати безліч детермінантних факторів, особливо у суб'єктів без поширеного або інцидентного серцевого захворювання [140]. На необхідності диференційованого підходу до оцінки плазмової концентрації МНУП вказують українські науковці, які досліджували його діагностичну цінність як індикатора тяжкості ХСН ішемічного генезу у пацієнтів з ЦД 2. [37]. Автори не отримали підтвердження гіпотези, що будь-які концентрації NT-proМНУП, які перевищують референтні значення (більше 125 фмоль/мл), за наявності клінічних ознак дисфункції ЛШ можуть розглядатися як облігатний діагностичний індикатор СН. З'ясовано, що у когорті хворих на ангіографічно підтверджену ІХС та ЦД 2 з ХСНзбФВ ЛШ II-III ФК за NYHA рівень гормону відображає тяжкість СН при перевищенні точки поділу 1272,45 фмоль/мл. Більш низькі концентрації NT-proМНУП можуть відображати інші причини, що потенційно модулюють високий серцево-судинний ризик, зокрема ЦД 2, прозапальну активацію, атеросклеротичне ураження вінцевих артерій, гіперліпідемію і сегментарну дисфункцію міокарда ЛШ [37].

Інтерпретуючи кліренс натрійуретичних пептидів, слід також враховувати його залежність від функціонального стану нирок, особливо у коморбідних хворих [189]. Василькова О.Н. із співавт. виявила лінійне зростання МНУП при збільшенні стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), що свідчить про поширеність підвищеного рівня гормону у пацієнтів з ЦД 2 і ХХН навіть без симптомів ХСН

[19]. Ці та інші дослідження знайшли своє відображення в сучасних рекомендаціях по використанню натрійуретичних пептидів в клінічній практиці, де вказується, що регулярний контроль функції нирок є необхідною умовою при визначенні й інтерпретації плазмових концентрацій МНУП [23].

Особливий інтерес викликає питання застосування серійних аналізів біомаркерів для управління СН, що може допомогти оцінити ефективність та скорегувати дози ліків, а також покращити виживаність пацієнтів як із СНзНФВ, так і з СНзбФВ ЛШ [112].

Публікації останнього часу підтверджують, що серед осіб з ЦД 2 визначення МНУП дозволяє виявляти тих, хто мають множинні мовчазні, але потенційно небезпечні серцеві аномалії (ішемію міокарда, ДД ЛШ, ГЛШ, гіпертрофію ЛП), і може бути корисним скринінговим тестом для зосередження уваги на цій підгрупі високого ризику з метою посилення потенційної терапії та зменшення кардіотоксичних ефектів ЦД 2 [91].

Оскільки цілий ряд причин, окрім дисфункції ЛШ, можуть спричинити широку варіабельність значень МНУП і ускладнити їх клінічну інтерпретацію, тому існує необхідність у продовженні досліджень у цьому напрямку. Через існуючі застереження щодо мінливості прогностичних значень МНУП та їх тлумачення у пацієнтів з абдомінальним ожирінням, метаболічним синдромом та ЦД 2 розробка стандартизованої стратегії діагностики і моніторингу саме у коморбідних пацієнтів з ризиком СН потребує подальшого вдосконалення [81].

В межах української популяції, зокрема серед мешканців Поділля, подібних досліджень у коморбідних з ГХ, ЦД та ХСН раніше не проводилося.

#### **1.4. Значущість алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці ХСН у коморбідних хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу**

Спадковість є одним з етіопатогенетичних чинників серцево-судинних захворювань, що не підлягають корекції, і реалізуються через цілий ряд

механізмів, що на сьогодні продовжують активно вивчатися у всьому світі. Незважаючи на швидкий розвиток наукових високотехнологічних засобів і постійне поглиблення знань щодо механізмів спадковості, актуальним для скринінгових та внутрішньопопуляційних досліджень залишається пошук простих у виконанні генетичних маркерів серцево-судинних захворювань.

Еволюційно закріплений поліморфізм одного і того ж гена може впливати на якісні і кількісні властивості кодованого білкового продукту і проявлятися у виразності його експресії. Аналіз асоціації гена з захворюванням і подальша оцінка індивідуального генетичного ризику на сьогодні є одним з найбільш актуальних прогресивних підходів розробки стратегії ранньої доклінічної діагностики, що визначає перспективи і можливості прогнозування та проведення превентивної терапії [2].

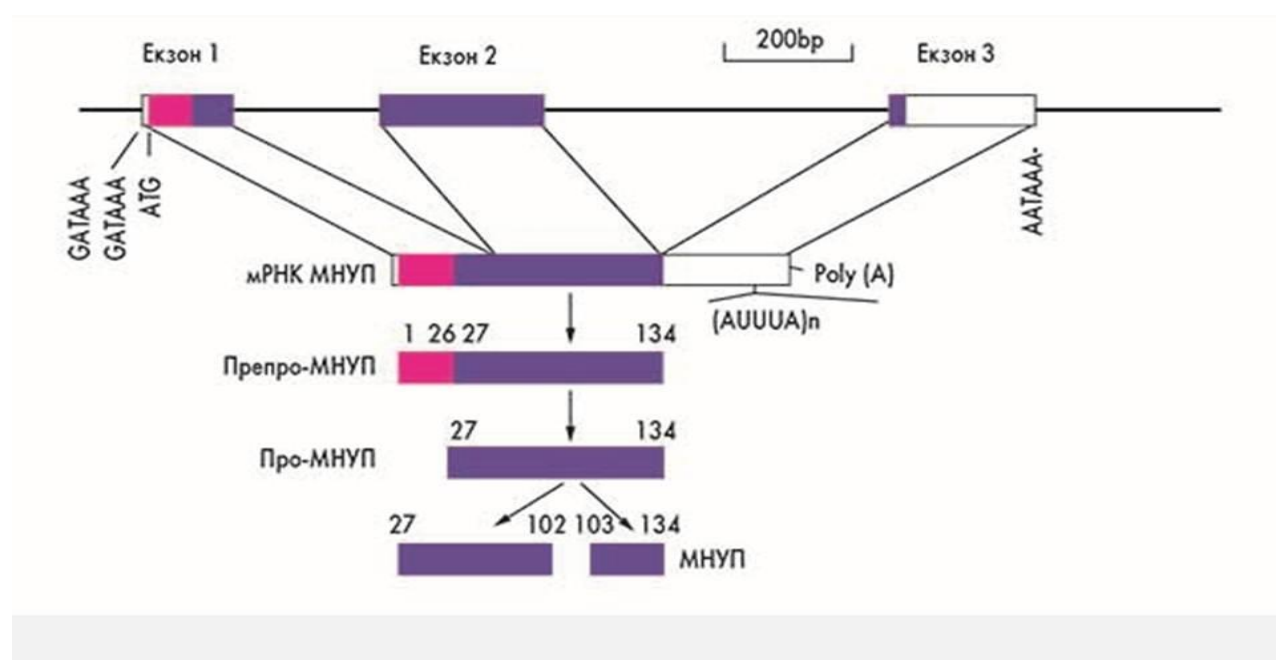
Особлива увага приділяється явищу алельного поліморфізму генів, які безпосередньо задіяні у детермінації роботи основних систем регуляції рівня АТ і є найвагомими серед предикторів таких мультифакторних захворювань, як ГХ і ЦД 2. Генетичний скринінг дає можливість швидко верифікувати навіть незначні зміни в геномі і визначати серед них однонуклеотидні поліморфізми, які можуть бути асоційовані з конкретним фенотипом, наприклад, ХСН чи іншої патології серцево-судинної системи [34]. Хоча внесок кожного окремого гена може бути несуттєвим і до того ж значною мірою залежати від дії чинників середовища та інших генів, проте в окремих дослідженнях вдається встановити зв'язок між їх алельними варіантами і особливостями перебігу захворювань. Проте однозначну роль поодиноких нуклеотидних поліморфізмів генів рецепторів, які беруть участь у здійсненні функцій РААС, ще належить з'ясувати.

Виходячи з розуміння патогенезу ХСН на сьогодні, серед групи так званих «генів-кандидатів», продукти яких можуть бути прямо або опосередковано залучені до її розвитку, на особливу увагу заслуговує ген МНУП. Протягом останніх чотирьох десятиліть різко зріс інтерес до натрійуретичних пептидів та їх рецепторів і з'явилася велика кількість інформації, яка включає молекулярну структуру, сигнальні механізми, змінену фенотипічну характеристику



трансгенних та орієнтованих на гени моделей тварин та генетичний аналіз людей [161].

Ген МНУП людини розташований на першій хромосомі і складається з трьох екзонів і двох інтронів. Характерною особливістю мРНК МНУП є наявність на 3' кінці нетрансльованої ділянки, яка складається з повторів AUUUAА (Рис.1). Ця особливість надає молекулі РНК нестабільності і через збільшення швидкості її обміну призводить до імпульсного характеру синтезу МНУП [155 ].



**Рисунок 1.** Структура гена й процесінг МНУП (адаптовано з Toshio Nishikimi, 2011).

Найбільш фізіологічно значущим поліморфізмом гена МНУП вважається заміна тиміну на цитозин у 381 положенні (Т-381С), відомий ще як SNPrs 198389. Зв'язок цього поліморфізму з розвитком серцево-судинних захворювань продовжує досліджуватися [155, 89]. Так як секреція МНУП реалізується тільки через безпосереднє підвищення транскрипційного потенціалу відповідної мРНК, актуальним залишається питання можливого впливу поліморфного локусу Т-381С гена МНУП на рівень гормону в плазмі крові, а також на ризик розвитку й особливості перебігу ХСН [137, 108].

Оскільки весь ансамбль генів може варіювати залежно від їх дрейфу, гендерних особливостей, національної приналежності і популяційних розбіжностей, важливим є врахування цих факторів як можливої індивідуальної основи розвитку ХСН. У ряді робіт по вивченню плазмової концентрації МНУП та її асоціації з носійством певних генотипів кодуючого гена в осіб, які проживають на різних територіях отримано не однозначні взаємозв'язки.

Асоціацію генетичних варіацій в системі натрійуретичних пептидів з серцево-судинними наслідками у 1810 хворих на ІХС досліджувати Ellis K.L. et al. з Нової Зеландії [108]. Виявлено, що мінорний алель С одонуклеотидного поліморфізму rs 198389 гена МНУП пов'язаний із вищим рівнем циркулюючого пептиду, артеріальною гіпертензією, зниженими ЕхоКГ показниками (Е/Е) [108]. У дослідженні Y. Takeishi et al. Встановлено, що серед 2970 дорослих жителів Японії, як у чоловіків, так і у жінок із ХСН, носіїв алелі 381С гена МНУП, плазмовий рівень гормону був вищим, тоді як генотип Т381Т асоціювався з найнижчим рівнем пептиду в плазмі крові [192].

Аналогічні дані отримано у мешканців Північної Америки, хворих на ГХ, у яких успадкування генотипу гена МНУП із наявністю алелі 381С було пов'язано з високим рівнем гормону. Автори вказують, що уточнені точки генотипу можуть бути корисні при постановці діагнозу асимптомної дисфункції ЛШ або при компенсованій хронічній дисфункції ЛШ, коли деякі пацієнти потрапляють в діагностичну сіру зону [98].

Однак у великому проспективному популяційному дослідженні EPIC-Norfolk study (США) у змішаної когорти осіб не було виявлено достовірного зв'язку між генотипами rs198389 та ризиком виникнення СН незалежно від наявності артеріальної гіпертензії, ожиріння та ІХС. Автори припускають, що фізіологічна активація системи натрійуретичних пептидів в умовах посиленої механічної деформації серця може перекрити невеликі генетично обумовлені відмінності в рівнях МНУП. Крім того, не виключається, що незначний генетичний вплив на окремі підтипи синдрому СН, пов'язаний з поліморфізмом відповідного гена, може не відобразитися на ризику її розвитку в цілому. Однак,

слід зазначити, що обмеженням цього дослідження була відсутність доступу до даних доплерівської ехокардіографії. [166].

На противагу цьому в російській популяції у практично здорових осіб, гомозигот С-381С гена МНУП визначено достовірно вищий рівень NT-proМНУП, ніж у гомозигот Т-381Т. Водночас алель Т і генотип ТТ асоціювалися з високим ризиком розвитку, важкістю і несприятливим перебігом ХСН у пацієнтів з ІХС, а алель С і генотип СС проявили себе як протективні фактори [12].

У південно-китайській популяції також встановлено, що поліморфізм rs198389 гена МНУП може бути адитивним додатковим фактором, що впливає на прогресування дисфункції ЛШ у хворих на ІХС з дисліпідемією [208]. В свою чергу, іранські науковці вказують, що поліморфізм Т-381С в гені МНУП впливає на плазмовий рівень гормону: генотип СС та алель С асоціюються з вищими рівнями МНУП у кардіологічних пацієнтів. Статистично достовірної різниці в розподілі генотипізації та частоти алелей між групами пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (гострий коронарний синдром та ін.) і здоровою контрольною групою ними виявлено не було [72].

Інформацію співставну з вищезазначеною отримано Cannone V. et al. в STOP-HF Trial (JACC, 06, 2021). Серед суб'єктів з ризиком СН (початкові стадії А і В) алель С генетичного варіанту МНУП rs198389 пов'язаний з більш високим плазмовим рівнем пептиду та сприятливим клінічним фенотипом, що характеризується меншим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, систолічної дисфункції міокарда та основних несприятливих серцево-судинних подій. Результати підтверджують концепцію, що хронічний вплив дещо вищих рівнів МНУП у крові може мати захисний серцево-судинний ефект у суб'єктів із ризиком розвитку СН [89]. Автори акцентують увагу на важливості подальших досліджень та актуальності генетичного тестування у суб'єктів з підозрою на розвиток СН, оскільки рання оцінка ризику і своєчасна відповідна терапія дозволять зменшити прогресування СН та виникнення серйозних несприятливих серцево-судинних подій.

Існують поодинокі роботи з вивчення поліморфізму гена МНУП у хворих із серцево-судинними захворюваннями в українській популяції. Пашковою Ю.П. із співавт. встановлено, що у чоловіків, мешканців Поділля з ГХ II-III та ХСН II А стадії за Стажеско-Василенко, плазмова концентрація МНУП вірогідно нижча у гомозигот Т-381Т гена МНУП, ніж у носіїв алелі С, що асоціюється з вищими рівнями САТ і ДАТ, а також з більш вираженим ремоделюванням ЛШ, зниженням ФВ ЛШ [26]. Науковці припускають, що носійство генотипу Т381Т є одним із патогенетичних чинників розвитку ХСН у чоловіків української популяції. Варто зазначити, що пацієнти з ЦД 2 у дослідження не залучались.

Оскільки МНУП на сьогодні розглядається як гормон із плейотропними серцево-судинними та метаболічними властивостями, не спадає інтерес до можливого зв'язку між наслідуванням генетичних варіантів гена МНУП і серцево-метаболічним ризиком [200]. Відзначено, що у суб'єктів із більш високим рівнем мозгового пептиду у плазмі крові кардіометаболічний ризик нижчий. Зважаючи на це зусилля дослідників спрямовані на вивчення генетичних особливостей, що можуть опосередковувати його захисні властивості, в тому числі при метаболічному синдромі та ЦД 2.

У зарубіжній літературі зустрічаються роботи по вивченню поліморфізму гена МНУП у хворих на ЦД 2 європейських популяцій. А. Meirhaeghe et al. у французькій популяції проаналізовано зв'язок між рівнями плазмової концентрації МНУП і поліморфізмом Т-381С зазначеного гена та ризиком розвитку ЦД 2. У обстежуваних з СС генотипом визначалися нижчі концентрації цукру в плазмі крові, що асоціювалося з низьким ризиком ЦД 2. Крім того, у носіїв алелі С визначалися більш високі плазмові рівні МНУП у порівнянні з носіями алелі Т. На думку авторів, ці дані у сукупності свідчать, що відносно висока експресія МНУП може захистити від ЦД 2 [147]. Результати іншого мета-аналізу надають додаткових свідчень помірному внеску поліморфізму гена МНУП Т-381С у захист від ЦД 2 та ілюструють труднощі однозначних доказів цих асоціацій навіть при великих розмірах вибірки суб'єктів європейського походження [92].

В алжирській популяції також досліджували передбачувані асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом гена МНУП rs198389 ризиком ЦД 2 та кількісними метаболічними ознаками (популяційне дослідження ISOR). Не було встановлено асоціації ЦД 2 із зазначеним поліморфізмом, але алель С асоціювалася з нижчими рівнями інсуліну в плазмі крові натще та нижчим індексом інсулінорезистентності у осіб, які не страждають ЦД 2. Автори зробили висновок, що однонуклеотидний поліморфізм гена МНУП rs198389 може модулювати рівень інсуліну натще в алжирській популяції [148].

Не менш цікавими є результати перспективного когортного дослідження осіб європейської популяції, де також проаналізовано зв'язок між рівнями циркулюючого NT-proMНУП з урахуванням поліморфізму T-381C відповідного гена та ризиком розвитку ЦД 2. Автори поєднали результати з існуючими даними мета-аналізу 11 досліджень з контрольними випадками і підтвердили висновки про потенційну причинно-наслідкову роль системи МНУП в етіології ЦД 2 [167].

Наведені дані свідчать, що МНУП є серцевим гормоном з широким діапазоном потужних біологічних ефектів, а питання впливу поліморфізму кодуєчого гена на розвиток міокардіальної дисфункції за різних клінічних ситуацій залишаються дискусійними до цього часу.

Не викликає сумнівів, що встановлення популяційних та статевих особливостей успадкування та експресії МНУП у мешканців Поділля буде корисним для оптимізації ранньої діагностики ХСНЗб ФВ ЛШ, зокрема при коморбідному перебігу ГХ та ЦД 2, що допоможе запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень, зменшити інвалідизацію та смертність.

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Дисертаційна робота виконувалася на клінічних базах кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Для розв'язання поставлених завдань сформовано вибірку із 211 чоловіків віком від 40 до 68 років (середній вік  $54,87 \pm 0,89$  роки), які не були родичами і в третьому поколінні проживали у Подільському регіоні України на відстані більше ніж 5 км один від одного. Вказані особи лікувалися стаціонарно або спостерігались амбулаторно у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері радіаційного захисту населення (ВОСКДРЗН) МОЗ України та у Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону (м. Вінниця).

Дослідники дотримувалися біоетичних норм відповідно до основних положень ВООЗ, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), діючих законів України, що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова. (протокол № 8 від 05.10. 2017 та протокол № 4 від 13.05. 2021) і локальною етичною комісією при ВОСКДРЗН. Всі процедури, пов'язані із дослідженням, проводилися після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні та обробку персональних даних.

Пацієнтам провели комплексне клініко-анамнестичне, антропометричне та лабораторно-інструментальне обстеження, на основі якого встановили діагноз ГХ та ХСН згідно з рекомендаціями Європейської та Української асоціації кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та ХСН [202, 168, 22]. При визначенні функціонального класу ХСН враховували критерії Нью-

Йоркської асоціації серця (New York Heart Association Functional Classification - NYHA). I ФК-пацієнти із захворюванням серця, у яких виконання звичайних фізичних навантажень не викликає задишки, втоми або серцебиття; II ФК - пацієнти із захворюванням серця і помірним обмеженням фізичної активності, задишку, втому, серцебиття відзначають при виконанні звичайних фізичних навантажень.

Діагноз ЦД 2 верифікували відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (IDF, 2015) [122] та згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2» [43].

Обов'язкові критерії включення до основних груп зіставлення:

- верифікована ГХ II стадії 1-3 ступенів;
- верифікований ЦД 2;
- чоловіча стать;
- проживання в третьому поколінні у Подільському регіоні

Критерії виключення:

- симптоматичний характер артеріальної гіпертензії;
- верифікована ІХС, розвиток якої передував виникненню ГХ;
- клінічно значущі порушення ритму і провідності;
- перенесений ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу;
- кардіоміопатії;
- важка ХСН (III-IV ФК за NYHA, ФВ ЛШ < 40 %);
- ЦД типу 1 типу;
- наявність важких метаболічних порушень на тлі ЦД 2
- застосування інсулінотерапії;
- швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв за формулою СКД-ЕРІ;
- хронічна хвороба нирок недіабетичного походження;
- печінкова недостатність;

- хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма;
- природжені та набуті вади серця;
- активні інфекційні та онкологічні захворювання;
- хвороби системи крові;
- ендокринні захворювання, крім ЦД 2.

Для виключення супутнього діагнозу ІХС оцінювали ймовірність захворювання з урахуванням скарг, анамнезу, детального вивчення амбулаторних карток, даних ЕКГ та УЗД серця в спокої відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2013) [110]. Осіб з претестовою ймовірністю ІХС більше 85% до дослідження не залучали. У випадках, коли претестова ймовірністю ІХС була в межах 15-85% обов'язково проводили навантажувальний тест на велоергометрі «VKK – 12» (Україна), що дозволило вилючити осіб з ішемічними ознаками на ЕКГ та клінічно-значущими порушеннями серцевого ритму і провідності. Згідно тесту оцінки імовірності ІХС за клінічними ознаками до участі у дослідженні залучено лише пацієнтів із сумарною кількістю балів менше 2.

Відібраних для участі у дослідженні розподілили на 3 групи, подібні за віком. До групи контролю увійшло 79 умовно здорових чоловіків, у яких за результатами об'єктивного та комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження, а також ретельного вивчення амбулаторних карток, не виявили відповідних скарг і патологічних змін з боку органів кровообігу та ендокринної системи. До першої основної групи порівняння включили 62 хворих на ГХ II (ізолюваний перебіг) з ХСН 0-I ФК за NYHA; до другої основної групи - 70 хворих на ГХ II в поєднанні з ЦД 2 середнього ступеня важкості, із них у 58 (82,9 %) осіб діагностовано ХСН на рівні I, а у 12 (17,1 %) - на рівні - II ФК за NYHA.

Групу контролю та першу основну групу порівняння відібрано та досліджено у співпраці з групою співвиконавців планової НДР кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Використання генетичних і нейрогуморальних чинників для прогнозування



перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань» (№ державної реєстрації 0111U010415). Протоколи сформовано на основі матеріалів, що зберігаються в банку даних кафедри та в архіві ВОСКДРЗН МОЗ України. Результати, отримані при дослідженні цих груп є спільними із співавторами наукових статей [47, 7, 75] і частково були використані в дисертаційній роботі Пашкової Ю.П. [45].

### **2.1.1. Група контролю (особи без ознак серцево-судинної та ендокринної патології)**

До контрольної групи включено 79 чоловіків, які на момент огляду та анамнестично не виказували скарг. Проведене обстеження із використанням стандартних клінічних, інструментальних і лабораторних методів не виявило патологічних відхилень з боку органів кровообігу або ендокринної системи. Вік осіб контрольної групи коливався від 38 до 65 років (середній вік  $49,01 \pm 0,73$ ). Відповідно до анамнезу життя, 46 (58,2 %) з них вели малорухливий спосіб життя; 14 (17,7 %) – палили; 15 (18,9 %) чоловіків мали обтяжену спадковість по ГХ, а 2 (2,5 %) - по ЦД 2 по лінії одного з батьків. У 51 (64,55 %) чоловіків визначено нормальну масу тіла, а у 28 (35,44 %) вона була надмірною. В середньому ІМТ в групі становив  $24,72 \pm 0,24$  кг/м<sup>2</sup>.

Середній офісний систолічний АТ (САТ) становив  $121,51 \pm 1,23$  мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) –  $76,16 \pm 0,84$  мм рт. ст. Всі чоловіки мали нормотензивний рівень АТ, але у 21 (26,6 %) із них зареєстровано оптимальний, у 34 (43,03 %) - нормальний, а у 24 (30,38 %) - високий нормальний АТ. Аналіз ЕКГ показав, що середня частота ритму відповідала  $69,28 \pm 0,83$  за 1 хвилину: нормокардію зафіксовано у 70 (88,6 %) чоловіків, синусову тахікардію - у 9 (11,39 %) осіб. За результатами УЗД серця в осіб групи контролю усі досліджувані показники відповідали загальноновизнаним нормам.

Розподіл частот генотипів гена МНУП серед чоловіків контрольної групи відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, що дозволяє виключити мутаційний процес, дрейф генів. У представників контрольної групи найчастіше зустрічався

генотип Т381С гена МНУП - 49,37 % (n=39), тоді як генотип Т-381Т був у 31,65 % (n=25), а генотип С-381С - у 18,90 % (n=15) осіб ( $p_{cc-тг} > 0,05$ ;  $p_{тс-cc} \leq 0,05$ ;  $p_{тс-тг} > 0,05$ ). Через незначну кількість осіб – гомозигот С381С для більшої точності порівняльного аналізу було об'єднано гомозигот С381С та гетерозигот Т381С гена МНУП в одну групу – носіїв алелі 381С, частка яких склала 68,35 % (n=54) відповідно.

З урахуванням даних сімейного анамнезу, до осіб з обтяженою спадковістю відносили чоловіків, у яких хоча б в одного із родичів першого ступеня спорідненості документально підтверджено ГХ. Частка таких осіб у контрольній групі склала 17,7 % (n=14). Серед гомозигот Т-381Т обтяжена спадковість по ГХ прослідкована у 16,0 % (n=4), а серед носіїв алелі 381С – у 18,5 % (n=10) осіб. Різниця не досягала рівня статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

Не виявлено вірогідної різниці у частоті успадкування певних генотипів гена МНУП серед чоловіків з нормальною та надлишковою масою тіла ( $p > 0,05$ ). Середній плазмовий рівень МНУП у контрольній групі становив  $21,74 \pm 0,59$  пг/мл, при цьому у чоловіків з оптимальним АТ він був у межах  $22,48 \pm 1,4$  пг/мл (n=21), а у осіб з нормальним та високим нормальним АТ -  $21,45 \pm 0,91$  пг/мл (n=34) і  $21,32 \pm 1,02$  пг/мл (n=24) відповідно,  $p > 0,05$ .

Плазмовий рівень пептиду в групі контролю у носіїв різних варіантів генотипу кодуючого гена достовірно відрізнявся:  $15,95 \pm 0,59$  пг/мл - у носіїв генотипу Т381Т, проти  $24,42 \pm 0,38$  пг/мл - у носіїв алелі 381С ( $p < 0,05$ ). Значимої різниці у рівнях циркулюючого МНУП в осіб, які мали надмірну масу тіла ( $22,26 \pm 0,82$ ) (n=28) і за її відсутності ( $23,76 \pm 0,84$ ) (n=51) виявлено не було ( $p > 0,05$ ), що співпадає з результатами інших науковців, які досліджували подібні когорти мешканців Поділля [15, 58].

Оскільки тісний взаємозв'язок між рівнем АТ, дисліпідемією та інсулінорезистентністю здійснюється через посередництво РААС, що не виключає причетності до реалізації цих механізмів генетичної компоненти, у всіх осіб контрольної групи визначено показники вуглеводного і ліпідного спектру крові залежно від носійства поліморфних варіантів гена МНУП.

Встановлено, що вміст глюкози натще (ГКН) був у межах  $4,98 \pm 0,74$  ммоль/л., рівень ЗХС -  $4,68 \pm 0,13$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ -  $2,38 \pm 0,06$  ммоль/л, ХС ЛПВЩ -  $1,6 \pm 0,06$  ммоль/л, ТГ -  $1,55 \pm 0,14$  ммоль/л, що відповідає віковій нормі. Показник ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ становив  $0,97 \pm 0,03$  ум.од. Значимої різниці у підгрупах гомозигот Т381Т та носіїв алелі 381С гена МНУП між показниками вуглеводного та ліпідного обміну не виявлено (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Показники вуглеводного і ліпідного обміну плазми крові осіб контрольної групи при різних генотипах гена МНУП, (ммоль/л)**

Генотипи гена МНУП	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ГКН, ммоль/л
Гомозиготи Т381Т (n=25)	$4,64 \pm 0,12$ <b>(1)</b>	$1,52 \pm 0,07$ <b>(3)</b>	$0,56 \pm 0,01$ <b>(5)</b>	$2,29 \pm 0,20$ <b>(7)</b>	$1,69 \pm 0,06$ <b>(9)</b>	$5,08 \pm 0,75$ <b>(11)</b>
Носії алелі 381С (n=54)	$4,72 \pm 0,07$ <b>(2)</b>	$1,59 \pm 0,03$ <b>(4)</b>	$0,64 \pm 0,04$ <b>(6)</b>	$2,44 \pm 0,09$ <b>(8)</b>	$1,59 \pm 0,02$ <b>(10)</b>	$4,89 \pm 0,66$ <b>(12)</b>
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	$p_{6-5} > 0,05$	$p_{8-7} > 0,05$	$p_{10-9} > 0,05$	$p_{11-12} > 0,05$

Співставлення показників системної гемодинаміки у носіїв поліморфних варіантів гена МНУП показало, що АТ серед гомозигот Т381Т у 28 % осіб був оптимальним, у 40 % - нормальним, у 32 % - високим нормальним, а у носіїв алелі 381С відповідно - у 25,9 %, 40,7 % і 40,7 % осіб ( $p > 0,05$ ). Параметри, що відображають структуру міокарда та внутрішньосерцеву гемодинаміку в осіб контрольної групи дослідження не відхилялися від загальноновизнаних норм і значимо не відрізнялися у носіїв різних генотипів гена МНУП ( $p > 0,05$ ).

### 2.1.2. Хворі на гіпертонічну хворобу (ізолюваний перебіг)

До першої основної групи порівняння залучили 62 чоловіки, хворих на ГХ II стадії з ознаками ХСН не вище I ФК за NYHA. Вік залучених коливався від 41 до 68 років (середній вік  $52,19 \pm 0,66$  років). Серед скарг найчастіше згадували головний біль у 44 (70,9 %), шум в голові – у 32 (51,6 %), запаморочення – у 21 (33,9 %), мерехтіння мушок перед очима у 22 (35,5 %) осіб. 14 (22,6 %) чоловіків з ГХ II стадії і ФК I за NYHA висловлювали скарги на задишку і втомлюваність при надмірному фізичному навантаженні.

З анамнезу життя з'ясовано: 50 (80,6 %) особи вели малорухливий спосіб життя; 22 (35,5 %) активно палили; 52 (83,9 %) дотримувалися звичайної дієти без обмеження солі; 50 осіб (80,6 %) мали обтяжену спадковість по ГХ, а 4 (6,5%) – по ЦД 2 по лінії одного з батьків. Середня тривалість ГХ у цій групі хворих склала  $9,02 \pm 0,78$  років. 26 (41,9 %) чоловіків мали нормальну масу тіла, у 23 (37,1 %) вона була надмірною, а в 13 (20,9 %) зафіксовано наявність ожиріння. ІМТ в групі становив  $26,16 \pm 0,39$  кг/м<sup>2</sup>.

При фізикальному обстеженні виявлено розлитий серцевий поштовх у 40 (64,5 %) хворих, зміщення лівої межі серця дозовні - у 46 (74,2 %). При аускультатії серця у 49 (79,0 %) пацієнтів вислуховували послаблення I тону на верхівці, у 54 (87,1 %) - акцент II тону над аортою. Середній офісний САТ становив  $162,32 \pm 1,19$  мм рт. ст, ДАТ -  $97,23 \pm 1,03$  рт. ст. Перший ступінь артеріальної гіпертензії визначено у 20 (32,3 %) пацієнтів, другий - у 23 (37,1 %), третій - у 19 (30,6 %). За даними ЕКГ середня частота ритму становила  $75,47 \pm 1,57$  за 1 хвилину: нормокардія визначена у 38 (61,3 %) чоловіків, синусова тахікардія – у 19 (30,6 %), а синусова брадикардія – у 5 (8,1 %).

Ознаки ГЛШ за ЕКГ критеріями Соколова-Лайона виявлено у 48 (77,4 %) хворих. Згідно з даними ехокардіографії (ЕхоКГ) ознаки ГЛШ були наявні у всіх представників групи порівняння. Всі особи мали ФВ > 50%. Ангіопатія сітківки гіпертонічного генезу була діагностована у 55 (88,7 %) хворих. Детальну інформацію про біохімічні параметри та особливості гемодинаміки у суб'єктів цієї групи представлено в Розділі 3.

### 2.1.3. Хворі з коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу

Другу основну групу сформовано з 70 чоловіків у яких ГХ II поєднувалася з ЦД 2 середнього ступеня важкості. Вік хворих коливався від 43 до 69 років (середній вік  $56,87 \pm 0,89$ ). 48 осіб мали супутній діагноз ІХС, дифузний кардіосклероз, який встановлено через 1-4 роки після основного діагнозу ГХ. ХСН на рівні I ФК за NYHA діагностовано у 58 (82,86 %) осіб цієї групи, а на рівні II ФК - у 12 (17,1%) при збереженій фракції викиду у всіх хворих.

Серед скарг зафіксовано головний біль у 62 (88,6 %), шум в голові у 46 (65,7 %), швидку втомлюваність у 55 (78,6 %), пітливість у 42 (60 %), сухість у роті у 13 (18,6 %), полідипсію та поліурію у 9 (12,8 %), біль у м'язах у 7 (10 %) На погіршення зору скаржилися близько 48 % обстежених. У половини пацієнтів було виявлено поєднання двох і більше вищевказаних симптомів. 12 (17,1%) чоловіків з ГХ II і ФК II за NYHA вказували на задишку при помірному фізичному навантаженні, серцебиття і пастозність гомілок в другій половині дня, що зникала на ранок.

З анамнезу життя з'ясовано, що 54 (77,1 %) особи вели малорухливий спосіб життя, 30 (42,9 %) - палили, 42 (60,0 %) – харчувалися звичайно, без обмеження солі. У 56 (80%) осіб зафіксовано обтяжену спадковість по ГХ, а у 32 (45,7 %) - по ЦД 2. Середня тривалість перебігу ГХ складала  $7,84 \pm 1,64$  року, а ЦД 2 -  $5,67 \pm 2,03$  року відповідно. Лише в 1-ї особи (1,4 %) в групі була нормальну маса тіла, тоді як у 26 (37,1 %) вона була надмірною, а в 43 (61,4 %) осіб виявлено ожиріння. ІМТ у групі становив  $31,37 \pm 0,47 \text{ кг/м}^2$ . У всіх обстежених був абдомінальний (вісцеральний) тип розподілу жирової тканини.

Діабетичну нефропатію III ступеня (за класифікацією Mogensen) та ХХН I стадії виявлено у 39 (55,7 %) хворих, діабетичний гепатоз - у 50 (71,4 %), діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок 2 ступеня - у 52 (74,3 %), діабетичну дистальну сенсорну полінейропатію нижніх кінцівок явної стадії – у 49 (70 %), ретинопатію сітківки змішаного генезу - у 6 (8,6 %) осіб.

Середній офісний САТ перебував у межах  $170,16 \pm 1,52$  мм рт. ст., ДАТ -  $102,56 \pm 0,69$  мм рт. ст. відповідно. За ступенем артеріальної гіпертензії хворі розподілялися наступним чином: перший ступінь зафіксовано у 2 (2,8 %), другий - у 48 (68,6 %), третій - у 20 (28,6 %) осіб. В ході аналізу ЕКГ у чоловіків основної групи виявлено, що середня ЧСС становила  $78,47 \pm 0,93$  за 1 хвилину: нормокардія була у 52 (74,3 %), синусова тахікардія - у 12 (17,1 %), брадикардія - у 6 (8,6 %) осіб. Ознаки гіпертрофії ЛШ за ЕКГ критеріями Соколова-Лайона зафіксовано у 64 (91,4 %) хворих, а при проведенні ЕхоКГ обстеження - у 70 (100,0 %) чоловіків. У всіх представників цієї групи ФВ становила  $> 50$  %.

Середній рівень глюкози ГКН становив  $6,5 \pm 0,4$  ммоль/л, постпрандіальної глюкози (ППГ) -  $8,1 \pm 0,9$  ммоль/л., а HbA1c -  $7,62 \pm 0,12$  %. Перебіг ЦД 2 у 61 особи (87,1 %) був контрольованим (HbA1c  $\leq 8$  %).

Всі хворі на ГХ II отримували відповідну антигіпертензивну терапію в індивідуально підібраних дозах згідно зі стандартами надання медичної допомоги Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) [202]. Лікувальна тактика для хворих на ГХ включала в себе призначення дієтотерапії, спрямованої на корекцію маси тіла, нормалізацію рівня глюкози в крові та HbA1c, зниження рівнів ХС ЛПНЩ та ТГ. На час включення в дослідження хворі з ЦД 2 отримували пероральну цукрознижувальну терапію, основним препаратом був метформін у дозах, індивідуально обраних для підтримання оптимальної концентрації HbA1c.

## **2.2. Методи дослідження і статистичного аналізу.**

### **2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження**

Відібраним для участі у дослідженні особам проведено загальноклінічний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи: визначення глікемії натще і через 2 години після їжі, рівня HbA1c, ліпідного профілю крові: ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, загального білірубіну, печінкових ферментів (аланін-амінотрансферази, аспартат-аміно-трансферази), лужної фосфатази, сечової кислоти.

Відбір крові із кубітальної вени кількістю 8 мл здійснювався в момент госпіталізації або амбулаторного візиту одночасно із забором крові для проведення лабораторних обстежень, що передбачені клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на АГ та ЦД 2 з метою мінімізації травматичного впливу на пацієнтів. Останній прийом їжі проводився за 12 годин до забору крові. Сироватку отримували шляхом центрифугування цільної крові при 1500 g упродовж 20 хвилин при 18-22°C.

Глюкозу в крові досліджували ферментативним глюкозо-оксидазним методом за допомогою біохімічного аналізатора-фотометра «Specific Basic Kone» (Фінляндія) та набору «Філісіт» (Україна). Метод ґрунтується на здатності глюкози окислюватися в присутності глюкозо-оксидази. Перекис водню, що утворюється під дією пероксидази, окислює субстрат з утворенням зафарбованого продукту, що визначається фотометрично. Рівень HbA1c встановлювали імунотурбідиметричним методом в лабораторії Synevo.

При визначенні ліпідного профілю крові застосували ферментативні методики: з холестерол-оксидазою для ЗХС; з ліпопротеїд-ліпазою для ТГ; з осадженням хлористим марганцем для ХС ЛПВЩ. Рівень ХС ЛПНЩ визначали згідно з формулою W. T. Friedewald :  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,29$ ; рівень ХС ЛПДНЩ =  $\text{ТГ}/2,29$ . 2,29 – коефіцієнт, уведений у формулу для адекватного відображення результатів розрахунку в ммоль/л.

Ступінь інсулінорезистентності (ІР) оцінювали за показником ліпідного співвідношення =  $\text{ТГ}/\text{ХС ЛПВЩ}$ , який рекомендовано до застосовування як одну з можливих моделей аналізу дисліпідемії саме у хворих на ГХ із коморбідним ЦД 2 [68].

Для оцінки функції нирок враховували наявність добової протеїнурії, рівень креатиніну в сироватці крові, за формулою СКД-ЕРІ підраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) [138]. Нормальною вважали  $\text{ШКФ}_{\text{СКД-ЕРІ}} > 60 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ .

### 2.2.2. Методика визначення концентрації МНУП

У лабораторних умовах МНУП досить стабільний. Активність гормону не порушується протягом доби при кімнатній температурі, при  $-20^{\circ}\text{C}$  - один місяць, а за цих умов при додаванні інгібітора нейро-ендопептидази апротиніну - до 280 днів та більше [150, 94].

Кількісну оцінку циркулюючого в плазмі крові МНУП (пг/мл) на основі методу твердофазного ІФА здійснили в лабораторних умовах лікувально-діагностичного центру ПМП «Центр-В» (м. Вінниця) за допомогою комерційної тест-системи «EIA for BNP-32 (human)» Peninsula laboratories Inc. (USA). 3 мл цільної крові, набраної натще о 8-й годині із кубітальної вени пацієнтів, поміщали в охолоджені поліпропіленові пробірки з ЕДТА (1мг/1мл крові) та апротиніном (500 Код/1 мл крові), які центрифугували протягом 15 хв (1600 об./хв). при температурі  $0^{\circ}\text{C}$ . Відібрану плазму переносили у пробірку типу Eppendorf і зберігали при температурі  $-32^{\circ}\text{C}$  не довше 6 міс до етапу проведення імуноферментного аналізу.

У лунки планшетів вносили по 25 мкл первинних антитіл до МНУП та інкубували 1 годину при температурі  $+18-25^{\circ}\text{C}$  для їх зв'язування зі стінками лунок. Додавали по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями МНУП) та проби плазми крові і проводили повторне інкубування протягом 2 годин для зв'язування з первинними антитілами, після чого вносили по 25 мкл розчину біотинільованого натрійуретичного пептиду. Після інкубації зразків незв'язаний МНУП видаляли промиванням планшети.

У відмиті від надлишку незв'язаних реагентів лунки вносили 100 мкл ензиму (стрептавідин-пероксидазу) та знову проводили інкубацію протягом 1 години при температурі  $+18-25^{\circ}\text{C}$  для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Далі лунки знову відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину, який реагує зі зв'язаним на твердій фазі ензимом з утворенням забарвленої речовини. Інкубували протягом 30 хв. при температурі  $+18-25^{\circ}\text{C}$ . Реакція зупинялася після додавання 100 мкл стоп-розчину.



Фотометрування проводили за допомогою спектрофотометра СФ-26 при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 620 нм).

### 2.2.3. Метод визначення генотипу гена МНУП (rs 198389)

Геномну ДНК гена МНУП для визначення алелей поліморфної ділянки (Т-381С) виділяли фенол-хлороформним методом із використанням комплексу НПФ «ЛиТех», (Росія) у співпраці з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава.

Використовували зразки цільної крові (4 мл), відібраної із кубітальної вени натще в охолоджені поліпропіленові пробірки з ЕДТА (1мг/1мл крові), які до початку проведення аналізу зберігали не довше 6 місяців при температурі - 20°C. Поліморфні ділянки гена МНУП 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 дезокси-нуклеотид-трифосфатів (dNTP);
- 2,5 од. Таq ДНК-полімерази;
- 20-50 нг геномної ДНК.

У пробірки нашаровували мінеральне масло (25 мкл). Ампліфікацію здійснювали ампліфікатором “Терцик” (ООО “ДНК-Технология”, Росія). Ідентифікацію алелей проводили рестрикційним аналізом ампліконів за допомогою 2U ендонуклеази рестрикції MspI (СибЭнзим, Росія) при 37°C. Отримано рестрикційні фрагменти: алель -381Т розміром 48 та 139 пар нуклеотидів; алель -381С мала фрагменти розміром 48, 68 і 71 пар нуклеотидів.

Продукти розщеплення поліморфних ділянок гена МНУП виявляли методом горизонтального електрофорезу в 4 % агарозному гелі в однократному

TBE (50 мМ трис- $\text{H}_3\text{BO}_3$  та 2 мМ ЕДТА, рН 8.0) протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. Як маркер молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/Alu I. Фарбували гелі етидіумом бромідом із наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

#### **2.2.4. Клініко-інструментальні методи дослідження**

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання антропометричних параметрів: зросту та маси тіла, за якими обчислювався індекс маси тіла (ІМТ),  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Інтерпретацію ІМТ здійснювали відповідно до критеріїв ВООЗ (2017). ІМТ  $>25 \text{ кг}/\text{м}^2$  свідчив про надмірну масу тіла, а  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$  – про наявність ожиріння.

Вимірювання офісного АТ проводили тонометром Microlife BP AG1-20 у відповідності до рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2013). Усі вимірювання виконували не раніше ніж через 30 хвилин після фізичних навантажень двічі з інтервалом в 1-2 хв. Додаткові заміри проводили в тому випадку, якщо результати попередніх відрізнялися більше, ніж на 10 мм рт. ст. Офісним значенням АТ вважали середнє значення показників.

Паралельно з записом ЕКГ для оцінки морфофункціонального стану міокарда, внутрішньосерцевої гемодинаміки, показників систолічної та діастолічної функцій лівого шлуночка (ЛШ) виконали ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ) на апараті «РАДМИР ULTIMARA» (м. Харків, Україна) за стандартною методикою з опцією тканинної доплерографії трансторакальним методом у положенні лежачи на лівому боці в М- і В-режимах, відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE, 2016).

Показники, що вивчалися: кінцево-систолічний розмір (КСР, см) і кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР, см); товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см); товщина задньої стінки ЛШ у кінці діастолі (ТЗЛШ, см); передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП, см); фракція передньо-заднього укорочення (S, %); кінцево-систолічний об'єм (КСО, мл); кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл); індекси – іКДО, іКСО  $\text{мл}/\text{м}^2$ .

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) вираховували за формулою:  $(1,04 [(КДР + ТМШП + ТЗСЛШ)^3 - КДР^3] - 13,6)$ .

При визначенні гіпертрофії ЛШ та її ступеня для запобігання похибок, пов'язаних із антропометричними параметрами використовували показник ММЛШ, індексований до зросту пацієнта ( $г/м^{2,7}$ ) згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2016), а також з рекомендаціями Європейської кардіологічної асоціації з діагностики та лікування АГ (2018) [33, 202]. Для чоловіків критерієм гіпертрофії ЛШ вважали значення показника  $>50$ , до 63 – помірного ступеня,  $\geq 64$  – значного.

Для визначення типу геометричного ремоделювання серця вираховували відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ за формулою:  $ВТС = (ТЗСЛШ + ТМШП) / КДР$ . Нормальним значенням ВТС ЛШ вважали  $<0,42$ . На підставі параметрів ВТС ЛШ та ІММЛШ встановлювали тип геометрії ЛШ:

- концентрична ГЛШ – збільшені показники іММЛШ ( $>50 г/м^{2,7}$  для чоловіків); ВТС понад 0,42
- ексцентрична ГЛШ – нормальні показники ВТС та збільшені іММЛШ
- концентричне ремоделювання ЛШ – нормальні показники іММЛШ та збільшені ВТС понад 0,42

Стан систолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за показником ФВ ЛШ, який розраховували за біплановим методом Симпсона. Нормальною вважали систолічну функцію ЛШ при  $ФВ > 50 \%$ .

Аналізуючи трансмітральний потік, визначали максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ та їх співвідношення (Е/А), час сповільнення раннього потоку (DT) і час ізвольомічної релаксації ЛШ (IVRT), співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (Е/е'). Значення  $Е/е' < 8$  вважали нормальним,  $Е/е' > 13$  – патологічним. Всі виміри робили тричі, отримані результати усереднювали.

Стан діастолічної функції міокарда ЛШ оцінювали за результатами імпульсної доплер-ехокардіографії відповідно до оновлених міжнародних (2016) та вітчизняних рекомендацій з функціональної діагностики [152, 33], що передбачають мультипараметричний підхід. Згідно з вказаними документами критеріями діастолічної дисфункції (ДД) при збереженій ФВ ЛШ була наявність 3 - 4 ознак з наведених нижче: 1)  $E/e' > 14$ ; 2) перегородкова швидкість  $e' < 7$  см/с або латеральна швидкість  $e' < 10$  см/с; 3) швидкість трикуспідальної регургітації  $> 2,8$  м/с; 4) індекс ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>. У разі присутності тільки двох із перерахованих ознак діастолічна функція оцінювалася як не визначена, а у випадках фіксації тільки однієї – як нормальна. Уточнення ступеня ДД ЛШ проводилося за допомогою алгоритму, представленого у вказаних рекомендаціях [33].

### 2.2.5 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6.1 (ліцензійний № BXXR901E245722FA). Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет Microsoft Excel.

Розраховували первинні статистичні показники, виявили відмінності між групами за статистичними ознаками, здійснили аналіз чотиріпільних таблиць, покроковий множинний регресійний аналіз, дискримінантний аналіз.

При правильному розподілі оцінку розбіжностей показників між вибірками проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, а при неправильному розподілі – за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. Для дослідження парних зв'язків між кількісними показниками стану пацієнтів досліджуваних груп обчислювалися значення рангових коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). За наявності порядкових і/або номінальних показників для оцінювання значущості і сили парної залежності застосовувалися також кореляції Кендала ( $\tau$ ).

Для номінальних змінних (шкали найменувань) взаємозв'язок розраховували за таблицями спряженості за допомогою критерію  $\chi^2$  - Пірсона та

точного критерію Фішера. Для перевірки нульової гіпотези використовували  $\chi^2$  для вибірок, де  $n > 5$ ; для вибірок, де  $n < 5$  -  $\chi^2$  з поправкою Йейтса. При перевірці гіпотез критичним рівнем статистичної значущості вважали  $p < 0,05$ .

Множинний покроковий регресійний аналіз проводили з використанням прямого покрокового методу та визначенням відносного ризику (ВР) спектру предикторів розвитку ХСН з 95% СІ довірчим інтервалом (ВР = 1 - відсутність асоціації, RR > 1 – підвищений ризик патології, RR < 1 – негативна асоціація).

Розподіл частот поліморфних алелей перевіряли на відповідність закону Харді-Вайнберга (HWE:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ). Відношення шансів (ВШ) розраховували за допомогою онлайн-калькулятора «Випадок-контроль» (<http://medstatistic.ru/>). ВШ = 1 розглядали як відсутність асоціації, ВШ > 1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патології), ВШ < 1 – як негативну асоціацію (знижений ризик патології).

Для визначення межового рівня циркулюючого МНУП у плазмі крові використовували формулу, запропоновану М.Ю. Антамоновим та співавт. [4, 46 ].

$$X = [(M1 + 2 \cdot m1) + (M2 - 2 \cdot m2)] / 2,$$

де X – межовий рівень МНУП;

M1 – середнє значення плазмової концентрації МНУП у групі з відсутністю ознаки (умовно здорових);

m1 – похибка M1;

M2 - середнє значення плазмової концентрації МНУП у групі з наявністю ознаки (умовно хворих);

m2 – похибка M2.

При розрахунку межового рівня показника та у ході проведення дискримінантного аналізу встановлювали чутливість, специфічність, безпомилковість, хибнонегативну та хибнопозитивну відповіді згідно з методиками запропонованими Юнкеровим В. И. та Григорьевим С. Г. [69].

$$\text{Чутливість} = (100 a) / (a + b) (\%),$$

де a – кількість умовно хворих осіб із наявністю ознаки;

b - кількість умовно хворих осіб із відсутністю ознаки.

Специфічність =  $(100 d) / (c + d)$  (%),

де  $c$  - кількість умовно здорових осіб із наявністю ознаки;

$d$  - кількість умовно здорових осіб із відсутністю ознаки.

Безпомилковість =  $100 (a + d) / (a + b + c + d)$ , (%).

Хибнонегативна відповідь =  $(100 b) / (a + b)$ , (%).

Хибнопозитивна відповідь =  $(100 c) / (c + d)$ , (%).

## РОЗДІЛ 3

### СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ГЕНА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ, ПЛАЗМОВІ РІВНІ ГОРМОНУ І ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ЧОЛОВІКІВ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ, З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗА НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

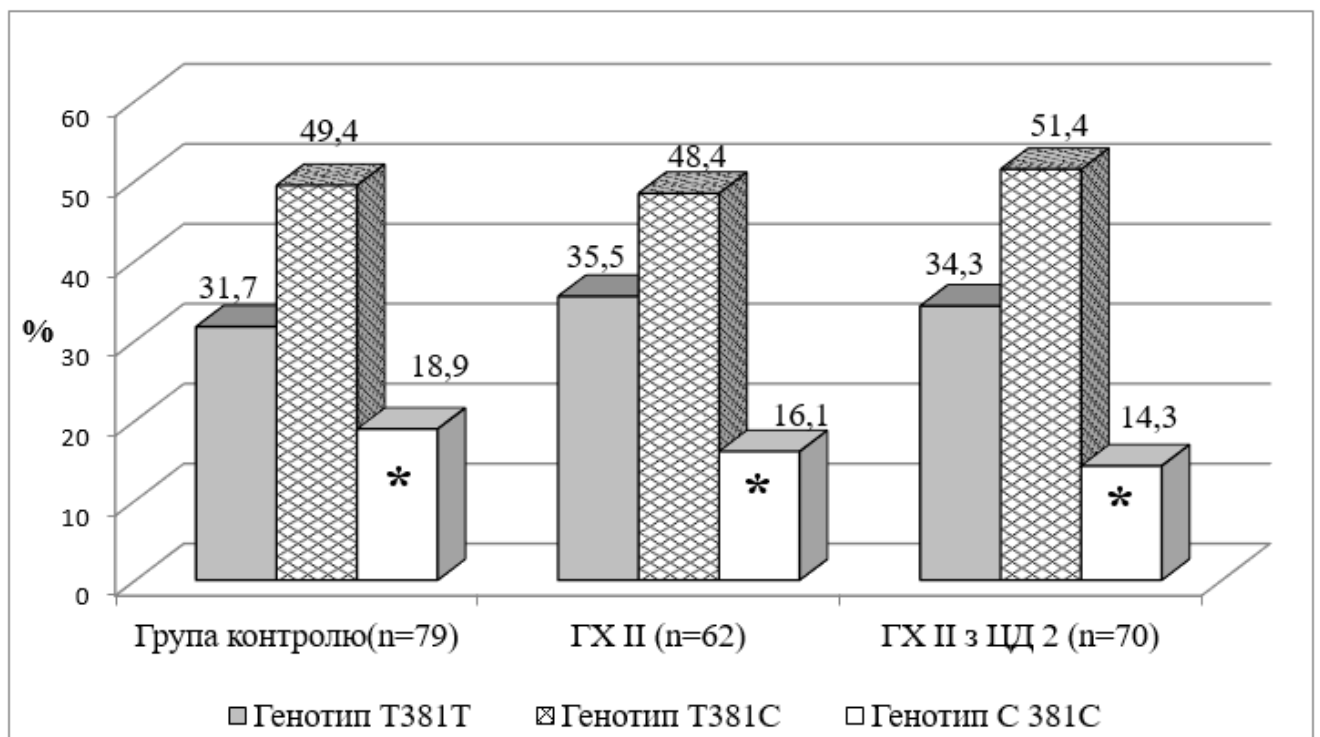
За умов коморбідності серцево-судинних та метаболічних захворювань їх клініко-інструментальні прояви утруднюють діагностику ранніх стадій ХСН. У таких випадках особливої вагомості набуває залучення до переліку обстежень валідних біомаркерів біомеханічного стресу, як то МНУП. Сучасні наукові дослідження підтверджують роль МНУП не тільки в регуляції АТ і об'єму крові, модуляції тиску в легеневій артерії, місцевих ефектах, що протидіють гіпертрофії та фіброзу міокарда, а також і в контролі ліполізу в жирових клітинах, відповідно і в енергетичному метаболізмі [136].

Зважаючи на вказане, вивчення діагностичної інформативності цього біомаркера при асоціації ГХ та ЦД 2 набуває особливої значущості. Важливою детермінантою рівня циркулюючого МНУП є генотип, який контролює його утворення й експресію і від якого може залежати коливання рівня плазмової концентрації гормону. Науковий інтерес становить з'ясування популяційних особливостей структурної організації кодуючого гена (локус T-381C) та наявність асоціацій з нею плазмової концентрації МНУП і інших біохімічних параметрів у чоловіків, мешканців Поділля, за коморбідного перебігу ГХ та з ЦД 2 в порівнянні з хворими за ізольованого перебігу ГХ.

#### **3.1. Розподіл носійства поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу**

У ході дослідження встановлено, що в обох групах хворих на ГХ II, як і в

групі контролю, розподіл генотипів по досліджуваному поліморфному маркеру T-381C гена МНУП відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Аналіз частоти розподілу носійства варіантів генотипів показав (рис. 3.1), що генотип T381C домінував у хворих на ГХ обох груп, співставно з групою контролю: у 51,4 % (n=36) суб'єктів в другій основній групі, у 48,4 % (n=30) - в першій та у 49,4 % (n=39) - в контрольній. Носії генотипу C381C у групах зіставлення склали меншу частку: 14,3 % (n=10), 16,1 % (n=10) та 18,9 % (n=15) відповідно,  $p \leq 0,05$ . Достовірних відмінностей у розподілі частот генотипів у досліджуваних групах чоловіків, мешканців Поділля, за критерієм  $\chi^2$  виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Все ж варто зазначити, що в групі коморбідних хворих на ГХ II та ЦД 2 частка носіїв генотипу C381C була найменшою (14,3 %) у порівнянні з іншими групами.

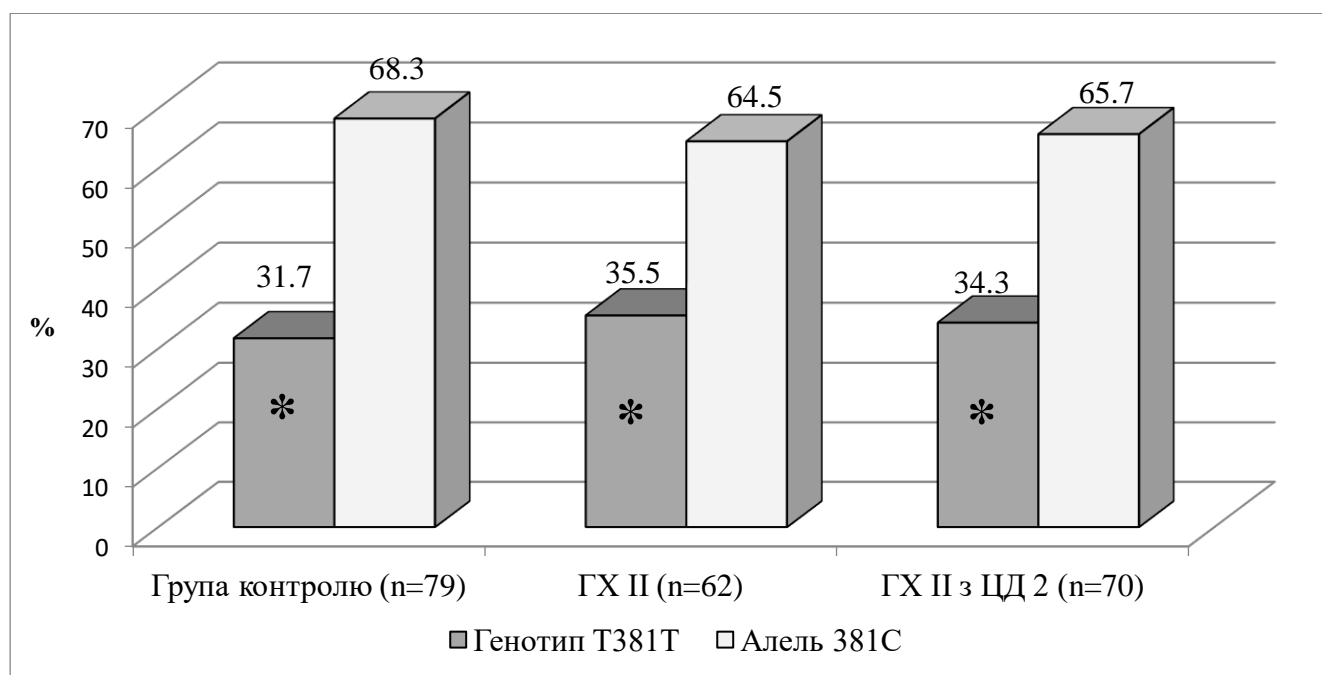


**Рисунок 3.1 Частота розподілу генотипів гена МНУП у групах зіставлення серед чоловіків, мешканців Поділля, (%).**

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



Враховуючи, що в усіх групах зіставлення кількість гомозигот С381С виявилася незначною, що може вплинути на точність результатів статистичного аналізу, вирішено об'єднати осіб з генотипами Т381С та С381С в одну групу – носіїв алелі 381С гена МНУП (рис. 3.2).



**Рисунок 3.2 Частота розподілу генотипів гена МНУП у групах зіставлення серед чоловіків, мешканців Поділля, (%).**

Примітка: \* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) при порівнянні з часткою носіїв алелі 381С в межах однієї групи.

Таким чином, в усіх групах порівняння носіїв алелі 381С виявлено достовірно більше (68,3 % - в контрольній, 64,5 % - в першій основній групі, 65,7 % - в 2-й), ніж гомозигот Т381Т гена МНУП (31,7 %; 35,5 % та 34,3 %, відповідно,  $p \leq 0,05$ ). Можна констатувати, що у чоловіків, мешканців Поділля, зберігаються особливості носійства генотипів гена МНУП у хворих на ГХ II як за наявності, так і за відсутності ЦД 2 ( $p > 0,05$ ).

Згідно з даними анамнезу, в першій основній групі обтяжена спадковість по ГХ виявлена у 50 осіб (80,6 %), а в другій - у 56 (80 %). В обох групах з-поміж чоловіків з обтяженою спадковістю більшість становили гомозиготи Т381Т гена

МНУП: 90,9 % (n=20) та 95,8 % (n=23) відповідно,  $p \leq 0,05$ . Тобто у переважній більшості гомозигот Т381Т хоча б у одного з батьків була діагностована ГХ. Результати розподілу носійства генотипів гена МНУП у групах зіставлення з урахуванням спадковості по ГХ представлено в табл 3.1.

Таблиця 3.1

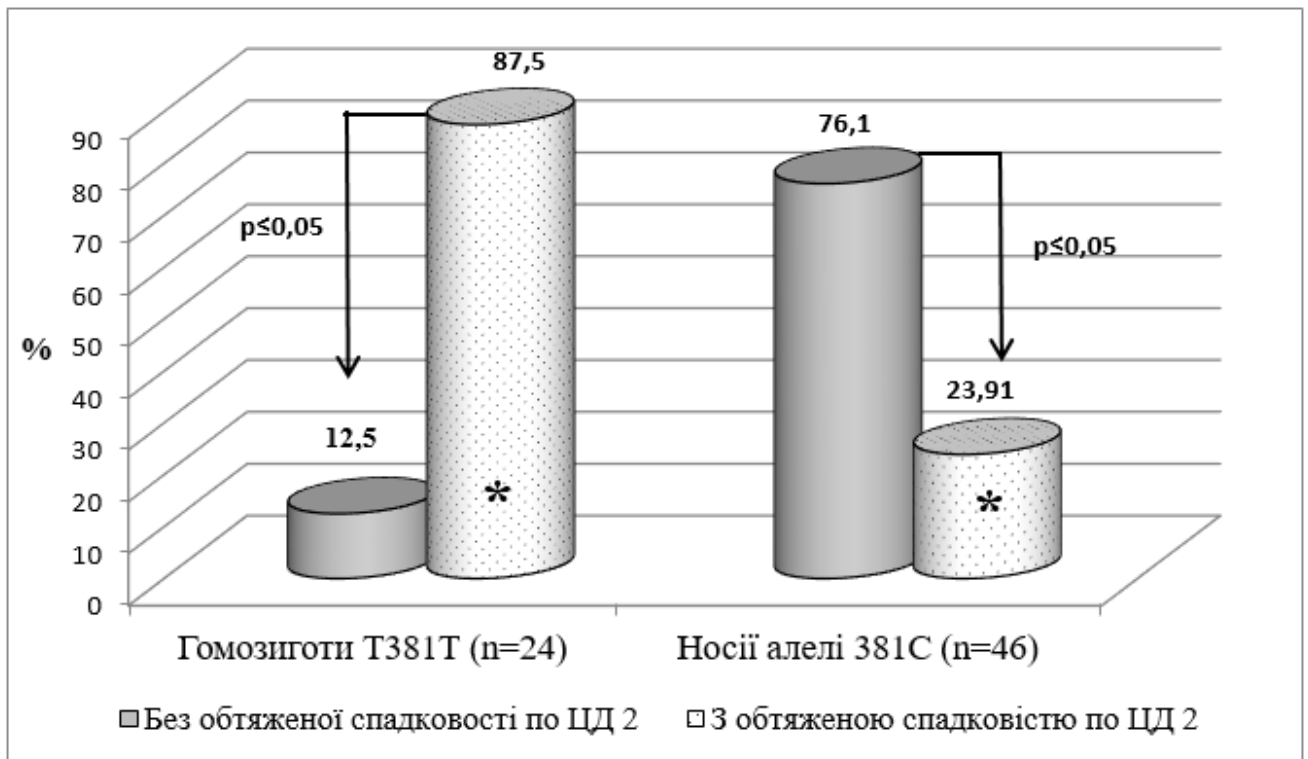
**Частота розподілу носійства генотипів гена МНУП у групах зіставлення з урахуванням спадковості по ГХ, (%).**

Спадковість	Група контролю (n=79)		Пацієнти з ГХ II стадії (n=62)		Пацієнти з ГХ та ЦД2 (n=70)		$p \leq 0,05$ $*p \leq 0,01$
	Гомозиготи Т381Т (n=25)	Носії алелі 381С (n=54)	Гомозиготи Т381Т (n=22)	Носії алелі 381С (n=40)	Гомозиготи Т381Т (n=24)	Носії алелі 381С (n=46)	
Обтяжена	16,0 % (n=4) <b>(1)</b>	18,5 % (n=10) <b>(3)</b>	90,9 % (n=20) <b>(5)</b>	75,0 % (n=30) <b>(7)</b>	95,8 % (n=23) <b>(9)</b>	71,7 % (n=33) <b>(11)</b>	$*p_{5-1}$ ; $*p_{7-2}$ ; $p_{7-5}$ ; $*p_{9-1}$ ; $*p_{11-2}$ ; $p_{11-9}$
Необтяжена	84,0 % (n=21) <b>(2)</b>	81,5 % (n=44) <b>(4)</b>	9,1 % (n=2) <b>(6)</b>	25 % (n=10) <b>(8)</b>	4,2 % (n=1) <b>(10)</b>	28,3 % (n=13) <b>(12)</b>	$p_{6-2}$ ; $p_{10-2}$ ; $*p_{8-4}$ ; $*p_{12-4}$
$*p \leq 0,01$	$*p_{2-1}$	$*p_{4-3}$	$*p_{6-5}$	$*p_{8-7}$	$*p_{10-9}$	$*p_{12-11}$	

Наведені результати групи коморбідних хворих на ГХ II та ЦД 2 дозволяють підтвердити припущення, отримане у популяційному дослідженні чоловіків з ізольованим перебігом ГХ [45], що успадковане носійство алелі 381Т гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля, збільшує ймовірність розвитку ГЛШ та ГХ.

Згідно з даними анамнезу, в групі чоловіків з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 у 32 (45,7 %) осіб прослідковано обтяжену спадковість по ЦД 2. Такі хворі переважали серед гомозигот Т381Т - 87,5 % (n=21) ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.3), що може

свідчити на користь можливої несприятливої ролі носійства такого варіанту генотипу в плані загрози розвитку ЦД 2, однак для переконливості необхідно проведення додаткових досліджень.



**Рисунок 3.3 Розподіл хворих з урахуванням спадковості по ЦД 2 серед носіїв поліморфних варіантів гена МНУП при коморбідності ГХ та ЦД 2, (%).**

Примітка: \* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) при порівнянні з часткою осіб без обтяженої спадковості у носіїв відповідного генотипу/алелі гена МНУП

Ще одним вагомим фактором кардіоваскулярного ризику, крім спадковості, є ожиріння. Наступним кроком дослідження стало з'ясування особливостей розподілу генотипів гена МНУП у групах зіставлення залежно від величини ІМТ.

У популяції чоловіків, мешканців Поділля, як зазначено в розділі 2, з-поміж осіб 1-ї основної групи за показником ІМТ у 19 (30,7 %) вага була надмірною, а у 13 (20,9 %) діагностовано наявність ожиріння. У другій основній клінічній групі особи розподілялися відповідно: у 26 (37,1 %) вага була надмірною, а у 43 (61,4 %) – зафіксовано наявність ожиріння. За ізольованого перебігу ГХ II чоловіки з різними

величинами ІМТ при носійстві різних варіантів генотипу гена МНУП траплялися з відносно однаковою частотою ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблиця. 3.2

**Частота розподілу генотипів гена МНУП у групах зіставлення з урахуванням наявності ожиріння, (%)**

	Пацієнти з ГХ II (n=62)		Пацієнти з ГХ II та ЦД2 (n=70)		p≤0,01
	Гомозиготи Т381Т (n=22)	Носії алелі 381С (n=40)	Гомозиготи Т381Т (n=24)	Носії алелі 381С (n=46)	
Особи без ожиріння (ІМТ<30 кг/м <sup>2</sup> )	77,3 % (n=17) (1)	80,0 % (n=32) (3)	54,2 % (n=13) (5)	30,4 % (n=14) (7)	p <sub>7-3</sub>
Особи з ожирінням (ІМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	22,7 % (n=5) (2)	20,0 % (n=8) (4)	45,8 % (n=11) (6)	69,6 % (n=32) (8)	p <sub>8-4</sub>
p	p≤0,05	p≤0,01	-	p≤0,01	

Однак за коморбідного перебігу ГХ з ЦД 2 серед носіїв алелі 381С осіб з ожирінням було більше: 69,6 % проти 20,0 % при ізольованому перебігу ГХ ( $p < 0,01$ ). Отримані розбіжності можуть бути пов'язані з відносно незначною кількістю осіб з ожирінням у першій основній групі.

Узагальнюючи отримані результати, можна зазначити, що у досліджуваній когорті чоловіків за коморбідного перебігу ГХ II та ЦД 2 домінує генотип Т381С гена МНУП, як і за ізольованого перебігу ГХ ( $p \leq 0,05$ ). В обох основних групах осіб з обтяженою спадковістю по ГХ та ЦД 2 переважають гомозиготи Т381Т, що може свідчити на користь більшої ймовірності виникнення ГЛШ, ГХ та метаболічних зрушень у носіїв алелі 381Т гена МНУП. Можна припустити, що за умов коморбідності ГХ та ЦД 2 пацієнти мають особливості не тільки гіпертензивного фенотипу, але й успадкування певного генотипу гена МНУП.

### 3.2. Плазмові рівні МНУП у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду

На підставі отриманих результатів встановлено, що рівні циркулюючого МНУП достовірно відрізняються у чоловіків усіх груп зіставлення з найвищим значенням показника у хворих на ГХ з коморбідним ЦД 2 -  $102,18 \pm 4,18$  пг/мл, тоді як за ізольованого перебігу ГХ II він становив -  $77,40 \pm 2,85$  пг/мл. ( $p < 0,00001$ ), а в осіб контрольної групи -  $21,74 \pm 0,59$  пг/мл (табл. 3.3).

**Таблиця 3.3**

#### Плазмові концентрації МНУП у чоловіків із груп зіставлення, (пг/мл)

Група	Рівень МНУП
Група контролю (n=79)	$21,74 \pm 0,59$ (1)
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	$77,40 \pm 2,85$ (2)
Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	$102,18 \pm 4,18$ (3)
p	$p_{2-1} < 0,00001$ ; $p_{3-1} < 0,00001$ ; $p_{3-2} < 0,00001$

Отримані дані з вищими плазмовими концентраціями пептиду у осіб з ЦД 2 підтверджуються результатами інших науковців, які проводили подібні дослідження і висловлювали думку, що за наявності ЦД 2 його загальноприйнятий межовий рівень  $\geq 35$  пг/мл як біомаркера ХСН може не забезпечувати достатню діагностичну точність за таких клінічних умов [37, 30, 20]. Виявлені групові розбіжності по вмісту циркулюючого МНУП спонукали до розрахунку його скоригованого межового рівня, на відміну від загальноприйнятого для покращення тестових характеристик, як біомаркера ХСНЗБФВ ЛШ у чоловіків з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2. З цією метою застосували формулу М.Ю. Антамонова з співавт. [4, 163].

При визначенні порогового рівня МНУП та в ході проведення дискримінантного аналізу встановлено чутливість, специфічність, безпомилковість, хибнонегативну та хибнопозитивну відповіді відповідно до запропонованих методик [69]. Результати розрахунків наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

### Діагностична цінність порогового рівня МНУП у коморбідних хворих з ЦД 2

Група	МНУП >58,37 пг/мл	МНУП <58,37 пг/мл	Чутли- вість, %	Специ- фічність, %	$\chi^2$	p
Пацієнти із ЦД 2 (n=70)	67	3	95,7	100,0	133.6	p≤0,01
Група контролю (n= 79)	0	79				

Таким чином, рівень циркулюючого МНУП <58,37 пг/мл дозволяє виключити розвиток ХСНзбФВ ЛШ у чоловіків із ГХ II в поєднанні з ЦД 2 (чутливість – 95,7 %, специфічність – 100,0 %, безпомилковість – 97,9 %, хибнонегативна відповідь – 4,3 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0 %).

На наступному етапі дослідження, аналізуючи продукцію МНУП залежно від поліморфізму кодуючого гена, з'ясували, що в усіх групах порівняння у носіїв алелі 381С рівень циркулюючого пептиду був вищий, ніж у гомозигот Т-381Т (табл 3.5).

Таблиця 3.5

### Плазмові рівні МНУП у чоловіків із групах зіставлення при носійстві різних генотипів гена МНУП, $M \pm m$ (пг/мл)

Група	Гомозиготи Т381Т	Носії алелі 381С	p
Група контролю (n=79)	15,95±0,59 (n=25) (1)	24,42±0,38 (n=54) (2)	p <sub>2-1</sub> >0,05

## Продовження таблиці 3.5

Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	48,16±0,61 (n=22) (3)	93,49±0,84 (n=40) (4)	$p_{4-3} < 0,00001$
Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	96,63±6,44 (n=24) (5)	105,08±5,41 (n=46) (6)	$p_{6-5} \leq 0,1$
p	$p_{3-1} < 0,000001$ $p_{5-1} < 0,000001$ $p_{5-3} < 0,000001$	$p_{4-2} < 0,000001$ $p_{6-2} < 0,000001$ $p_{6-4} < 0,01$	

У контрольній групі різниця між показниками у носіїв різних генотипів не досягала рівня статистичної значущості, тоді як за ізольованого перебігу ГХ II вона була достовірною ( $p < 0,00001$ ), а в групі коморбідних хворих на ГХ та ЦД 2 зберігалася на рівні статистичної тенденції ( $p \leq 0,1$ ). Все ж отримані дані стали підставою для розрахунку персоніфікованих межових плазмових рівнів пептиду для носіїв поліморфних варіантів гена МНУП, які можуть покращити його діагностичну інформативність як біомаркера ХСНзбФВ за умов коморбідності ГХ та ЦД 2.

При поєднаному перебігу ГХ II та ЦД 2 у чоловіків, гомозигот Т381Т, виключити ХСНзбФВ ЛШ дозволяє пороговий плазмовий рівень МНУП  $< 50,54$  пг/мл (чутливість – 87,5 %, специфічність – 100,0 %, безпомилковість – 93,9 %, хибнонегативна відповідь – 12,5 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0 %), тоді як у носіїв алелі С він становить  $< 59,82$  пг/мл (чутливість – 91,3 %, специфічність – 100,0 %, безпомилковість – 94,3 %, хибнонегативна відповідь – 8,7 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0 %).

Урахування генетично детермінованих особливостей коморбідних хворих з ГХ та ЦД2 та застосування персоніфікованих межових плазмових рівнів досліджуваного біомаркера для носіїв поліморфних генотипів кодуючого гена допоможе уникнути помилок і сприятиме удосконаленню діагностику ХСН на стадії зворотних змін у чоловіків, мешканців Поділля.

З огляду на регуляторну роль МНУП проведено порівняння його плазмових концентрацій у групах зіставлення залежно від ступеня артеріальної гіпертензії результати якого представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Плазмові рівні МНУП у хворих основних клінічних груп при різних ступенях артеріальної гіпертензії, (пг/мл)**

Групи	1 ступінь АГ	2 ступінь АГ	3 ступінь АГ	p
Пацієнти з ГХ II (n=62)	78,34 ± 4,33 (n=20) <b>(1)</b>	78,26 ± 5,21 (n=23) <b>(3)</b>	73,99 ± 6,64 (n=19) <b>(5)</b>	p <sub>3-1</sub> >0,05 p <sub>5-1</sub> >0,05 p <sub>5-3</sub> >0,05
Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	93,43 ± 7,85 (n=2) <b>(2)</b>	105,90 ± 5,31 (n=48) <b>(4)</b>	95,21 ± 7,22 (n=20) <b>(6)</b>	p <sub>4-2</sub> >0,05 p <sub>6-2</sub> >0,05 p <sub>6-4</sub> >0,05
p	p <sub>2-1</sub> >0,05	p <sub>4-3</sub> <0,01	p <sub>6-5</sub> <0,05	

За умов коморбідності з ЦД 2, як і за ізолюваного перебігу ГХ достовірної різниці у рівнях циркулюючого МНУП при різних ступенях артеріальної гіпертензії не виявлено ( $p > 0,05$ ). Проте привертає увагу достовірно вищий рівень циркулюючого пептиду у коморбідних хворих з другим та третім ступенем артеріальної гіпертензії порівняно з суб'єктами із відповідними ступенями гіпертензії при ізолюваному перебігу ГХ ( $105,90 \pm 5,31$  проти  $78,26 \pm 5,21$ ;  $p < 0,01$  та  $95,21 \pm 7,22$  проти  $73,99 \pm 6,64$ ;  $p < 0,05$ , відповідно). Отримані дані можуть свідчити на користь більш вагомих змін у міокарді в силу специфічних патогенетичних процесів, які включаються при формуванні діабетичного серця.

Існують численні наукові публікації, в яких вказується, що наявність ожиріння може відображатись на рівні циркулюючого МНУП [170, 59, 158]. Згідно з отриманими даними в першій основній групі чоловіків з нормальною



масою тіла (n=26) плазмовий рівень МНУП становив  $78,46 \pm 4,11$  пг/мл, в осіб з надмірною масою тіла (n=23) -  $76,99 \pm 5,07$  пг/мл, а в осіб з ожирінням (n=13) -  $75,68 \pm 5,03$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). Подібні результатами в популяції мешканців Поділля з верифікованою ГХ та супутнім ожирінням було отримано іншими дослідниками [15].

У 2-й основній групі хворих нормальну масу тіла мала лише одна особа. У чоловіків з надмірною масою тіла (n=26) плазмова концентрація МНУП становила  $105,48 \pm 6,07$ , а у осіб з ожирінням (n=43) -  $100,39 \pm 5,77$  пг/мл. Хоч різниця в рівнях циркулюючого пептиду у чоловіків з ГХ за наявності і за відсутності ожиріння не досягла рівня достовірності, в другій основній групі хворих з ЦД 2 простежується статистична тенденція до більш низьких рівнів гормону у осіб з ознаками ожиріння ( $100,39 \pm 5,77$  проти  $105,04 \pm 5,85$  пг/мл;  $p \leq 0,1$ ) (табл. 3.7).

**Таблиця 3.7**

**Плазмова концентрація МНУП у хворих основних клінічних груп з урахуванням наявності ожиріння,  $M \pm m$  (пг/мл)**

Група	ІМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup>	p
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	$77,83 \pm 3,17$ (n=49) (1)	$75,68 \pm 5,03$ (n=13) (2)	$p_{1-2} > 0,05$
Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	$105,04 \pm 5,85$ (n=27) (3)	$100,39 \pm 5,77$ (n=43) (4)	$p_{4-3} \leq 0,1$
p	$p_{3-1} < 0,00001$	$p_{4-2} < 0,01$	

Варто зауважити, що у хворих з ГХ та коморбідним ЦД 2 рівень МНУП був вищим у порівнянні з особами без ЦД 2 як за наявності ожиріння:  $100,39 \pm 5,77$  проти  $75,68 \pm 5,03$  пг/мл;  $p < 0,01$ , так і за його відсутності:  $105,04 \pm 5,85$  проти  $77,83 \pm 3,17$  пг/мл;  $p < 0,00001$ . Отримані результати перегукуються з даним інших

дослідників щодо нижчої плазмової концентрації МНУП в осіб із ожирінням та стабільним перебігом ХСН, незалежно від етіологічного чинника [151].

Згідно з висновками італійських науковців, які досліджували зв'язок між фенотипом ожиріння та ХСНзбФВ, теоретично використання скоригованих граничних значення МНУП з урахуванням ІМТ пацієнта може збільшити точність діагностики серцевої недостатності [95]. З цих міркувань для удосконалення діагностики ХСНзбФВ ЛШ у чоловіків досліджуваної популяції, що мають ожиріння на тлі поєданого перебігу ГХ II та ЦД 2, за допомогою формули М.Ю. Антамонова з співавт. [4, 163] розраховано межові рівні МНУП. За наявного супутнього ожиріння та коморбідності ГХ II з ЦД 2 межовий рівень МНУП, що дозволяє виключити ХСНзбФВ ЛШ становить  $< 56,33$  пг/мл (чутливість – 88,37 %, специфічність – 100,00 %, безпомилковість – 88,64 %, хибнонегативна відповідь – 11,63 %, хибнопозитивна відповідь – 0,00 %).

З огляду на наявні застереження, які стосуються мінливості плазмової концентрації МНУП та особливостей їх тлумачення при ЦД 2 [99], одним із завдань дослідження було відслідкувати наявність асоціації між вмістом МНУП та HbA1c в плазмі крові у коморбідних хворих, мешканців Поділля. Встановлено, що залежно від ступеня контролю ЦД 2 рівні циркулюючого пептиду відрізнялися. Як пороговий показник недостатнього контролю ЦД 2 взято  $HbA1c \geq 8$  % через більшу схильність пацієнтів при такому його значенні до розвитку серцево-судинних ускладнень.

У чоловіків з  $HbA1c < 8$  % ( $n=59$ ) рівень циркулюючого МНУП становив  $104,75 \pm 4,61$  пг/мл, а в осіб з  $HbA1c \geq 8$  % ( $n=11$ ) він був нижчим -  $88,38 \pm 9,13$  пг/мл, хоч різниця не досягла статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Метод рангової кореляції Спірмена достовірно не підтвердив наявності негативної кореляції між плазмовим рівнем МНУП та HbA1c ( $R = 0,10$ ;  $p > 0,05$ ), що може бути пов'язано з невеликою величиною вибірки хворих із неконтрольованим ЦД 2 у другій клінічній групі. Докази негативної кореляції між рівнем МНУП та вмістом HbA1c отримано також у японській [124] та російській популяціях [17], що суперечить

даним італійських [174] та турецьких науковців [99], які інформують про більш високий плазмовий рівень МНУП на тлі неконтрольованого ЦД 2.

Узагальнюючи результати, викладені вище, можна зазначити, що за поєданого перебігу ГХ II і ЦД 2 у чоловіків, мешканців Поділля, рівні циркулюючого МНУП вищі, ніж у хворих на ГХ без супутнього ЦД 2 ( $p < 0,00001$ ) та в групі контролю ( $p < 0,00001$ ). В основних клінічних групах зіставлення у носіїв алелі 381С рівень гормону вищий, ніж у гомозигот Т-381Т кодуючого гена. За наявного ожиріння у коморбідних хворих з ГХ та ЦД 2 виявлена тенденція до нижчої плазмової концентрації МНУП, ніж за його відсутності.

Розраховано скориговані граничні рівні інформативності досліджуваного біомаркера у чоловіків з коморбідним перебігом ГХ II та ЦД 2, в тому числі при супутньому ожирінні, а також персоніфіковані межові рівні пептиду для носіїв поліморфних генотипів гена МНУП, застосування яких сприятиме удосконаленню ранньої діагностики ХСНзбФВ ЛШ.

### **3.3. Показники вуглеводного та ліпідного обміну в плазмі крові чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу, носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду**

На сьогодні доведено, що МНУП бере участь у регуляції метаболічних процесів, однак роль генетично детермінованих впливів, а саме, клінічно значущого поліморфізму кодуючого гена при цьому залишається остаточно не встановленою. Вищевказане стало підставою для вивчення показників обміну глюкози та ліпідів у чоловіків досліджуваної когорти залежно від поліморфізму гена МНУП.

У ході дослідження виявлено, що середній рівень ГКН в осіб контрольної та 1-ї основної групи відповідав віковій нормі. У коморбідних хворих середній показник ГКН становив  $6,5 \pm 0,4$  ммоль/л, рівень ППГ відповідав  $8,39 \pm 0,08$  ммоль/л, а рівень HbA1c перебував у межах  $7,62 \pm 0,12$  %.

Згідно з даними ліпідогам (табл. 3.8) плазмові рівні ТГ в обох основних групах хворих перевищували показник контрольної групи ( $p < 0,05$ ) з очікувано вищим значенням у коморбідних хворих з ЦД 2, водночас рівні ХС ЛПВЩ у всіх хворих на ГХ були значуще нижчими.

Таблиця 3.8

Показники ліпідного обміну у осіб із груп зіставлення, (M $\pm$ m)

Показник	1. Група контролю (n=79)	2. Пацієнти з ГХ II (n=62)	3. Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	p<0,05
ЗХС, ммоль/л	4,68 $\pm$ 0,13	5,62 $\pm$ 0,08	4,43 $\pm$ 0,16	p <sub>2-1</sub> ; p <sub>3-2</sub>
ТГ, ммоль/л	1,55 $\pm$ 0,14	1,91 $\pm$ 0,03	2,35 $\pm$ 0,15	p <sub>2-1</sub> ; p <sub>3-1</sub> ; p <sub>3-2</sub>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,38 $\pm$ 0,06	3,85 $\pm$ 0,06	2,55 $\pm$ 0,14	p <sub>2-1</sub> ; p <sub>3-2</sub> ,
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,60 $\pm$ 0,06	0,90 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,05	p <sub>2-1</sub> ; p <sub>3-1</sub>
ТГ/ХС ЛПВЩ, ум.од.	0,97 $\pm$ 0,03	2,14 $\pm$ 0,16	2,45 $\pm$ 0,20	p <sub>2-1</sub> ; p <sub>3-1</sub>

Указані відхилення позначилися на динаміці ліпідного співвідношення (ТГ/ХС ЛПВЩ), яке пропонується використовувати саме за умов відповідної коморбідності для опосередкованої оцінки рівня інсулінорезистентності [68]. Найвище значення показника було в другій основній групі хворих, а у першій – дещо нижче (2,45 $\pm$ 0,20 проти 2,14 $\pm$ 0,16), хоча, різниця не була значущою, що може свідчити про вагомість феномена ІР в патогенезі ГХ та ХСН навіть при відсутності клінічних і лабораторних ознак порушення толерантності до глюкози

або ЦД 2 [35, 44, 56]. Динаміка решти показників ліпідограми у групах зіставлення інформативністю не вирізнялася.

Наступним кроком наукової роботи було уточнення можливих асоціацій між циркулюючим МНУП та існуючими відхиленнями в обміні ліпідів у досліджуваній когорті чоловіків, мешканців Поділля. Проведений кореляційний аналіз в обох основних групах хворих не виявив значимих асоціацій між рівнем МНУП та показниками ліпідного обміну.

Оскільки дисліпідемія та ІР вважаються найвагомими спільними ланками в патогенезі ГХ та ЦД 2, а науковці зосереджені на пошуку генів-кандидатів, які можуть бути посередниками таких біохімічних зрушень [27], доречним було проведення порівняльного аналізу динаміки показників обміну глюкози та ліпідного спектру крові залежно від успадкованого носійства поліморфних варіантів гена МНУП у другій основній групі хворих.

Згідно з отриманими даними з-поміж коморбідних хворих з ЦД 2 у носіїв алелі 381С рівень ГКН був нижчий, ніж у гомозигот Т381Т:  $6,23 \pm 0,11$  ммоль/л проти  $5,98 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$ , що узгоджується з даними, отриманими у французькій популяції [147]. Беручи до уваги роль постпрандіальної гіперглікемії як значущого фактора серцево-судинного ризику [65], доцільним було дослідити взаємозв'язок між генетичними варіаціями гена МНУП і саме цим параметром вуглеводного обміну. У другій основній групі хворих вміст ППГ глюкози в крові виявився достовірно вищим у гомозигот Т138Т, ніж у носіїв алелі 138С:  $8,85 \pm 0,16$  проти  $8,16 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,01$ .

Відмінності між іншими досліджуваними показниками ліпідного обміну в носіїв поліморфних варіантів гена МНУП за умов коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 були не значущими.

Таким чином, дані, отримані в розділі 3.3, а саме, вищі рівні ГКН та ППГ в крові у гомозигот Т381Т гена МНУП дають підстави припустити, що Т-аллель може бути задіяна у підвищенній сприйнятливості до розвитку ЦД 2.

**Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях: [5], [6], [7], [9], [47], [74].**

## РОЗДІЛ 4

### ПАРАМЕТРИ СИСТЕМНОЇ ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ПЛАЗМОВІ РІВНІ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ПРИ ПОЛІМОРФІЗМІ КОДУЮЧОГО ГЕНА У ЧОЛОВІКІВ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЛЯ, ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Комбінація ГХ та ЦД 2 в декілька разів збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, що обумовлено взаємообтяжливим перебігом захворювань та ураженням спільних органів-мішеней, зокрема серця. Патологічна перебудова міокарда з порушенням його функції аж до виникнення ХСН, що притаманна хворим на ГХ, прискорюється при приєднанні ЦД 2. Клінічні та інструментальні ознаки поєднаної серцево-судинної та метаболічної патології утруднюють діагностику початкових стадій ХСНзбФВ ЛШ за загальноприйнятими критеріями, тому виникає необхідність у залученні додаткових маркерів оцінки нейрогуморального стану організму. Біомаркерна інформативність МНУП у згаданій клінічній ситуації залишається до кінця не з'ясованою. Це стосується можливості виявлення ремоделювання серця, ранніх ознак ХСНзбФВ, ступеня порушення діастолічної функції ЛШ і залежності плазмової концентрації пептиду від успадкованих поліморфних варіантів гена, що модулює його утворення та функціональність.

#### **4.1. Стан системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у чоловіків при поєднанні гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу**

З метою оцінки гемодинамічних особливостей поєданого перебігу ГХ та ЦД 2 проведено порівняння параметрів системної гемодинаміки та показників структурно-функціонального стану міокарда в групах зіставлення. В обох основних групах хворих рівні САТ, ДАТ, пульсового тиску та ЧСС були очікувано вищими, ніж у групі контролю ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). У коморбідних хворих

вказані показники (табл. 4.1) були більшими, ніж у чоловіків з ізольованим перебігом ГХ ( $p<0,01$ ).

Таблиця. 4.1

Показники системної гемодинаміки у осіб із груп зіставлення, ( $M\pm m$ )

Показник	1. Група контролю (n=79)	2. Пацієнти з ГХ II (n=62)	3. Пацієнти з ГХ та ЦД 2 (n=70)	$p<0,05$
САТ, мм рт. ст.	121,51±1,23	162, 32±1,19	170,16±1,52	$p_{2-1}\#; p_{3-1}\#; p_{3-2}\#$
ДАТ, мм рт. ст.	76,16±0,84	97,23±1,03	102,56±0,69	$p_{2-1}\#; p_{3-1}\#; p_{3-2}\#$
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	45,25±0,83	65,11±1,50	68,5±1,03	$p_{2-1}\#; p_{3-1}\#; p_{3-2}^*$
ЧСС, за 1 хв.	69,28±0,83	75,47± 1,57	78,47 ± 0,93	$p_{2-1}^*, p_{3-1}^*, p_{3-2}^*$

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

Аналіз розподілу хворих за ступенем артеріальної гіпертензії (рис. 4.1). показав, що за умов поєднання ГХ II з ЦД 2 більшість становили хворі з другим ступенем ( $p\leq 0,05$ ).

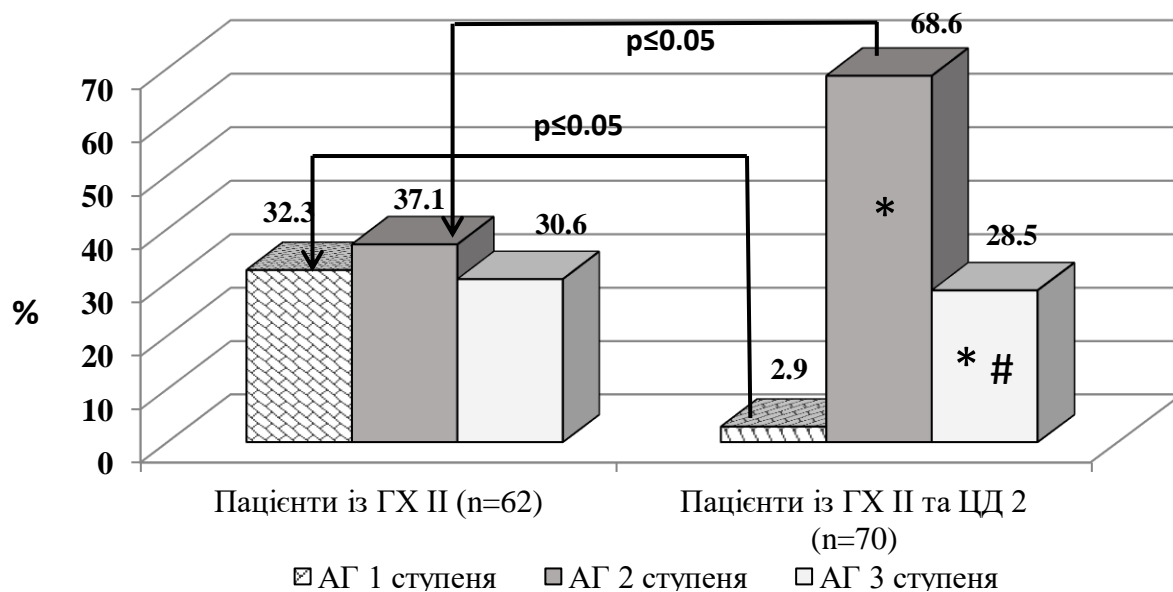


Рисунок 4.1 Розподіл хворих основних клінічних груп за ступенем артеріальної гіпертензії, (%).

Примітки: \* - різниця достовірна при порівнянні осіб із АГ 1 ступеня в межах однієї клінічної групи, # - різниця достовірна при порівнянні осіб із АГ 2 ступеня в межах однієї клінічної групи, ( $p \leq 0,05$ ).

Однак на відміну від першої основної групи, в другій кількість осіб з першим ступенем артеріальної гіпертензії була значно меншою, а з другим - більшою ( $p \leq 0,05$ ), що вказує на вагоміші гемодинамічні зрушення за наявного ЦД 2. Привертає увагу вірогідно вищий пульсовий АТ у групі коморбідних хворих порівняно з групою, у якій перебіг ГХ був ізольованим:  $68,5 \pm 1,03$  проти  $65,11 \pm 1,50$  ( $p < 0,05$ ). Наведені в таблиці 4.1. показники пульсового АТ хворих другої основної групи співставні з літературними даними і свідчать на користь підвищеної жорсткості судинної стінки, яка притаманна ЦД 2 і сприяє прискореному розвитку ГЛШ і ХСН [31].

Аналізуючи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, для запобігання похибок, пов'язаних із антропометричними параметрами (розбіжності між групами за ІМТ), враховувались показники іММЛШ, індексовані до зросту пацієнта ( $\text{г/м}^{2,7}$ ), що дозволяло їх порівнювати.

На основі вивчення даних ЕхоКГ виявлено певні відмінності між структурними та функціональними параметрами міокарда у чоловіків із груп зіставлення (табл. 4.2).

**Таблиця 4.2**

**Показники структурного стану міокарда та внутрішньосерцевої гемодинаміки у осіб із груп порівняння, ( $M \pm m$ ).**

Показник	1. Група контролю (n=79)	2. Пацієнти з ГХ II (n=62)	3. Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	p
КДР, см	$4,42 \pm 0,03$	$4,94 \pm 0,05$	$5,02 \pm 0,06$	$p_{2-1\#}; p_{3-1\#}$
КСР, см	$2,86 \pm 0,03$	$3,30 \pm 0,05$	$3,31 \pm 0,07$	$p_{2-1\#}; p_{3-1\#}$
ТЗСЛШ, см	$0,94 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,02$	$p_{2-1\#}; p_{3-1\#}; p_{3-2\#}$



## Продовження табл 4.2

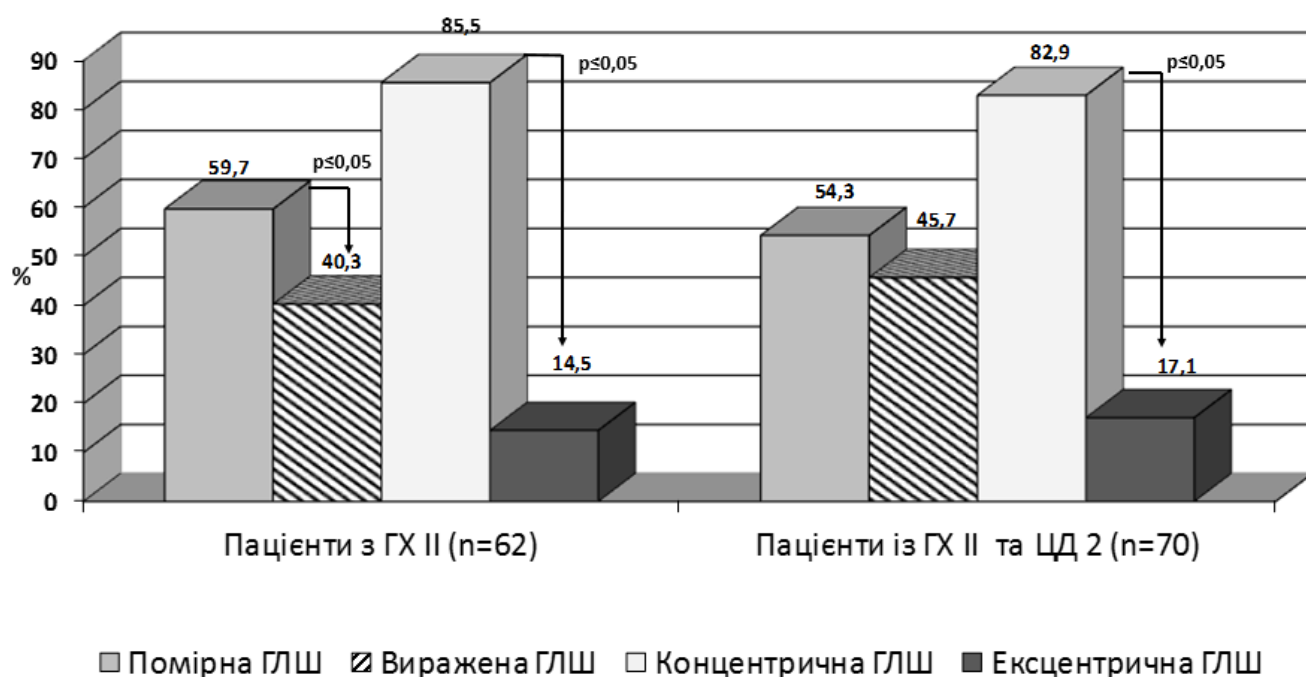
ТМШП, см	0,93±0,01	1,21±0,02	1,31±0,02	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> #
ВТС, ум. од.	0,42±0,003	0,49±0,01	0,52±0,01	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> *
iММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	30,81±0,85	61,40±1,79	69,63±2,12	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> #
КДО, мл	89,08±1,51	115,76±2,51	120,84±3,54	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #
КСО, мл	31,43±0,78	45,14±1,49	46,63±2,20	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #
iКДО, мл/м <sup>2</sup>	45,37±0,82	57,72±1,22	55,26±1,40	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #
iКСО, мл/м <sup>2</sup>	15,99±0,40	22,53±0,76	21,40±1,02	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #
ФВ, %	64,34±0,84	62,07±1,19	60,92±1,03	p <sub>3-1</sub> *
S, %	35,24±0,66	33,06±0,78	34,07±0,87	p <sub>2-1</sub> *
ЛП, см	3,29±0,04	3,67±0,06	3,93±0,04	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> #
Е/А, ум. од.	1,18±0,13	0,84±0,06	0,89±0,07	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> *
DT, мс	165,06±1,97	246,55±5,91	229,73±6,73	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> *
IVRT, мс	76,81±0,90	92,66±2,57	115,58±1,85	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> #
Е/е'	5,32±0,09	6,79±0,23	8,53±0,27	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>3-2</sub> #

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

Показники ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС ЛШ, розміру ЛП, iММЛШ, були вірогідно більшими в другій основній групі порівняно з першою та групою контролю, що може бути відображенням якісно іншої структурної здатності міокарда, обумовленою не тільки наявною ГХ II, але й додатковим синергічним несприятливим впливом на серце ЦД 2 [102, 90].

Аналізуючи розподіл хворих за ступенем ГЛШ, з'ясували, що в обох основних групах вона здебільшого була помірною (рис. 4.2), однак в групі

коморбідних хворих виявлено тенденцію до більшої кількості осіб з вираженою ГЛШ: 45,7 % проти 40,3 % в групі з ізольованим перебігом ГХ II ( $p \leq 0,1$ ).



**Рисунок 4.2 Розподіл хворих за ступенем та варіантом ГЛШ у основних клінічних групах, (%).**

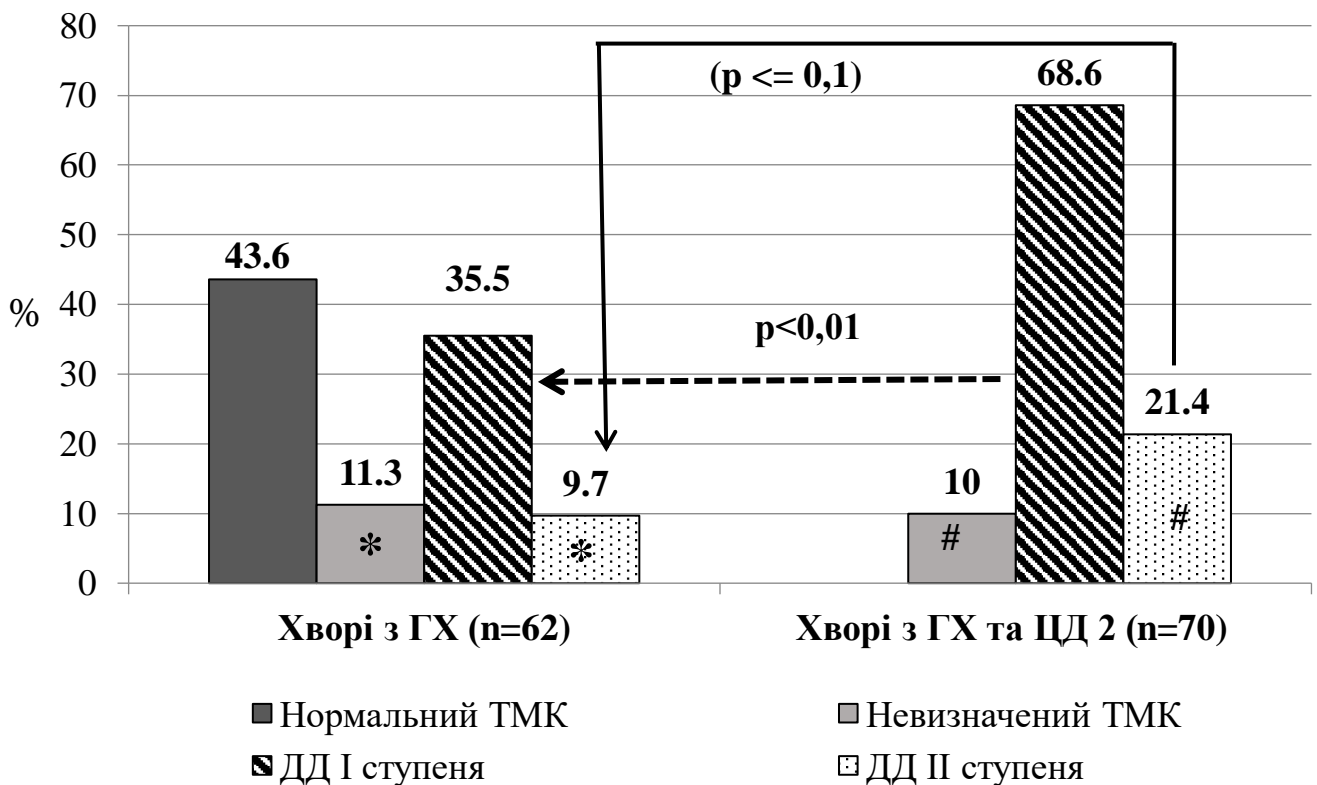
Аналогічні результати отримано при вивченні розподілу хворих за варіантами ГЛШ (рис. 4. 2). У групі з ізольованим перебігом ГХ II переважали чоловіки з концентричною ГЛШ: 85,5 %, (n=53) проти 14,5 % (n=9) з ексцентричною ( $p < 0,01$ ). З-поміж коморбідних хворих при подібному розподілі (82,9 % проти 17,14 %;  $p < 0,01$ ) кількість осіб з ексцентричною ГЛШ була дещо більшою ніж в першій основній групі ( $p \leq 0,1$ ).

Всі суб'єкти, залучені у дослідження, мали збережену систолічну функцією ЛШ, однак ФВ, яка відображає функціональний стан міокарда, була значуще меншою у чоловіків з коморбідними ГХ II та ЦД 2 порівняно з групою контролю:  $60,92 \pm 1,03$  % проти  $64,34 \pm 0,84$  %;  $p < 0,05$  (табл. 4.2).

Показники трансмітрального кровотоку DT, IVRT, E/e', що характеризують діастолічну функцію міокарда, були значуще більшими в обох основних групах

відносно групи контролю ( $p < 0,05$ ). В свою чергу величини  $E/A$ ,  $IVRT$ ,  $E/e'$  були достовірно більшими у коморбідних хворих, ніж в осіб з ГХ без супутнього ЦД 2, тоді як показник  $DT$  був меншим ( $p < 0,05$ ). Вказані особливості можуть відображати більш вагомих ступінь ДД ЛШ у коморбідних хворих на противагу пацієнтам першої основної групи, у яких переважала початкова стадія ДД ЛШ – порушення розслаблення.

Згідно із свідченнями науковців, за додаткового несприятливого впливу на міокард такого коморбідного захворювання, як ЦД 2 створюються умови для прискореного розвитку ДД ЛШ, яка, здебільшого є першим етапом формування ХСН при ГХ [3, 174]. Підтвердження цьому отримано у виконаному дослідженні: наявність ДД ЛШ встановлено у 45,16 % осіб ( $n=28$ ) з ізольованим перебігом ГХ II, тоді як з-поміж коморбідних хворих із ГХ та ЦД 2- у 90 % осіб ( $n=63$ ).



**Рисунок 4.3** Варіанти трансмітрального кровотоку (ТМК) у хворих основних клінічних груп, (%). Примітки: різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) при порівнянні з часткою осіб: \* - з нормальним ТМК в межах однієї групи; # - з ДД I типу в межах однієї групи.

Аналіз розподілу хворих за варіантами трансмітрального кровотоку показав (рис 4.3), що в обох основних групах порівняння здебільшого переважали особи з першим ступенем ДД ЛШ (ТМК за типом порушення релаксації), однак у другій групі їх було достовірно більше - 68,6 % проти 35,5 %;  $p < 0,01$ . Ознаки ДД ЛШ другого ступеня (псевдонормальний тип ТМК) у групі коморбідних хворих було виявлено у 21,4 % суб'єктів, проти 9,7 % - в групі з ізольованим перебігом ГХ ( $p \leq 0,1$ ).

Резюмуючи, можна сказати, що в групі чоловіків, мешканців Поділля, за коморбідного перебігу ГХ II та ЦД 2 виявлено дещо більшу кількість хворих з вираженою та ексцентричною ГЛШ, ніж за ізольованого перебігу ГХ ( $p \leq 0,1$ ), а також ознаки більш значної діастолічної жорсткості міокарда ЛШ (подовження часу ізоволюметричного розслаблення та зменшення часу сповільнення фази раннього діастолічного наповнення) з розвитком ДД ЛШ у переважної кількості осіб (90 %) цієї групи. Вказані особливості асоціювалися з проявами ХСНзбФВ ФК I -II за NYHA і можуть бути підтвердженням обтяжливого негативного впливу коморбідного ЦД 2 на стан міокарда та перебіг ГХ.

#### **4.2. Показники системної гемодинаміки, структури та функції міокарда у носіїв поліморфних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду при поєднанні гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу**

З метою виявлення спадкових передумов ремоделювання міокарда та порушення його функції у чоловіків з ГХ II як за наявності, так і за відсутності ЦД 2, проведено аналіз асоціацій між носійством поліморфних варіантів гена МНУП та показниками системної гемодинаміки і структурно-функціональними параметрами міокарда у відібраній когорті мешканців Поділля. В таблиці 4.3 наведені показники системної гемодинаміки хворих основних груп, носіїв певних генотипів гена МНУП.

Таблиця 4.3

**Показники системної гемодинаміки хворих основних груп, носіїв  
поліморфних генотипів гена МНУП, (M±m)**

Показник	1.Пацієнти з ГХ, гомозиготи Т381Т (n=22)	2.Пацієнти з ГХ, носії алелі С (n=40)	3.Пацієнти з ГХ та ЦД 2, гомозиготи Т381Т (n=24)	4.Пацієнти з ГХ та ЦД 2, носії алелі С (n=46)	p
САТ, мм рт. ст.	165±1,51	156±2,34	174,0±2,32	166,5±1,80	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>4-2</sub> #; p <sub>4-3</sub> *
ДАТ, мм рт. ст.	98±1,28	95±1,67	103,3±1,37	100,5±0,79	p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #
Пульсовий АТ, мм рт. ст	68,55±1,23	59,04±1,89	70,7±1,15	66,0±1,29	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #; p <sub>4-3</sub> *
ЧСС, за 1 хв.	78,53±1,14	72,41±1,54	83,0±2,74	78,4±1,82	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-3</sub> *; p <sub>4-2</sub> *

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

Установлено, що в обох основних групах хворих рівень пульсового АТ був достовірно вищим у гомозигот Т381Т, ніж у носіїв алелі 381С гена МНУП (70,7±1,15 проти 66,0±1,29 мм рт. ст. в групі хворих з ЦД 2; p<0,05). Крім того, середні значення САТ і ДАТ у гомозигот Т381Т з-поміж коморбідних хворих були достовірно вищими порівняно з відповідними параметрами гомозигот Т-381Т першої основної групи (p<0,05; p<0,01).

В обох основних групах не виявлено значущої різниці в частоті розподілу хворих за ступенем АГ при носійстві поліморфних генотипів гена МНУП (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Розподіл хворих основних груп у залежності від ступеня артеріальної гіпертензії при носійстві поліморфних генотипів гена МНУП, (%)**

Група хворих	Пацієнти з ГХ II (n=62)		Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)		p<0,05
	Гомозиготи T381T (n=22)	Носії алелі С (n=40)	Гомозиготи T381T (n=24)	Носії алелі С (n=46)	
1 ступінь АГ	31,8 % (n=7) <b>(1)</b>	32,5 % (n=13) <b>(4)</b>	4,2 % (n=1) <b>(7)</b>	2,2 % (n=1) <b>(10)</b>	-
2 ступінь АГ	45,5 % (n=10) <b>(2)</b>	32,5 % (n=13) <b>(5)</b>	62,5 % (n=15) <b>(8)</b>	71,7 % (n=33) <b>(11)</b>	p <sub>11-5</sub>
3 ступінь АГ	22,7 % (n=5) <b>(3)</b>	35,0 % (n=14) <b>(6)</b>	33,3 % (n=8) <b>(9)</b>	26,1 % (n=12) <b>(12)</b>	-
p<0,05	-	-	p <sub>8-7</sub> ; p <sub>9-7</sub>	p <sub>11-10</sub> ; p <sub>12-10</sub> ; p <sub>12-11</sub>	

Привертає увагу, що особливістю групи коморбідних хворих була наявність достовірно більшої кількості осіб з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня серед носіїв алелі С - 71,7 % проти 32,5 % в групі з ізольованим перебігом ГХ (p<0,05).

При співставленні показників ЕхоКГ у чоловіків з ізольованим перебігом ГХ (табл. 4.5) з'ясовано, що за носійства генотипу T381T величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, іКДО, іКСО і ЛП, а також показники трансмітрального кровотоку: Е/А, Е/е' та IVRT були достовірно більшими, ніж за носійства алелі 381С гена МНУП (p<0,05, p<0,01).

Таблиця 4.5

**Показники структурно-функціонального стану міокарда хворих  
основних груп, носіїв поліморфних генотипів гена МНУП, (M±m)**

Показник	1.Пацієнти з ГХ II, ГОМОЗИГОТИ Т381Т (n=22)	2.Пацієнти з ГХ II, носії алелі С (n=40)	3.Пацієнти з ГХ II та ЦД 2, ГОМОЗИГОТИ Т381Т (n=24)	4.Пацієнти з ГХ II та ЦД 2, носії алелі С (n=46)	p
КДР, см	5,19±0,08	4,61±0,06	5,03±0,08	4,99±0,09	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> *
КСР, см	3,51±0,09	3,19±0,05	3,31±0,10	3,32±0,09	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> *
ТЗСЛШ, см	1,32±0,02	1,18±0,02	1,36±0,04	1,17±0,03	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>4-3</sub> *
ТМШП, см	1,36±0,03	1,22±0,02	1,33±0,03	1,26±0,04	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #
ВТС, ум.од.	0,54±0,03	0,51±0,01	0,51±0,03	0,52±0,02	
iММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	62,35±2,81	60,89±2,32	71,41±3,06	66,22±1,92	p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #; p <sub>4-3</sub> *
iКДО, мл/м <sup>2</sup>	61,07±1,67	53,20±0,92	56,29±2,65	55,52±1,97	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #
iКСО, мл/м <sup>2</sup>	26,28±1,26	21,14±0,80	21,71±1,61	21,36±1,31	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> *
ФВ, %	60,29±1,24	62,06±1,83	58,34±1,38	62,39±1,43	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-3</sub> *
ЛП, см	3,82±0,10	3,58±0,08	4,00±0,05	3,80±0,08	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #; p <sub>4-3</sub> *
Е/А, ум.од.	0,89±0,07	0,83±0,06	1,09±0,13	0,73±0,05	p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> *; p <sub>4-3</sub> *
Е/е', ум.од.	7,77±0,38	6,25±0,24	10,13±0,50	7,69±0,23	p <sub>2-1</sub> #; p <sub>3-1</sub> #; p <sub>4-2</sub> #; p <sub>4-3</sub> #
DT, мс	249,02±3,43	254,07±4,27	194,79±6,37	255,07±5,12	p <sub>3-1</sub> #; p <sub>4-3</sub> #
IVRT, мс	95,35±2,09	91,46±2,14	109,15±2,82	119,11±2,23	p <sub>2-1</sub> *; p <sub>3-1</sub> *; p <sub>4-2</sub> #; p <sub>4-3</sub> #;

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

Серед коморбідних хворих з ЦД 2 у гомозигот Т381Т також виявлено достовірно більші величини ТЗСЛШ, ЛП, іММЛШ, індексів Е/А, Е/е', ДТ ( $p < 0,01$ ) тимчасом як показники ІVRT та ФВ були меншими, ніж у носіїв алелі С ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  відповідно), що свідчить про більш вагомe порушення структурно-функціонального стану міокарда. Отримані дані можна розцінити як ознаки наявності негативних асоціацій між відповідною генетичною складовою – носійством генотипу Т381Т та структурно-функціональним станом міокарда.

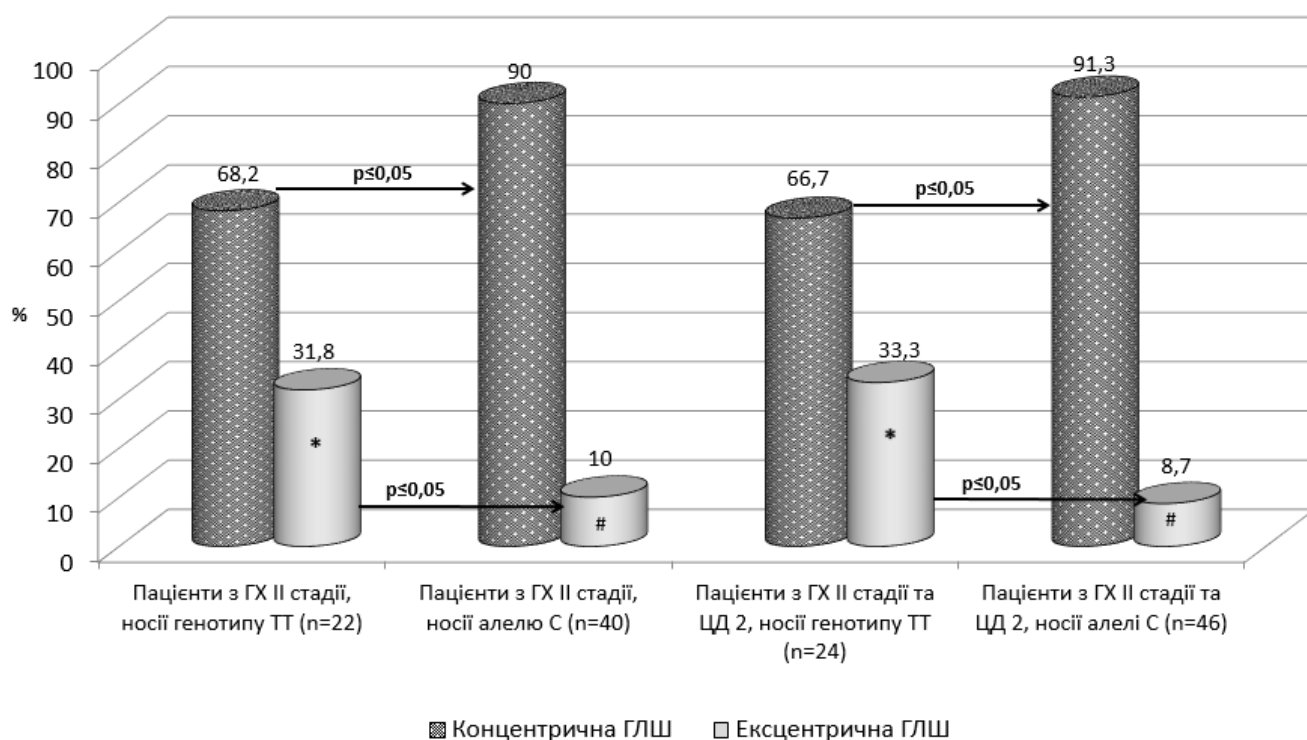
Для встановлення зв'язку між носійством поліморфних варіантів гена МНУП та показниками кардіогемодинаміки у групах зіставлення використано метод рангової кореляції Кендала. У чоловіків першої основної групи виявлено значущий кореляційний зв'язок між носійством поліморфних генотипів гена МНУП і рівнем ДАТ ( $\tau = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ), показниками ТЗСЛШ ( $\tau = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ), розміру ЛП ( $\tau = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ), іКДО ( $\tau = 0,1$ ;  $p < 0,05$ ), Е/А ( $\tau = 0,38$ ;  $p < 0,01$ ), ДТ ( $\tau = -0,56$ ;  $p < 0,01$ ), ІVRT ( $\tau = -0,44$ ;  $p < 0,01$ ), Е/е' ( $\tau = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ).

У хворих із коморбідним перебігом ГХ II та ЦД 2 носійство поліморфних генотипів гена МНУП також значуще корелювало з показниками ДАТ ( $\tau = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), ТМШП ( $\tau = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ), розміру ЛП ( $\tau = 0,19$ ;  $p < 0,05$ ), іММЛШ ( $\tau = 0,18$ ;  $p < 0,05$ ), Е/А ( $\tau = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), ДТ ( $\tau = 0,62$ ;  $p < 0,01$ ), ІVRT ( $\tau = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ), Е/е' ( $\tau = -0,60$ ;  $p < 0,01$ ).

Отримані дані підтверджують раніше отриману інформацію, що успадковане носійство поліморфних варіантів гена МНУП певною мірою асоціюється із показниками, які характеризують системну гемодинаміку, ступінь ремоделювання міокарда та вираженість ДД ЛШ у чоловіків незалежно від особливостей перебігу ГХ.

При проведенні порівняльного аналізу розподілу хворих за варіантами ГЛШ у досліджуваній популяції з'ясовано, що незалежно від успадкування варіанту гена МНУП за коморбідного перебігу ГХ, як і за ізольованого переважають особи з концентричною ГЛШ ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4).



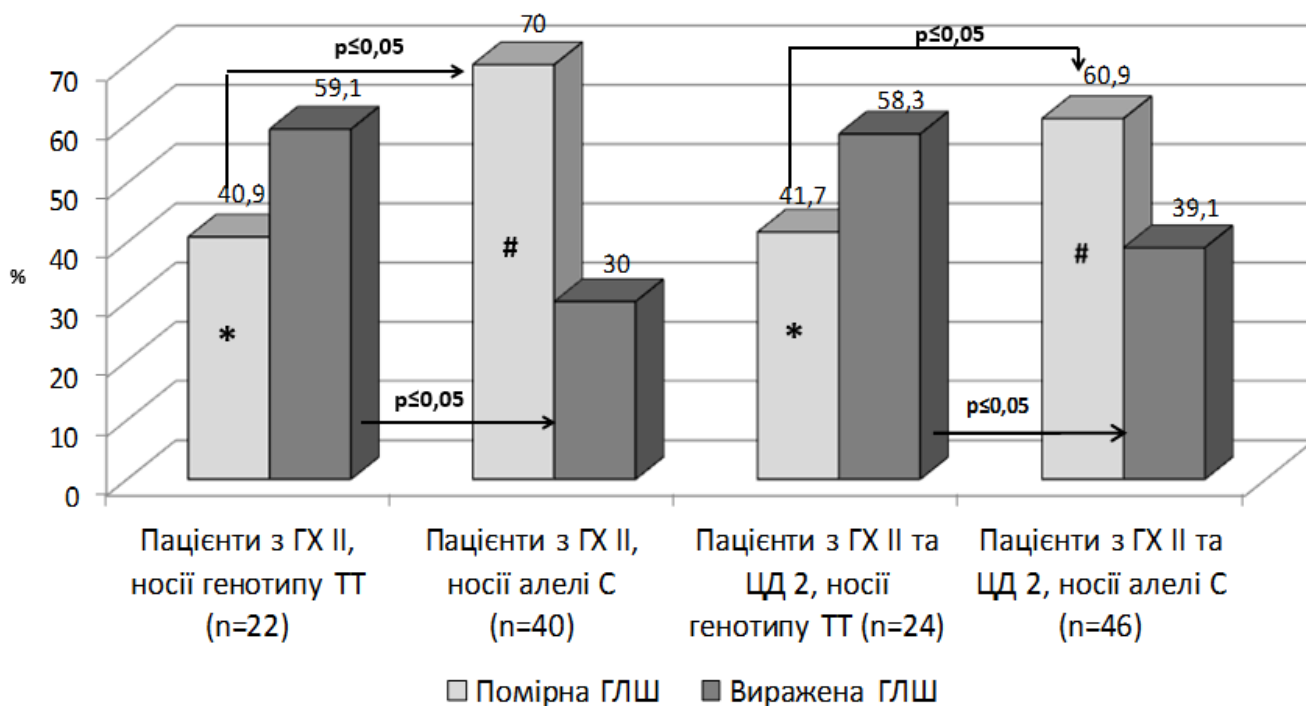


**Рисунок. 4.4 Розподіл хворих основних клінічних груп за варіантами ГЛШ при носійстві поліморфних генотипів гена МНУП, (%).**

Примітки: різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) при порівнянні: часток осіб \*- серед носіїв генотипу Т381Т; # - серед носіїв алелі 381С.

Привертає до себе увагу те, що з-поміж гомозигот Т381Т в другій групі коморбідних хворих, як і в першій було достовірно більше чоловіків з ексцентричною ГЛШ, яка характеризується менш гемодинамічно ефективним видом ремоделювання: 33,3 % (n=8) проти 8,7 % (n=4) таких осіб серед носіїв алелі С ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні розподілу хворих з основних клінічних груп за ступенем ГЛШ при носійстві різних варіантів гена МНУП відзначено подібні тенденції, які стосуються вираженої ГЛШ, що знайшло відображення на рисунку 4.5.



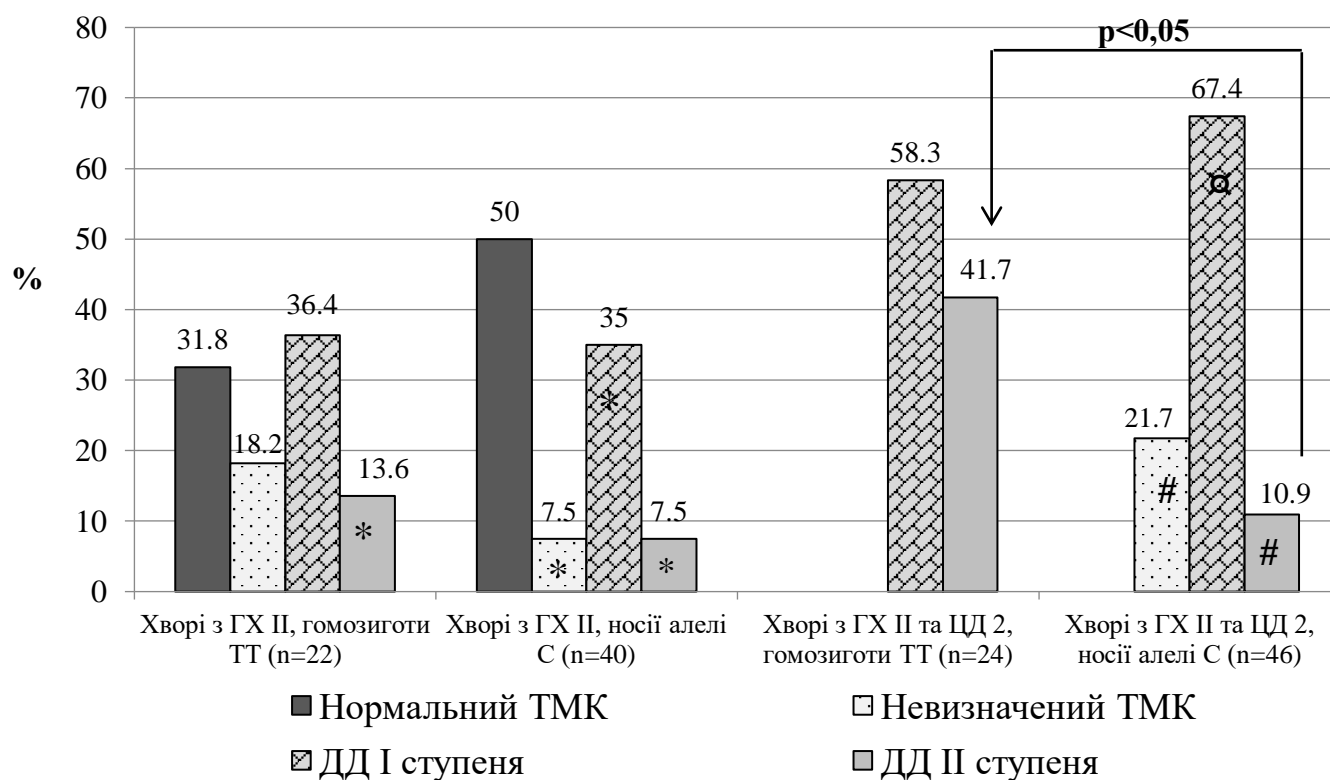
**Рисунок. 4.5 Розподіл хворих основних клінічних груп за ступенем гіпертрофії ЛШ при носійстві поліморфних генотипів гена МНУП, (%).**

Примітки: різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) при порівнянні частки : \*- осіб серед носіїв генотипу Т381Т; # - осіб, серед носіїв алелі С.

З-поміж гомозигот Т381Т в другій групі коморбідних хворих, як і в першій з ізольованим перебігом ГХ було достовірно більше чоловіків з вираженою ГЛШ порівняно з носіями алелі С: 58,3% (n=14) проти 39,1% (n=18) та 59,1% (n=13) проти 30,0% (n=12), відповідно ( $p < 0,05$ ).

У першій основній групі ДД ЛШ була виявлена у 50 % (n=11) гомозигот Т381Т та у 42,5 % (n=17) носіїв алелі С, тоді як в другій основній групі хворих з ЦД 2 - у 100 % (n=24) та 84,8 % (n=39), відповідно.

Наступним етапом дослідження було з'ясування наявності асоціацій між поліморфізмом гена МНУП та типами ТМК в основних групах досліджуваної популяції чоловіків (рис. 4.6).



**Рисунок 4.6. Типи трансмітрального кровотоку у чоловіків основних клінічних груп, носіїв поліморфних генотипів гена МНУП, (%).**

Примітки: різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з часткою осіб: \* - з нормальним ТМК в межах однієї клінічної групи, # - з ДД I ступеня в межах однієї групи, α - з ДД I ступеня у носіїв алелі 381С гена МНУП в різних групах.

Варте уваги те, що серед коморбідних хворих із більш значними діастолічними змінами в міокарді (ДД II ступеня) переважали гомозиготи Т381Т гена МНУП: 41,7 % проти 10,9 % носіїв алелі С ( $p < 0,05$ ), тоді як з-поміж осіб з невизначеним ТМК та ДД I ступеня переважали носії алелі С.

Отже, наведені в даному підрозділі результати свідчать про те, що носійство генотипу Т381Т гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля обох основних груп асоціюється з вищим рівнем пульсового АТ, ніж носійство алелі С ( $p < 0,01$ ), а при коморбідності ГХ та ЦД 2 - з більшим ступенем ремоделювання та ГЛШ ( $p \leq 0,05$ ), а також з вагомішими діастолічними змінами в міокарді ( $p < 0,05$ ). Виявлені

особливості не виключають наявності зв'язку між носійством генотипу T381T кодуючого гена і схильністю до формування негативних структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків Подільської популяції.

#### **4.3. Рівні мозкового натрійуретичного пептиду при різних структурно-функціональних показниках міокарда у носіїв поліморфних варіантів гена МНУП при поєднанні гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу**

Крім використання МНУП як потужного неінвазивного інструмента діагностики ХСН, не втрачає своєї актуальності з'ясування його ролі у формуванні структурних змін міокарда при коморбідній патології і значущості для раннього виявлення ускладнень та профілактики серцево-судинних катастроф саме у цієї категорії хворих.

Оскільки секреція МНУП реалізується тільки через безпосереднє підвищення транскрипційного потенціалу відповідної мРНК, безсумнівно, що співставлення закономірностей носійства поліморфних варіантів гена МНУП з структурно-функціональними показниками міокарда допоможе отримати додаткову інформацію щодо діагностичної інформативності сироваткової концентрації гормону за різних клінічних ситуацій, зокрема при поєднаному перебігу ГХ II та ЦД 2.

У попередньому розділі з'ясовано, що в когорті чоловіків, мешканців Поділля, плазмові рівні МНУП певною мірою залежать від особливостей перебігу ГХ II (ізолюваний чи коморбідний з ЦД 2), а також від спадковообумовленого поліморфізму кодуючого гена. Для виявлення кореляційних зв'язків між циркулюючим МНУП та показниками системної гемодинаміки і структурно-функціональними параметрами міокарда при різних варіантах перебігу ГХ II застосовано метод рангової кореляції Спірмена. Отримані коефіцієнти кореляції наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Коефіцієнти кореляції між циркулюючим МНУП і показниками  
кардіогемодинаміки у чоловіків з різним перебігом ГХ II  
(за ранговою кореляцією Спірмена)**

Показник	Пацієнти з ГХ II (n=62)		Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)	
	R	p	R	p
1	2	3	4	5
САТ, мм рт. ст.	+ 0,49	<b>&lt;0,05</b>	-0,15	>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	+ 0,51	<b>&lt;0,05</b>	-0,26	<0,05
ЧСС, за 1 хв.	- 0,06	>0,05	+ 0,02	>0,05
КДР, см	- 0,02	>0,05	+ 0,02	>0,05
КСР, см	- 0,05	>0,05	+ 0,12	>0,05
ТЗСЛШ см	- 0,22	>0,05	-0,08	>0,05
ТМШП, см	- 0,12	>0,05	-0,08	>0,05
ВТС, ум. од.	- 0,11	>0,05	+0,01	>0,05
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	+ 0,64	<b>&lt;0,05</b>	+0,01	>0,05
іКСО, мл/м <sup>2</sup>	+ 0,16	>0,05	+ 0,09	>0,05
іММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	- 0,05	>0,05	-0,09	>0,05
ФВ, %	- 0,08	>0,05	- 0,11	>0,05
ЛП, см	+ 0,29	<b>&lt;0,05</b>	+ 0,24	<b>&lt;0,05</b>
Е/А, ум.од.	+0,25	<b>&lt;0,05</b>	+ 0,21	<b>&lt;0,05</b>
IVRT, мс	- 0,29	<b>&lt;0,05</b>	-0,15	>0,05
DT, мс	- 0,36	<b>&lt;0,01</b>	-0,20	<b>&lt;0,05</b>
Е/е'	+0,36	<b>&lt;0,01</b>	+0,25	<b>&lt;0,05</b>

Примітка: R – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Згідно з отриманими результатами, в осіб з ізольованим перебігом ГХ, плазмовий рівень МНУП достовірно позитивно корелює з показниками іКДО, ЛП, Е/А, Е/е', САТ і ДАТ та негативно - з IVRT та DT. У коморбідних хворих з ЦД 2 також виявлено достовірну позитивну кореляцію між рівнем МНУП та розміром ЛП, показниками Е/А, Е/е', тоді як з величиною DT вона була негативною.

Для виокремлення чинників, істотно пов'язаних з плазмовим рівнем МНУП у хворих з різним перебігом ГХ, застосовано покроковий множинний регресійний аналіз, який дозволив у підсумку розробити відповідні математичні моделі. У хворих на ГХ з ізольованим перебігом модель має вигляд:  $y_1 = 93,38 - 0,37 * \text{ЛП} + 0,18 * \text{КДО} + 0,14 * \text{IVRT}$  ( $R^2 = 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $F = 1,99$ ), де  $y_1$  – рівень МНУП (показник залежної змінної). У коморбідних хворих на ГХ II в поєднанні з ЦД 2 - відповідно:  $y_2 = 220,82 + 0,47 * \text{IVRT} - 0,59 * \text{DT} - 0,26 * \text{ДАТ} + 0,21 * \text{ІМТ} - 0,24 * \text{ТЗСЛШ} + 0,21 * \text{ТМШП}$  ( $R^2 = 0,22$ ,  $p < 0,05$ ,  $F = 2,95$ ), де  $y_2$  – рівень МНУП (показник залежної змінної).

Згідно з отриманими рівняннями регресії, у хворих з ізольованим перебігом ГХ плазмовий рівень МНУП корелює з параметрами внутрішньосерцевої гемодинаміки. За умов коморбідності ГХ та ЦД 2 значення показника певною мірою залежить ще й від величин ДАТ, ІМТ, ТЗСЛШ, ТМШП.

У попередньому розділі наведено свідчення, що плазмова концентрація МНУП у чоловіків другої основної групи вища, ніж у хворих з ізольованим перебігом ГХ. Наступним кроком дослідження було співставлення рівнів гормону в осіб з різним станом структури та функції міокарда залежно від успадкування поліморфного варіанту генотипу гена МНУП (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Плазмовий рівень МНУП при різних варіантах і ступенях ГЛШ у чоловіків основних груп, носіїв поліморфних варіантів кодуючого гена, (пг/мл)**

Варіант і ступінь ГЛШ	Рівень МНУП, пг/мл				p<0,05
	Пацієнти з ГХ II (n=62)		Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=70)		
ГЛШ	Гомозиготи Т381Т (n=22)	Носії алелі С (n=40)	Гомозиготи Т381Т (n=24)	Носії алелі С (n=46)	
Концент-рична	48,15±0,68 (n=15) (1)	92,86±1,05 (n=36) (2)	92,62±6,96 (n=16) (3)	103,17±5,58 (n=42) (4)	p <sub>2-1</sub> ; p <sub>3-1</sub> ; p <sub>4-3</sub> ; p <sub>4-2</sub>

## Продовження таблиці 4.7

Ексцент-рична	48,20±1,90 (n=7) <b>(5)</b>	96,44±1,91 (n=4) <b>(6)</b>	104,64±13,7 (n=8) <b>(7)</b>	125,12±20,49 (n=4) <b>(8)</b>	p <sub>6-5</sub> ; p <sub>7-5</sub> ; p <sub>8-7</sub> ; p <sub>8-6</sub>
Помірна	48,23±0,72 (n=9) <b>(9)</b>	93,45±1,05 (n=28) <b>(10)</b>	95,81±7,01 (n=10) <b>(11)</b>	109,17±6,05 (n=28) <b>(12)</b>	p <sub>10-9</sub> ; p <sub>11-9</sub> ; p <sub>12-10</sub> ; p <sub>12-11</sub>
Виражена	47,83±1,53 (n=13) <b>(13)</b>	93,80±2,14 (n=12) <b>(14)</b>	92,07±11,48 (n=14) <b>(15)</b>	105,65±1,18 (n=18) <b>(16)</b>	p <sub>14-13</sub> ; p <sub>15-13</sub> ; p <sub>16-14</sub> ; p <sub>16-15</sub>

Встановлено, що з-поміж представників обох основних груп зіставлення у гомозигот Т381Т, незалежно від варіанту і типу ГЛШ, плазмовий рівень МНУП був достовірно нижчий, ніж у носіїв алелі 381С кодуючого гена ( $p < 0,05$ ), що співставно з результатами, отриманими в російській популяції хворих на ІХС з наявною ХСН [12].

Вагомий інтерес, згідно з завданнями наукового дослідження, становив зв'язок між станом діастолічної функції ЛШ та плазмовою концентрацією циркулюючого гормону у досліджуваній когорті осіб. За ізолюваного перебігу ГХ середній плазмовий рівень МНУП у чоловіків з ДД ЛШ становив  $82,00 \pm 4,01$  пг/мл, тоді як за коморбідного з ЦД -  $105,99 \pm 3,76$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). На наступному етапі роботи було співставлено рівні пептиду залежно від ступеня ДД ЛШ в основних групах хворих з ГХ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

## Рівні МНУП у хворих основних груп при різних ступенях ДД ЛШ, (пг/мл)

Тип ТМК	Рівень МНУП, пг/мл		p < 0,01
	Пацієнти з ГХ II (n=28)	Пацієнти з ГХ II та ЦД 2 (n=63)	
ДД I ступеня	76,70±4,45 (n=22) <b>(1)</b>	97,58±3,73 (n=48) <b>(3)</b>	p <sub>3-1</sub>
ДД II ступеня	101,42±1,67 (n=6) <b>(2)</b>	132,91±6,73 (n=15) <b>(4)</b>	p <sub>4-2</sub>
p < 0,01	p <sub>2-1</sub>	p <sub>4-3</sub>	

У представників обох груп зафіксовано достовірно вищі рівні МНУП при більш виражених ступенях ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ) при тому, що у коморбідних хворих рівні пептиду були більшими, ніж у пацієнтів без ЦД 2 ( $p < 0,01$ ).

Як вказано в розділі 4.2, у першій основній групі хворих ДД ЛШ була виявлена у 50 % ( $n=11$ ) гомозигот Т381Т та у 42,5 % ( $n=17$ ) носіїв алелі С, а в другій - у 100 % ( $n=24$ ) та 84,8 % ( $n=39$ ) відповідно. З метою оцінки можливих варіацій плазмової концентрації гормону в осіб з ДД залежно від носійства поліморфних варіантів гена МНУП було проведено відповідний порівняльний аналіз. За ізольованого перебігу ГХ у гомозигот Т381Т гена МНУП концентрація пептиду у плазмі становила  $63,27 \pm 6,83$  пг/мл, натомість у носіїв алелі С -  $97,05 \pm 6,21$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), а за умов коморбідності ГХ з ЦД 2 -  $94,12 \pm 1,50$  пг/мл та  $111,49 \pm 4,56$  пг/мл, відповідно ( $p < 0,05$ ).

В обох досліджуваних групах у гомозигот Т381Т гена МНУП, які мали ознаки ДД ЛШ плазмові рівні пептиду вирізнялися достовірно нижчими значеннями, порівняно з такими у носіїв алелі С ( $p < 0,01$ ). З огляду на вказане можна припустити, що нижча концентрація МНУП у плазмі крові гомозигот Т-381Т порівняно з носіями алелі С і навіть з середнім плазмовим рівнем гормону у осіб з ДД ЛШ, може вплинути на його біомаркерну інформативність. Зазначені особливості спонукали до розрахунку персоніфікованих межових рівнів пептиду, які дадуть змогу діагностувати ДД ЛШ у чоловіків, мешканців Поділля з ГХ та ЦД 2, залежно від носійства поліморфних варіантів гена МНУП. Математичне опрацювання здійснили використовуючи формулу М. Ю. Антонова з співавт. [4].

За результатами розрахунків: при коморбідному перебігу ГХ та ЦД 2 для гомозигот Т381Т граничним рівнем інформативності циркулюючого МНУП для виключення ДД ЛШ є рівень  $< 55,57$  пг/мл (чутливість – 95,8 %, специфічність – 97,8 %, безпомилковість – 97,1 %, хибнонегативна відповідь – 4,2%, хибнопозитивна відповідь – 2,1 %), тоді як для носіїв алелі 381С він становить  $< 69,13$  пг/мл (чутливість – 89,1 %, специфічність – 82,2 %, безпомилковість – 85,7 %, хибнонегативна відповідь – 11,1 %, хибнопозитивна відповідь – 17,8 %).



Отже, наведені в підрозділі 4.3 дані підтверджують наявність у коморбідних хворих з ГХ та ЦД 2 прямого кореляційного зв'язку між циркулюючим МНУП і показниками розміру ЛП, Е/А, Е/е' та зворотнього з величиною ДТ. Встановлено, що в обох основних групах хворих рівні МНУП співвідносилися зі ступенем ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ), однак за умов коморбідності ГХ і ЦД 2 при відповідних ступенях гемодинамічних порушень вони були вищими, ніж в осіб без супутнього ЦД 2 ( $p < 0,01$ ).

Генетично обумовлені особливості експресії пептиду, які виявлено у чоловіків з коморбідними ГХ II і ЦД 2 та наявною ДД ЛШ, а саме: достовірно нижчий плазмовий рівень МНУП у гомозигот Т381Т, ніж у носіїв алелі 381С кодуючого гена, дозволили розрахувати персоніфіковані порогові рівні біомаркера для виключення ДД ЛШ залежно від поліморфізму гена МНУП.

#### **4.4. Поліморфізм гена МНУП, плазмовий рівень гормону, показники системної, внутрішньосерцевої гемодинаміки та вуглеводного обміну як предиктори прогнозування розвитку ХСН за умов коморбідності гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу**

Згідно з сучасними підходами для порівняння вагомості досліджуваних параметрів при прогнозуванні розвитку міокардіальної дисфункції у чоловіків даної популяції з різним перебігом ГХ II за допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків виділено спектр показників-предикторів розвитку ХСНзбФВ ЛШ. Серед них: носійство певного генотипу гена МНУП, плазмовий рівень гормону, показники системної, внутрішньосерцевої гемодинаміки та вуглеводного обміну. Програмним онлайн-калькулятором "Випадок-контроль" (<http://medstatistic.ru/>) для кожного з показників здійснено розрахунок відносного ризику (ВР) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) та сформовано відповідні моделі для обох основних груп, які представлено на рисунках 4.7 та 4.8. За вихідні параметри прийнято показники контрольної групи.

## Відносний ризик (ВР)

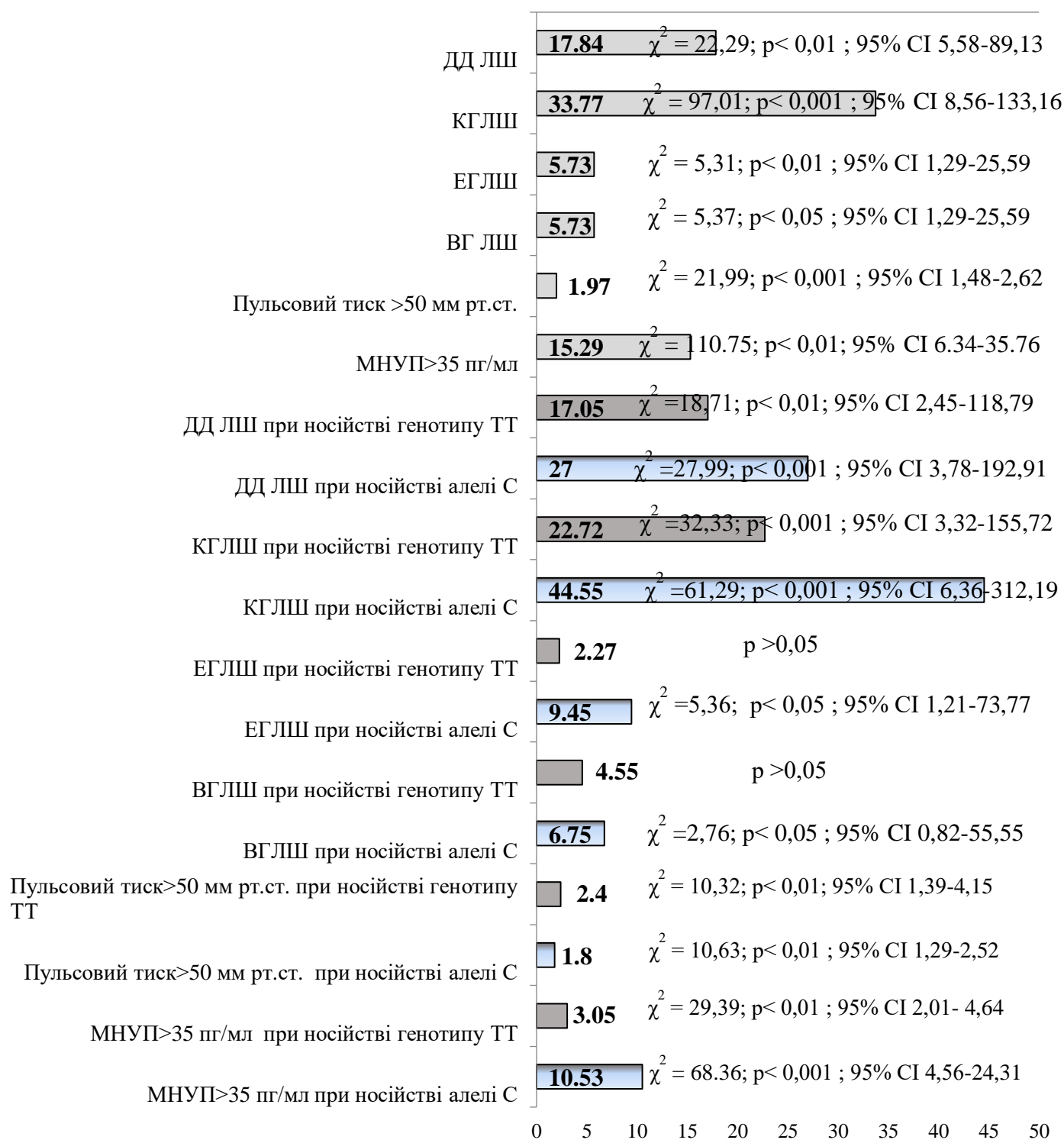


Рис. 4.7 Відносний ризик спектру предикторів розвитку ХСНзБФВ ЛШ на тлі ізольованого перебігу ГХ II у чоловіків, мешканців Поділля, (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 – підвищений ризик патології, ВР < 1 – негативна асоціація).

## Відносний ризик (ВР)

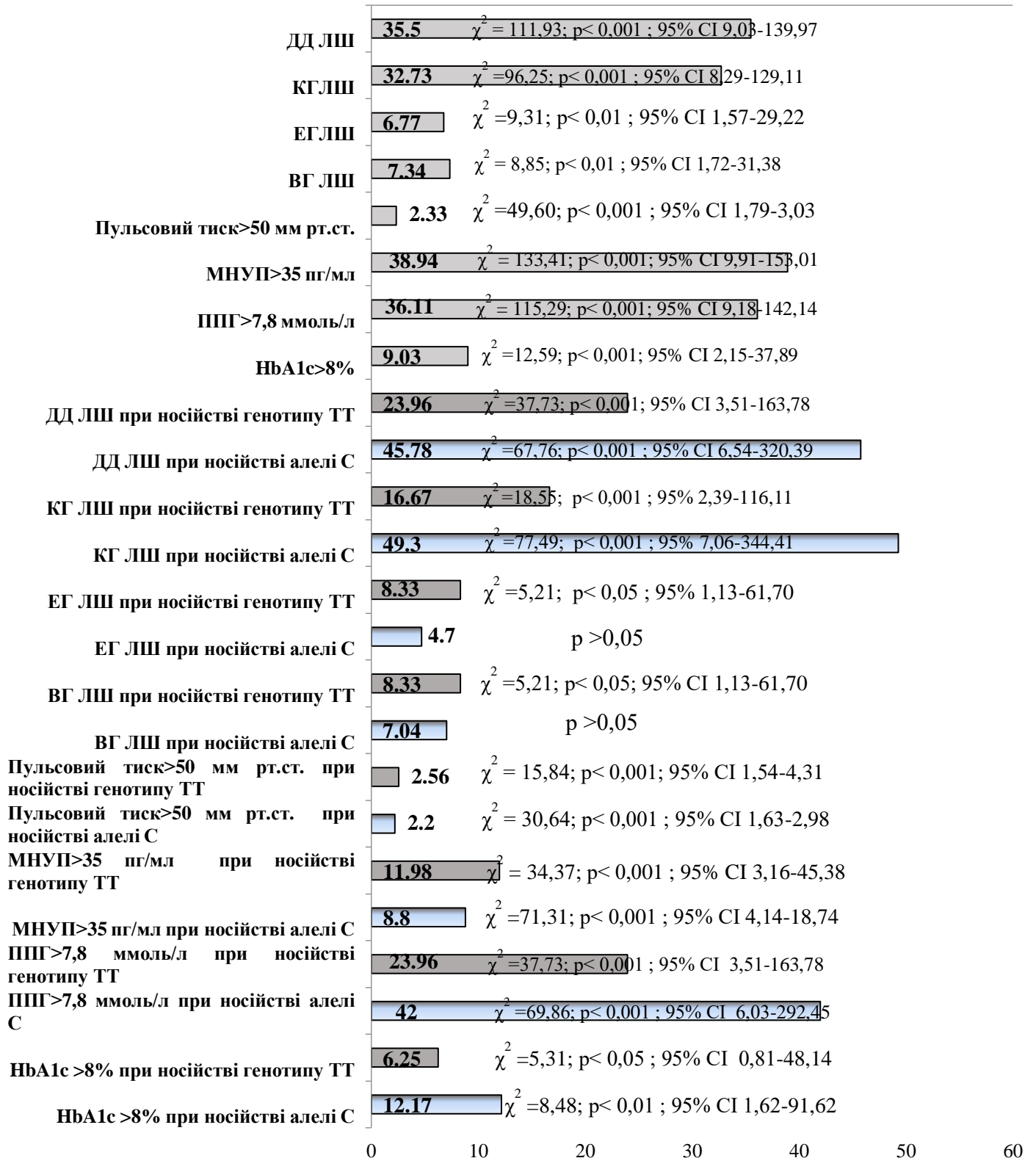
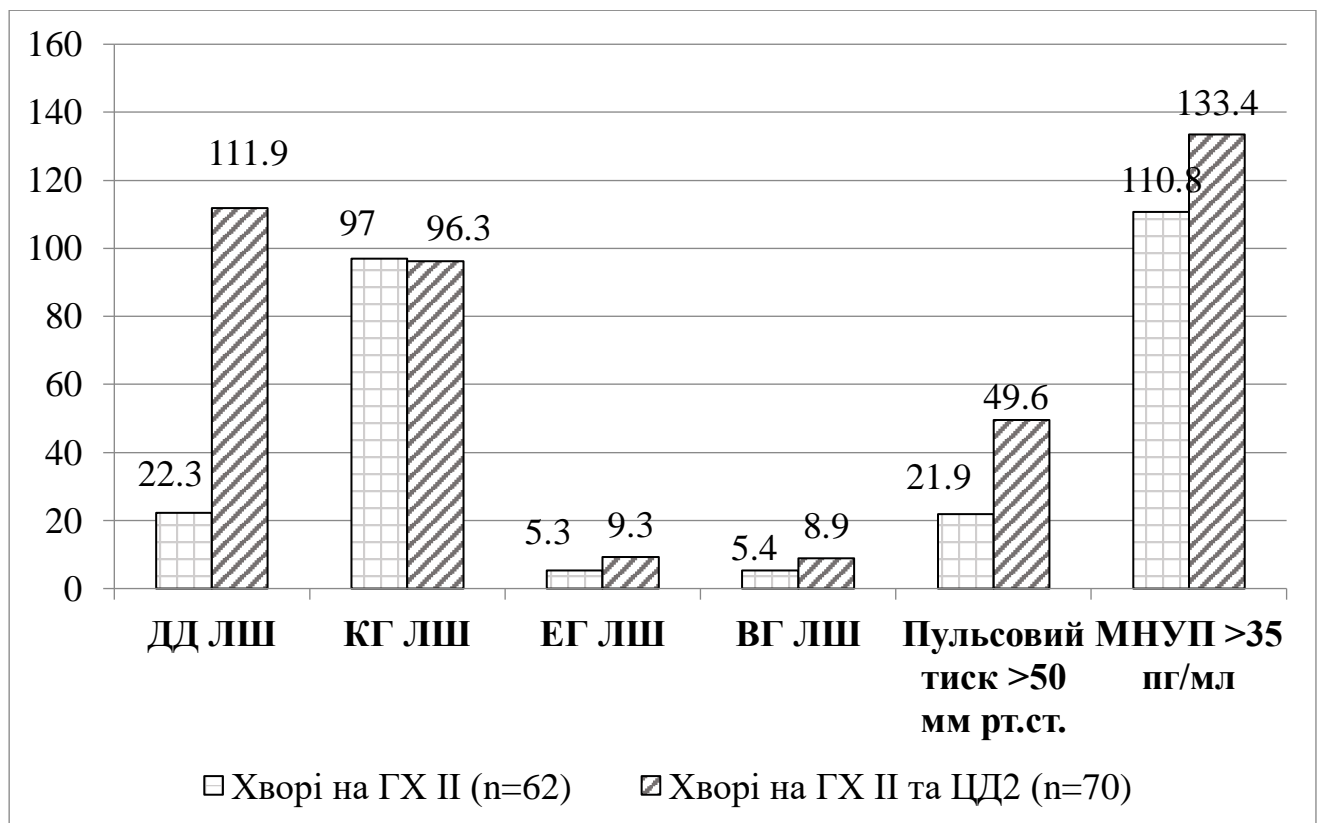


Рис. 4.8 Відносний ризик спектру предикторів розвитку ХСНзбФВ ЛШ на тлі коморбідного перебігу ГХ II та ЦД 2 у чоловіків, мешканців Поділля, (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 - підвищений ризик патології, ВР < 1 - негативна асоціація).

Результати розрахунків свідчать, що з розвитком ХСНзбФВ ЛШ у обох основних групах хворих на ГХ значуще позитивно асоціюють такі потенційні фактори ризику, як пульсовий тиск >50 мм рт. ст., рівень циркулюючого МНУП >35 пг/мл, формування КГ ЛШ, ЕГ ЛШ, ВГ ЛШ та ДД ЛШ. У коморбідних пацієнтів з ЦД 2 до вагомих прогностичних ознак можуть бути долучені ще й рівні ППГ >7,8 ммоль/л та HbA1c >8%. Варте на увагу те, що найвищі рангові позиції з-поміж виділених предикторів в обох досліджуваних групах займають МНУП >35 пг/мл, формування КГ ЛШ та ДД ЛШ, а у коморбідних хворих - ще й рівень ППГ >7,8 ммоль/л.

Цифрові значення  $\chi^2$  Пірсона для предикторів формування ХСНзбФВ ЛШ у пацієнтів із різним перебігом ГХ наведено на рис. 4.9.

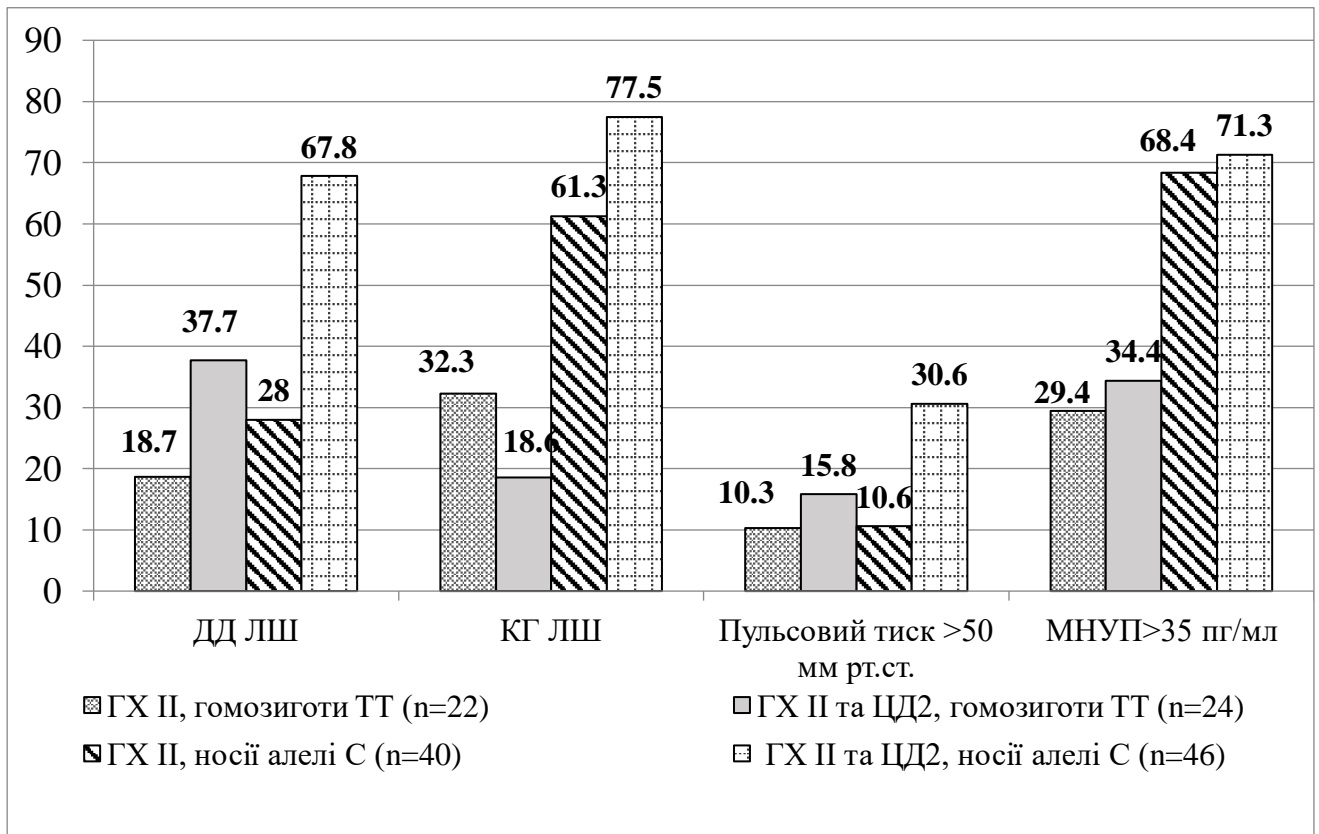


**Рис. 4.9** Значення  $\chi^2$  Пірсона для предикторів виникнення ХСНзбФВ ЛШ у пацієнтів із різними варіантами перебігу ГХ.

Зважаючи на схожість ряду патогенетичних механізмів розвитку ХСНзбФВ ЛШ в обох основних групах хворих, все ж можна зазначити, що

величини  $\chi^2$  Пірсона для таких предикторів, як ДД ЛШ, пульсовий тиск >50 мм рт. ст, циркулюючий МНУП >35 пг/мл при коморбідності ГХ II та ЦД 2 є більшими.

Цифрові величини статистично значущих  $\chi^2$  Пірсона для предикторів розвитку ХСНзбФВ при носійстві певних генотипів та алелей гена МНУП в обох групах хворих наведено на рис. 4.10.

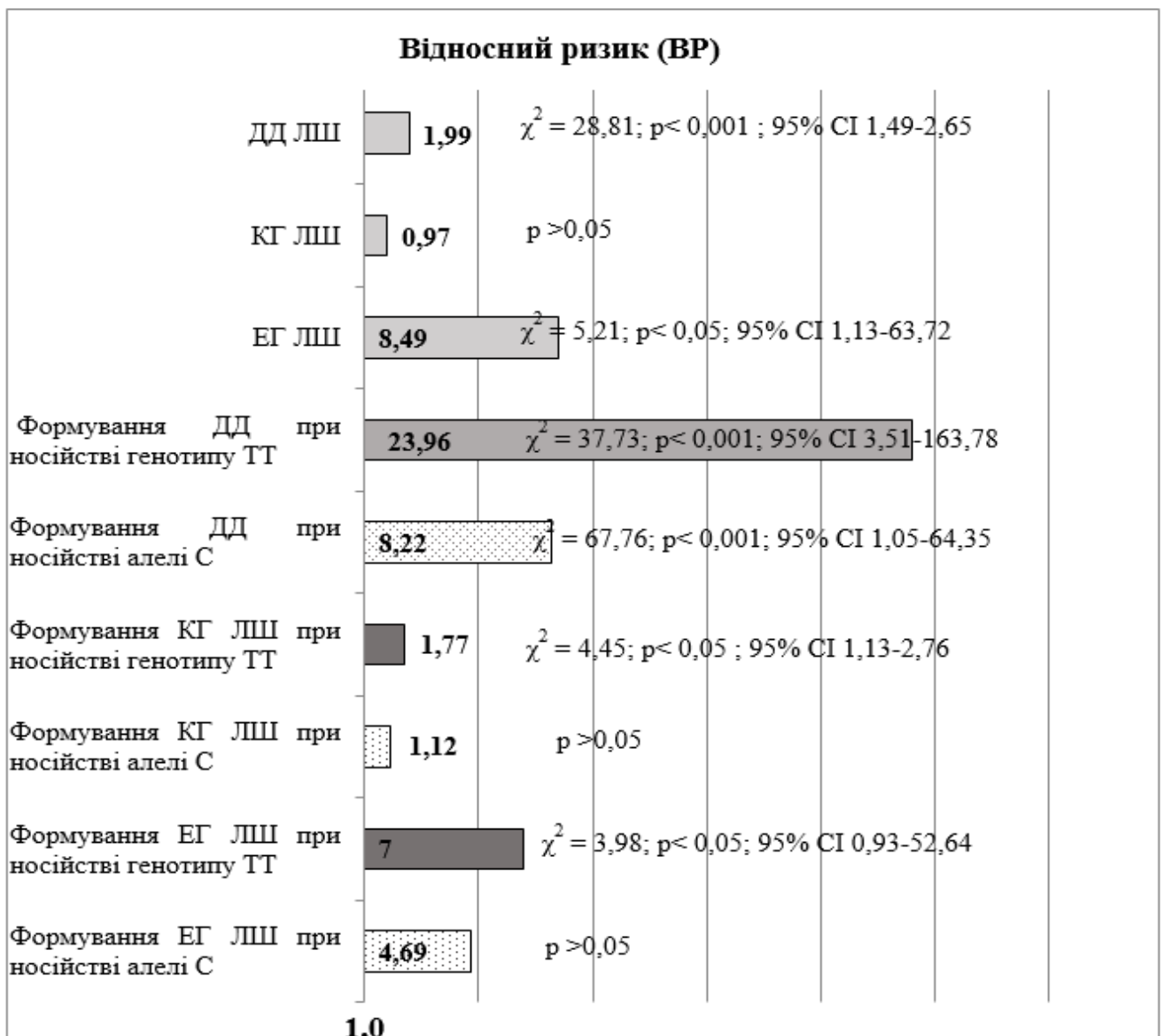


**Рис. 4.10** Значення  $\chi^2$  Пірсона для предикторів розвитку ХСНзбФВ ЛШ при різних варіантах перебігу ГХ у носіїв поліморфних варіантів генотипу гена МНУП.

Можна констатувати, що зберігається тенденція вищої сили асоціацій більшості виділених предикторів з формуванням ХСНзбФВ за умов коморбідності незалежно від особливостей поліморфізму гена МНУП (не стосується параметра КГ ЛШ у гомозигот Т381Т). Згідно з отриманими результатами, при коморбідному перебігу захворювань найбільш несприятливим в плані розвитку ХСНзбФВ ЛШ є фенотип хворих у яких реєструються поєднання

рівня плазмової концентрації МНУП > 35 нг/мл, пульсового тиску > 50 мм рт. ст., ознак КГ ЛШ та ДД ЛШ.

Не викликає сумнівів, що в прогностичному плані ЦД 2 є критичним фактором ризику формування ХСН. З метою оцінки впливу наявного ЦД 2 на виділені предиктори розвитку ХСНзбФВ ЛШ, а також особливостей, пов'язаних з поліморфізмом гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля, здійснено відповідні розрахунки в яких за вихідні прийнято параметри хворих з ізольованим перебігом ГХ (рис 4.11).



**Рис. 4.11** Відносний ризик спектру предикторів розвитку ХСНзбФВ ЛШ за коморбідності ГХ II та ЦД 2 у чоловіків, мешканців Поділля, (ВР = 1 -

відсутність асоціації,  $VP > 1$  – підвищений ризик патології,  $VP < 1$  – негативна асоціація). За вихідні параметри прийнято показники хворих з ГХ II.

Аналізуючи величини  $\chi^2$  Пірсона в отриманій матриці, можна зазначити, що у коморбідних хворих з ЦД 2 формування ДД ЛШ та концентричної і ексцентричної гіпертрофії, як предикторів ХСНзбФВ в більшій мірі асоціюється з носійством генотипу Т381Т, ніж з носійством алелі 381С. Отримані результати не виключають існування асоціації між поліморфізмом гена МНУП (локус Т-381С) і схильністю до структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків цієї популяції за умов коморбідності ГХ та ЦД 2.

Для побудови прогностичної моделі розвитку ХСНзбФВ залежно від варіанту перебігу ГХ використано метод дискримінантного аналізу. Статистична значущість відмінностей середніх значень дискримінантної функції в обох досліджуваних групах хворих визначалася за допомогою коефіцієнта  $\Lambda$  Уїлкса.

За ізольованого перебігу ГХ отримано наступні дискримінантні функції: ХСНзбФВ ЛШ =  $-447,73 - 0,763 * \text{тривалість захворювання} - 0,73 * \text{ІМТ} + 0,55 * \text{МНУП} + 182,62 * \text{КСР} - 10,90 * \text{іКСО} + 0,11 * \text{іКДО} + 128,60 * \text{ТЗСЛШ} + 0,59 * \text{DT} + 50,10 * \text{Е/А} + 1,68 * \text{IVRT} + 4,71 * \text{Е/е}'$ .

На основі цього з достатньою достовірністю ( $\Lambda$ -Уїлкса = 0,15, F (12,49) = 22,85, Канонічний R = 0,92,  $\chi^2 = 101,88$ ,  $p < 0,001$ ) встановлено існування залежності між формуванням ХСНзбФВ у пацієнтів із ізольованим перебігом ГХ та рівнем МНУП, величинами ІМТ, КСР, іКСО, іКДО, ТЗСЛШ, параметрами діастолічної функції серця – DT, Е/А, Е/е' та IVRT.

За коморбідного перебігу ГХ та ЦД2 формула має вигляд ХСНзбФВ ЛШ =  $-2928,72 - 2,52 * \text{ІМТ} + 1,71 * \text{МНУП} + 6,22 * \text{ДАТ} + 403,17 * \text{ТЗСЛШ} + 64,54 * \text{ФВ} - 5,45 * \text{іММЛШ} + 1753,47 * \text{КСР} - 939,93 * \text{КДР} - 18,92 * \text{ЛП} - 65,61 * \text{Е/А} + 15,53 * \text{Е/е}'$ .

Згідно з отриманими результатами встановлено, що формування ХСНзбФВ у пацієнтів із коморбідністю залежить від плазмової концентрації МНУП, величин ІМТ, ДАТ, ТЗСЛШ, ФВ, іММЛШ, КСР, КДР, ЛП, Е/е', Е/А. з достатньою

достовірністю ( $\Lambda$ -Уїлкса =0,52,  $F(12,57) = 4,46$ , Канонічний  $R = 0,69$ ,  $\chi^2 = 41,03$ ,  $p < 0,0001$ )

Тобто перелік компонент, які увійшли у наведені вище рівняння, подібний, однак вагомість їхньої ролі в розвитку ХСНзбФВ ЛШ відрізняється, що може відображати певні патогенетичні особливості формування діабетичної кардіоміопатії та гемодинамічних зрушень при коморбідності ГХ та ЦД 2. Зокрема, при такому поєднанні захворювань у рівняння додалися показники ДАТ, розміру ЛП, ФВ, та іММЛШ.

Отримані значення показника класифікації на основі запропонованих рівнянь близькі до 447,73 (точність – 92%) дозволяють передбачити формування ХСНзбФВ ЛШ за ізольованого перебігу ГХ, а за умов коморбідності ГХ та ЦД2 - при значеннях показника близьких до 2928,72 з точністю 96,3% (статистика Wilks' Lambda=0,21,  $F(8,71)=34,04$ ,  $p < 0,001$ ).

Узагальнюючи результати, відображені у розділі 4, можна констатувати: за умов поєднаного перебігу ГХ і ЦД 2 отримано підтвердження додаткового негативного впливу на структуру та скоротливу здатність міокарда, що проявляється розвитком прогностично несприятливого ремоделювання, значимо виразнішими діастолічними порушеннями міокардіальної функції, які в свою чергу істотно зменшують функціональні резерви серцево-судинної системи і призводять до подальшого прогресування ХСНзбФВ ЛШ.

Аналіз розподілу коморбідних хворих за варіантами ремоделювання міокарда, ступенем вираженості ГЛШ та типами ТМК вказує на більш глибоку перебудову і відповідно наявність більш вагомих функціональних порушень міокарда у гомозигот Т381Т, порівняно з носіями алелі 381С гена МНУП, так як і за ізольованого перебігу ГХ. Засвідчено, що у гомозигот Т381Т в обох основних групах плазмова концентрація МНУП достовірно нижча, ніж у носіїв алелі 381С кодуєчого гена незалежно від ступеня і типу ремоделювання ЛШ ( $p < 0,05$ ).

За умов коморбідного перебігу ГХ і ЦД 2 в осіб з ознаками ДД ЛШ циркулюючий рівень пептиду достовірно вищий, ніж за ізольованого перебігу ГХ ( $p < 0,01$ ) та співвідноситься зі ступенем міокардіальної дисфункції.



Вищезазначене не виключає, що поліморфізм гена МНУП може бути асоційованим зі змінами структури і функції міокарда та системної гемодинаміки у чоловіків, мешканців Поділля, як за ізольованого, так і за коморбідного перебігу ГХ. Носійство генотипу Т381Т може співвідноситися зі сприйнятливістю до виникнення негативних структурних та функціональних змін в міокарді при відповідних умовах зовнішнього впливу.

**Основні положення даного розділу відображені у наступних публікаціях: [5], [6], [8], [47], [74], [75].**

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У сучасних умовах Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я як пріоритетний напрямок, спрямований на поліпшення якості життя населення, визначено профілактику і лікування хронічних неінфекційних захворювань, які через високий приріст поширеності набувають масштабу світової катастрофи [111, 60]. З-поміж них особливу тривогу медичної спільноти викликають коморбідні стани, в тому числі поєднаний перебіг ГХ та ЦД 2 [154, 44]. Завдячуючи синергічному негативному ефекту гемодинамічного стресу, що зумовлений ГХ та метаболічних порушень, притаманних ЦД 2, ця асоціація є найбільш несприятливою щодо розвитку застійної серцевої недостатності та кардіальної смерті [106, 10].

Загально визнано, що перебіг ХСН у коморбідних хворих більш тяжкий і характеризується гіршим прогнозом. Уникнути обтяження функціонального класу серцевої недостатності і запобігти розвитку декомпенсації можуть своєчасна діагностика і подальше удосконалення індивідуальної стратегії превенції ХСН. Однак виявлення міокардіальної дисфункції на стадії зворотних змін продовжує бути складним завданням для клініцистів, особливо за умов поєднання ГХ та ЦД 2.

ЕхоКГ дослідження залишається стандартом щодо детальної інформації про структуру і функцію міокарда, але результатів лише візуалізації буває недостатньо для своєчасного виявлення пацієнтів із можливим несприятливим прогнозом. Варто враховувати, що коморбідність є ускладнюючим фоном при проведенні ЕхоКГ дослідження, а в деяких випадках анатомічні особливості хворих і технічні складності можуть обмежувати інтерпретацію отриманих даних. Допомагає ідентифікувати пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком комплексний підхід, що поєднує візуалізацію з сучасними лабораторними можливостями [40].

В умовах сьогодення невід'ємною частиною діагностичного пошуку ознак ХСН стала лабораторна оцінка плазмової концентрації надійного біомаркера – МНУП, що обумовлено перевагами у його застосуванні: можливістю легкого і точного вимірювання, наявністю експрес-тестів, відносно невеликою вартістю [22]. Згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо ведення хворих з серцевою недостатністю [168] вимірювання рівня валідного біомаркера - циркулюючого МНУП визначається як перший крок в алгоритмі діагностики ХСНзбФВ ЛШ.

Оскільки метаболічні процеси в організмі тісно пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань, не вщухає інтерес до дослідження гуморальних агентів, які їх поєднують. Будучи сполучною ланкою між гемодинамічними ефектами і метаболічним синдромом, МНУП може відігравати важливу роль в ініціації і прогресуванні як супутніх серцево-судинних ускладнень, так і метаболічної дисфункції [84]. Саме тому можливі механізми порушення регуляції рівня циркулюючого пептиду за умов коморбідності ГХ та ЦД 2 продовжують цікавити науковців.

Хоча основною причиною збільшення продукції МНУП вважають об'ємне перевантаження порожнин серця [106, 193], клінічна інтерпретація плазмового рівня гормону передбачає врахування й інших чинників, здатних на неї впливати. Серед них виділяють спадковість, гендерні, расові, етнічні особливості, вік, ожиріння та інші [96, 80].

На особливу увагу заслуговує спадковість як провідний фактор ризику розвитку як ГХ, так і ЦД 2 при тому, що генотип є важливою детермінантою рівнів МНУП в плазмі крові. Незважаючи на те, що кількість досліджень, присвячених вивченню генетично запрограмованих порушень в роботі серцево-судинної системи щороку збільшується, деякі положення відносно ролі поліморфізму генів-предикторів залишаються дискутованими [25]. Зокрема, це стосується експресії МНУП, що детермінується відповідним геном (локус T-381C) і, певною мірою, може залежати від його структурної організації. У свою чергу порушення регуляції системи натрійуретичних пептидів є вагомим

фактором в ініціації і прогресуванні міокардіальної дисфункції та супутніх серцево-судинних ускладнень.

Встановлено, що поліморфізми натрійуретичної пептидної системи пов'язані з плазмовим рівнем МНУП, артеріальною гіпертензією, параметрами ЕхоКГ та частотою госпіталізацій з приводу серцево-судинних подій [108, 162]. На сьогодні доведено, що МНУП має широкий діапазон потужних біологічних ефектів, в тому числі метаболічних, а генетичний варіант rs198389 у межах локусу МНУП відіграє потенційну причинно-наслідкову роль в етіології ЦД 2 [200].

Хоч на дослідженні модулюючого впливу генетичних факторів на структурно-функціональний стан міокарда і метаболічний гомеостаз зосереджено значну увагу науковців, однак дотепер однозначних послідовних асоціацій продемонстровано не було. Саме тому представлена наукова робота спрямована на вивчення поліморфізму гена МНУП, нарівні з відповідною плазмовою концентрацією гормону у чоловіків, мешканців Поділля, за умов коморбідності ГХ з ЦД 2 при різних структурно-функціональних станах міокарда та обміну глюкози і ліпідів з метою підвищення ефективності діагностики початкових стадій ХСНзбФВ ЛШ.

Так як гендерні відмінності також можуть ускладнювати клінічну інтерпретацію серцевих гормонів, є необхідність розділяти обстежувані групи за статтю [188, 175]. Оскільки демографічна ситуація ХХІ сторіччя характеризується зростанням смертності від серцево-судинних захворювань чоловіків працездатного віку, яка перевищує смертність жінок аналогічного віку в 3–4 рази, то до груп порівняння було залучено осіб виключно чоловічої статі. Крім того, пацієнти не були родичами і в третьому поколінні проживали в Подільському регіоні, на відстані понад 5 км один від одного, що виключає вплив расових і етнічних відмінностей на рівні МНУП [80]. Протокол дослідження схвалений комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова і локальною етичною комісією ВОСКДРЗН, отримано письмову згоду у всіх його учасників.

Першочергово оцінюванню підлягав генетичний поліморфізм гена МНУП (локус T-381C), як найбільш клінічно значущий. Попередньо проведено аналіз на

відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга, що описує рівноважний стан генів в ідеальній популяції. Аналіз розподілу поліморфізмів гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля, показав домінування генотипу Т381С в усіх групах зіставлення ( $p \leq 0,05$ ) при відсутності достовірної різниці між кількістю носіїв окремих варіантів генотипів. Наші результати узгоджуються з отриманими раніше в українській популяції чоловіків з ізольованим перебігом ГХ [163]. Згідно з літературними даними домінування генотипу Т381С та алелі С гена МНУП в осіб з кардіоваскулярними захворюваннями встановлено також серед мешканців Російської Федерації [12], Польщі [169], США [98], Ірану [72].

У чоловіків за коморбідного перебігу ГХ II та ЦД 2 дещо рідше зустрічався генотип С381С, порівняно з іншими групами зіставлення, хоч різниця не досягла рівня статистичної значущості. Аналогічні дані зафіксовано у французькій популяції, де цей генотип рідше зустрічався у хворих на ЦД 2, а також в осіб з підвищеним рівнем глюкози натще [147]. Оскільки частка носіїв генотипу С381С в усіх досліджуваних групах виявилася відносно невеликою, для точності статистичного аналізу прийнято рішення об'єднати осіб з генотипами Т381С та С381С в одну групу – носіїв алелі 381С гена МНУП.

Таким чином, в усіх групах порівняння переважали носії алелі 381С гена МНУП ( $p \leq 0,05$ ). Можна констатувати, що у хворих на ГХ II чоловіків, мешканців Поділля, зберігаються особливості носійства генотипів гена МНУП як за відсутності, так і за наявності ЦД 2 ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Роль обтяженої спадковості як фактору серцево-судинного ризику, що не модифікується, не викликає сумнівів, тому становив інтерес зв'язок поліморфізму гена МНУП саме з цією анамнестичною складовою у коморбідних хворих на ГХ та ЦД 2. З-поміж осіб з обтяженою спадковістю по ГХ зафіксовано більшу частку гомозигот Т381Т, ніж носіїв алелі С гена МНУП ( $p \leq 0,05$ ), що співпадає з результатами попереднього популяційного дослідження чоловіків, мешканців Поділля, з ізольованим перебігом ГХ [45]. Отримані дані, з урахуванням групи коморбідних хворих із ЦД 2, дозволяють підтвердити припущення, що

успадковане носійство алелі 381Т гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля, співвідноситься з високим фенотиповим ризиком виникнення ГЛШ та ГХ.

Подібні особливості в розподілі поліморфних варіантів гена МНУП прослідковано у коморбідних хворих з обтяженою спадковістю по ЦД 2. Серед них також переважають гомозиготи Т381Т ( $p \leq 0,05$ ), що може свідчити на користь несприятливої потенційної ролі носійства цього варіанту генотипу в плані ризику розвитку ЦД 2, однак для переконливості потрібні додаткові дослідження в цьому напрямку із покращеною узагальненістю.

Оскільки ХСНзбФВ ЛШ, асоційована з ожирінням є важливим субфенотипом ХСН з доказами, що підтверджують перехресні зв'язки між серцем та жировою тканиною [158], в представлений науковій роботі проаналізовано розподіл генотипів гена МНУП у групах порівняння залежно від величини ІМТ. За ізольованого перебігу ГХ статистично значущої різниці в розподілі виявлено не було, тоді як за коморбідного з ЦД 2 - чоловіків з ожирінням було більше серед носіїв алелі 381С ( $p < 0,01$ ). Варто зауважити, що відносно невеликий розмір вибірки осіб з ожирінням в групах зіставлення зумовлює необхідність додаткового підтвердження отриманих результатів.

Визначення плазмової концентрації МНУП як вірогідно раннього і тонкого показника початкових порушень функціонування серцево-судинної системи на сьогодні вважається найважливішим доступним діагностичним інструментом при підозрі розвитку ХСН, що може бути корисним при скрінінгу пацієнтів і надати додаткову прогностичну інформацію про ризик серцево-судинних ускладнень [86]. Ситуація щодо інформативності біомаркера ускладнюється за умов коморбідності, коли через ряд тісно пов'язаних між собою механізмів проявляється обтяжлива дія ЦД 2 на розвиток і перебіг ХСН [145].

Загалом основна причина коливання рівня циркулюючого МНУП в осіб з метаболічними захворюваннями остаточно не з'ясована. Розглядається залежність від дисбалансу адипокінів, таких як лептин або адипонектин, активності неприлізину, ключового ферменту, що регулює метаболізм НУП, рівень якого підвищений при ЦД 2, а також від рівня інсуліну [158]. Згідно з інформацією

авторитетних фахових джерел наявний ряд розбіжностей відносно інформативності МНУП у хворих на ЦД 2 [203, 97]. Досі суперечливою є інформація щодо самостійного впливу ЦД 2 на концентрацію гормону та не цілком зрозумілі причини підвищення його плазмового рівня навіть без супутньої ХСН і клінічно значущого зниження ниркової функції [176]. Рядом авторів засвідчено, що МНУП може бути інформативним діагностичним і прогностичним маркером у пацієнтів з ЦД 2 за наявності систолічної дисфункції ЛШ, німої ішемії міокарда, нещодавніх коронарних подій [196], тоді як за їх відсутності результати суперечливі [129, 143, 103].

Дискутабельним залишається питання інформативності біомаркера при поєднаній патології: ГХ, ЦД 2 і ХСН, що зумовлено складними взаємозв'язками між цими патологічними станами і може вплинути на його значущість як індикатора важкості ХСН [20, 17, 70]. В останньому опублікованому Berezin AE та Berezin AA аналізі англomовних публікацій, які отримані з бібліографічних баз даних MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science та Cochrane Central вказується, що при звичайному підході, заснованому на застосуванні натрійуретичних пептидів та серцевих тропонінів у повсякденній клінічній практиці, немає жодних доказів того, що ці біомаркери мають однакові діагностичні та прогностичні значення для пацієнтів із переддіабетом та встановленим діагнозом ЦД 2 [80].

З огляду на вищевказане до завдань дослідження включено визначення циркулюючого МНУП залежно від поліморфізму кодуючого гена у чоловіків, хворих на ГХ II з початковими стадіями ХСН (I-II ФК за NYHA) за наявності коморбідного ЦД 2. Встановлено, що у чоловіків, мешканців Поділля, сироваткові рівні МНУП є вищими при поєднанні ГХ II з ЦД 2, ніж при ізольованому перебігу ГХ ( $p < 0,00001$ ), що може бути ознакою протидії більш значній активації РААС, яку спричиняють додаткові специфічні патогенетичні механізми ушкодження серцево-судинної системи за умов коморбідності. При цьому натрійуретичні пептиди, як складові антигіпертензивної системи організму забезпечують

компенсаторну рівновагу по відношенню до натрій-утримуючих гормонів, що активуються РААС.

Можливе пояснення підвищеного рівня циркулюючого гормону при ЦД 2 запропоновано Paulus WJ і Tschöpe C у новій парадигмі розвитку ХСНзбФВ при ЦД 2 [164]. На патофізіологічному рівні збільшення серцем виробництва МНУП стимулюється не тільки розтягненням міокарда, вторинним до гемодинамічних коливань, але й запаленням, що посилює його синтез відмежовано від будь-яких гемодинамічних змін. Системний прозапальний стан при ЦД 2 викликає коронарне мікросудинне запалення ендотелію, зменшується біодоступність оксиду азоту, вміст циклічного гуанозинмонофосфату та активність протеїнкінази G у сусідніх кардіоміоцитах, яка бере участь у внутрішньоклітинному сигнальному шляху натрійуретичних пептидів. Це сприяє розвитку гіпертрофії та інтерстиціального фіброзу, підвищеній діастолічній жорсткості ЛШ й розвитку серцевої недостатності. Отримані результати узгоджуються з численними літературними даними щодо більш високих рівнів циркулюючого МНУП у хворих на ЦД 2 [144, 176, 165, 180].

Варто зазначити, що одним із обмежень при застосуванні МНУП є відсутність загальновизнаної його межі, що призвело до неоднорідних критеріїв залучення хворих у великі клінічні випробування і могло вплинути на їх результати [160, 92, 104, 140]. Досі не встановлено чітких межових рівнів біомаркера для різних фенотипів ХСН та при коморбідних станах [79]. Із цих міркувань для більш точної інтерпретації та персоніфікації лабораторних даних одним із завдань наукового дослідження був розрахунок скоригованих порогових рівнів МНУП для ранньої діагностики ХСНзбФВ ЛШ при поєднанні ГХ та ЦД 2 з урахуванням деяких фенотипових особливостей хворих. Робота над вирішенням цього завдання стала продовженням попередніх напрацювань, які стосувалися хворих з ізольованим перебігом ГХ і були здійснені співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова [45, 47, 52].



Визначено, що пороговий плазмований рівень МНУП  $< 58,37$  пг/мл (специфічність – 100,0 %, чутливість – 95,7 %, безпомилковість – 97,9 %, хибнонегативна відповідь – 4,3 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0 %) дозволяє виключити наявність ХСНзбФВ у чоловіків з ГХ II та ЦД 2. Цей межовий рівень показника доцільно застосовувати при проведенні скринінгу по відмежуванню осіб, які потребують ЕхоКГ дообстеження з детальним аналізом діастолічної функції міокарда і найбільше виграють від профілактичних стратегій [209], а також в експертних випадках при недостатньо інформативній візуалізації.

Проведений аналіз асоціацій між рівнем МНУП та поліморфізмом кодуєчого гена в групі коморбідних хворих цієї вибірки виявив тенденцію до нижчого рівня гормону у гомозигот Т381Т порівняно з носіями алелі 381С ( $p \leq 0,1$ ), що аналогічно раніше отриманим результатами у чоловіків, мешканців Поділля, за ізольованого перебігу ГХ [26, 47]. Подібні дані приводять Y. Takeishi et al., які у змішаній популяції мешканців Японії із ХСН зафіксували вищий плазмований рівень гормону у носіїв алелі 381С гена МНУП, тимчасом як генотип Т381Т асоціювався з найнижчим рівнем пептиду [192]. У змішаній когорті осіб, мешканців Північної Америки, з верифікованою есенціальною гіпертензією, успадкування генотипу із наявністю алелі 381С гена МНУП також асоціювалося з більш високою плазмовою концентрацією пептиду [98].

В нещодавно опублікованих результатах дослідження STOP-HF Trial продемонстровано, що серед суб'єктів з серцевою недостатністю (стадія А і В) алель С генетичного варіанту МНУП rs198389 пов'язана з більш високим рівнем циркулюючого пептиду та сприятливим клінічним фенотипом, який характеризується меншим ризиком появи артеріальної гіпертензії, нових випадків розвитку систолічної дисфункції ЛШ та основних несприятливих серцево-судинних подій. На думку авторів, вказані особливості підтверджують концепцію, що хронічний вплив дещо вищих плазмових рівнів МНУП може мати захисний серцево-судинний ефект у суб'єктів із ризиком розвитку СН [89]. Осіб у яких відсутній захисний генотип rs198389 в дослідженні позначено як таких, що мають більш високий ризик основних несприятливих серцево-судинних подій. Автори

вважають важливим, що ці висновки закладають основу для майбутніх клінічних досліджень, спрямованих на перевірку ролі натрійуретичних пептидів при генетичному тестуванні і застосуванні відповідної терапії для профілактики дисфункції ЛШ [89].

З огляду на вказане вбачається, що врахування виявлених генотипових відмінностей у циркулюючих рівнях МНУП може допомогти покращити тестові характеристики цього біомаркера і підвищити ефективність ранньої діагностики дисфункції ЛШ у чоловіків з ГХ та ЦД 2. Зазначене стало підставою для розрахунку персоналізованих межових рівнів біомаркера для носіїв поліморфних генотипів гена МНУП.

Для виключення ХСНзбФВ ЛШ у носіїв генотипу T381T референтним пороговим плазмовим рівнем МНУП є  $< 50,54$  пг/мл (чутливість – 87,5 %, специфічність – 100,0 %, безпомилковість – 93,9 %, хибнонегативна відповідь – 12,5 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0 %), тоді як для носіїв алелі С він становить  $< 59,82$  пг/мл (чутливість – 91,3 %, специфічність – 100,0 %, безпомилковість – 94,3 %, хибнонегативна відповідь – 8,7 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0 %).

Одним із чинників, які пов'язані з дисрегуляцією МНУП є ожиріння. Циркулюючий рівень пептиду зазвичай нижчий у пацієнтів з ожирінням порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла й аналогічний ступінь ХСН, що вважається прогностично несприятливим фактором [158, 156]. Незважаючи на знижений рівень серцевого гормону при ожирінні, науковці вважають його важливим інструментом для скринінгу та прогнозування ХСН, хоч і з нижчим діагностичним порогом [170, 187].

У досліджуваній нами групі чоловіків з ГХ II та ЦД 2, які мали ожиріння також визначено тенденцію до більш низьких рівнів циркулюючого пептиду, ніж за його відсутності хоч різниця, проти очікування, не досягала рівня достовірності. Варто відмітити, що за коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 у осіб з супутнім ожирінням плазмова концентрація МНУП була достовірно вищою ( $p < 0,01$ ), ніж у хворих на ГХ з ожирінням, які не мали супутнього ЦД 2.

Результати останніх експериментальних та клінічних досліджень вказують, що ожиріння є не просто епіфеноменом або помітною супутньою патологією у пацієнтів із серцевою недостатністю, а має безпосередній зв'язок з патогенезом ХСНзбФВ. Науковці свідчать, що оцінювання циркулюючого МНУП з використанням граничних значень, що скориговані з урахуванням ІМТ, повинно покращити діагностику й точність прогнозування у пацієнтів з фенотипом ХСНзбФВ ЛШ[95].

З огляду на вищевказане, у результаті проведених нами розрахунків визначено, що межовий рівень МНУП  $< 56,33$  пг/мл може допомогти виключити ХСНзбФВ ЛШ в осіб чоловічої статі з ГХ II у поєднанні з ЦД 2 та супутнім ожирінням (чутливість – 88,4 %, специфічність – 100,0 %, безпомилковість – 88,6 %, хибнонегативна відповідь – 11,6 %, хибнопозитивна відповідь – 0,0%).

Враховуючи існуючі застереження щодо мінливості значень МНУП та особливостей їх тлумачення у пацієнтів з ЦД 2 [99], в дисертаційній роботі проведено аналіз асоціації між плазмовими рівнями гормону та HbA1c. У хворих з рівнем HbA1c  $\leq 8$  % плазмова концентрація МНУП була вищою, ніж у осіб з HbA1c  $> 8$  %, хоча різниця не досягла рівня статистичної значущості, що може бути обумовлено невеликим розміром вибірки коморбідних хворих із неконтрольованим ЦД 2. Отримані дані співставні з результатами ряду японських та російських науковців [124, 17]. На противагу зазначеному, в італійській популяції отримано відомості про більш високий плазмовий рівень МНУП на тлі неконтрольованого ЦД 2 [174]. До подібного висновку дійшли турецькі науковці, які вказують, що поганий контроль глікемії може супроводжуватися високим рівнем МНУП і призвести до гіпердіагностики ХСН [99]. Через існуючі розбіжності вбачається необхідність у подальших дослідженнях відповідного спрямування.

Однією з найвагоміших спільних ланок в патогенезі ГХ та ЦД 2 є дисліпідемія, тому в процесі дослідження проведено порівняльний аналіз показників ліпідогам у когорті чоловіків, мешканців Поділля. Рівні ТГ у представників обох основних груп були достовірно вищими, ніж у осіб

контрольної групи, водночас рівні ХС ЛПВЩ - навпаки нижчими ( $p < 0,01$ ), що відповідно відобразилося на величині ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, яке характеризує внесок ліпопротеїдліполізу ТГ-вмісних ХС ЛПНЩ в утворення ХС ЛПВЩ і опосередковано ступінь інсулінорезистентності [68]. Перебільшення величини цього співвідношення понад 1,7 од. у чоловіків вважається додатковими ознаками атерогенності дисліпідемії, яка асоціюється із ЦД 2 і є її відмінною рисою. Найвище значення показника виявилось якраз в другій групі коморбідних хворих, хоча порівняно з першою - різниця не була достовірною, що може підтверджувати значущість феномена інсулінорезистентності в патогенезі ГХ та ХСН навіть тоді, коли клінічні і лабораторні ознаки порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 відсутні [29, 56, 35].

Публікації останніх років свідчать про вагомую роль й інших механізмів, які пов'язують метаболічний синдром з гіпертензією, однак відповідні ефекти інсулінорезистентності, включно з гіперглікемією та дисліпідемією, що синергічно взаємодіють із підвищенням АТ, викликаючи пошкодження судин та нирок можуть посилювати гіпертензію та пов'язане з цим ураження серцево-судинної системи [100].

Проведений нами кореляційний аналіз не виявив значимих асоціацій між рівнем МНУП, показниками ліпідограми та співвідношенням ТГ/ХС ЛПВЩ в обох клінічних групах хворих на ГХ, що співставно з деякими літературними даними [17]. На противагу цьому є відомості, що у літніх людей без явної серцевої недостатності нижчі квартилі МНУП корелюють з дисліпідемією [120]. У нещодавно опублікованому мета-аналізі (PubMed та Scopus; 2005-2018) також вказується на наявність зв'язку між вищими рівнями циркулюючих натрійуретичних пептидів та сприятливим ліпідним профілем [190]. Підтвердження існування кореляції між циркулюючим МНУП та індексом НОМА-IR у хворих на ЦД 2 та у осіб з ознаками метаболічного синдрому отримали японські і польські науковці [124, 135].

Беручи до уваги, що МНУП задіяний в регуляції метаболічних процесів, а науковці зосереджені на пошуку генів-кандидатів, які можуть обумовлювати

такий взаємозв'язок у науковій роботі проведено порівняльний аналіз показників вуглеводного та ліпідного спектру крові у чоловіків залежно від успадкованого поліморфізму гена МНУП при різних варіантах перебігу ГХ II.

З'ясовано, що з-поміж коморбідних хворих з ЦД 2 у носіїв алелі 381С рівень ГКН був достовірно нижчий ніж у носіїв генотипу Т381Т ( $p < 0,05$ ). Аналогічні дані отримано у французькій популяції, де алель С була пов'язана ще й з більш високими плазмовими концентраціями МНУП [147].

Натепер вважається, що більш вагомим фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж ГКН є рівень ППГ з яким пов'язують більшу вірогідність виникнення серцево-судинних захворювань навіть при задовільних показниках глікемічного профілю натще [65]. У досліджуваній когорті чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 рівень ППГ виявився достовірно вищим у гомозигот Т138Т, ніж у носіїв алелі 138С гена МНУП. Отримані дані дозволяють висловити припущення, що Т-алель гена МНУП задіяна у підвищенні сприйнятливості до ЦД 2 і може негативно впливати на подальший розвиток порушень вуглеводного обміну.

Вищезазначене співзвучно з результатами мета-аналізів, які надають докази захисного ефекту генотипу С138С на ризик розвитку ЦД 2 [92, 167]. Можливе пояснення отриманим даним пропонують японські науковці, які досліджували потенційну біологічну взаємодію та механізми взаємообтяження між ХСН та ЦД і виявили зворотно-пропорційну кореляцію між циркулюючим МНУП та інсулінорезистентністю [124]. Автори припускають, що поява асоціації між цими станами ймовірно пригнічується значним впливом натрійуретичних пептидів, які протидіють резистентності до інсуліну навіть на тлі метаболічно несприятливого фону при ХСН. З огляду на вказане можна припустити, що через нижчу експресію МНУП у носіїв алелі 138Т його може не вистачати для здійснення захисту від розвитку ЦД 2 при несприятливих умовах зовнішнього впливу.

Таким чином, встановлення приналежності до генотипу Т138Т гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля, може слугувати раннім сигналом для регулярного амбулаторного контролю ГКН і ППГ крові, а також для проведення

заходів з модифікації способу життя з метою попередження розвитку ЦД 2 і зниження впливу факторів ризику серцево-судинних захворювань.

На наступному етапі роботи здійснено порівняльний аналіз параметрів системної гемодинаміки та ЕхоКГ ознак структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків основних груп. У коморбідних хворих пульсовий АТ був достовірно вищий, ніж в осіб без ЦД 2 ( $p < 0,05$ ), що може бути обумовлено більшою жорсткістю судинної стінки, яка визнана одним із важливих чинників розвитку серцево-судинних ускладнень [51]. Показники ТЗСЛШ, ТМШП, ВТС ЛШ, величини ЛП та іММЛШ також були очікувано більшими у коморбідних хворих порівняно з чоловіками з інших груп зіставлення ( $p < 0,01$ ), що свідчить на користь специфічного негативного впливу ЦД 2 на міокард [102, 90]. ФВ, що характеризує функціональний стан серця була достовірно меншою у другій основній групі порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Зазначені особливості співставні з результатами інших науковців, які досліджували подібні когорти пацієнтів [63, 68, 59].

Порівняльний аналіз розподілу хворих з ГХ II за видом та ступенем ремоделювання ЛШ, а також станом трансмітрального кровотоку виявив в другій основній групі дещо більшу кількість чоловіків з вираженою та ексцентричною гіпертрофією ЛШ порівняно з першою клінічною групою ( $p \leq 0,1$ ), а також наявність у переважної більшості з них ДД ЛШ, що асоціювалося з проявами ХСНзбФВ ЛШ, ФК I-II за NYHA. Отримані результати відповідають літературним даним щодо більш вагомої перебудови міокарда у хворих на ЦД 2 із розвитком діабетичної кардіоміопатії та формуванням рестриктивного фенотипу із концентричним ремоделюванням та ДД ЛШ [3, 68, 181].

Для визначення можливих спадкових передумов розвитку і прогресування серцевих порушень проведено аналіз особливостей системної гемодинаміки, структурно-функціонального стану міокарда та плазмової концентрації МНУП залежно від поліморфізму кодуючого гена у хворих на ГХ II з коморбідним з ЦД 2. Достовірної різниці в частоті розподілу хворих за ступенем артеріальної гіпертензії при носійстві певних алелей гена МНУП порівняно з групою без

супутнього ЦД 2 не виявлено, однак в обох основних групах рівень пульсового тиску був достовірно вищим у гомозигот Т381Т, ніж у носіїв алелі 381С.

У гомозигот Т381Т першої основної групи величини розмірів та об'ємів ЛШ: КДР, КСР, іКДО, іКСО і ЛП, а також показники трансмітрального кровотоку: Е/А, Е/Е' та IVRT були достовірно більшими, ніж у носіїв алелі 381С. Гомозиготи Т-381Т другої основної групи вирізнялися достовірно більшими величинами ТЗСЛШ, ЛП, іММЛШ, Е/А, Е/е', ДТ при тому, що показники IVRT та ФВ були меншим, ніж у носіїв алелі 381С, що свідчить про більш вагомий порушення структурно-функціонального стану міокарда.

Для встановлення зв'язку між успадкованим носійством поліморфних варіантів гена МНУП та окремими параметрами системної та внутрішньо-серцевої гемодинаміки у групах зіставлення було використано метод рангової кореляції Кендала. В результаті розрахунків отримано підтвердження, що досліджуваний генетичний поліморфізм певною мірою асоціюється із показниками, що характеризують системну гемодинаміку, ступінь ремоделювання міокарда та ДД ЛШ у чоловіків, мешканців Поділля, незалежно від особливостей перебігу ГХ.

У ході роботи встановлено, що при поєднанні ГХ та ЦД 2 носійство генотипу Т381Т гена МНУП асоціювалося з більш вираженим ступенем гіпертрофії і ремоделювання ЛШ ( $p < 0,05$ ), а також вагомими діастолічними змінами ( $p < 0,05$ ), ніж носійство алелі С, що узгоджується з результатами, отриманими в цій популяції при ізольованому перебігу ГХ [48]. Відомості про подібні асоціації представлені і в зарубіжних публікаціях. Зокрема, у мешканців Нової Зеландії виявлено залежність між успадкуванням варіанту rs198389 гена МНУП, рівнем АТ, ремоделюванням ЛШ, його функціональною здатністю та частотою розвитку ЦД 2 [108]. Також з'ясовано, що у південно-китайській популяції хворих на ІХС з дисліпідемією поліморфізм rs198389 асоціюється з прогресуванням дисфункції ЛШ [208].

Отримані дані дозволяють припустити, що наявність асоціацій між досліджуваними успадкованими ознаками та структурно-функціональними

показниками міокарда не виключають причетності 138 локусу гена МНУП до патогенетичних механізмів розвитку ремоделювання ЛШ, формування ДД та ХСНзбФВ ЛШ у хворих з коморбідними ГХ II і ЦД 2, а носійство генотипу Т381Т підвищує сприйнятливність до виникнення негативних структурних, функціональних та метаболічних змін в міокарді за відповідних несприятливих умов зовнішнього впливу. Вірогідно, що успадковане носійство гомозиготного генотипу Т381Т обумовлює меншу протидію активності РААС, яка є основною ланкою патогенезу ГХ та ЦД 2.

Наразі МНУП вважається потужним неінвазивним інструментом діагностики ХСН, але не втрачає актуальності дослідження його ролі у формуванні структурних змін міокарда. З метою висвітлення залежностей, що пов'язані з механізмами розвитку ГХ, ЦД 2 та ХСНзбФВ ЛШ застосовано метод рангової кореляції Спірмена. У чоловіків з ізольованим перебігом ГХ виявлено існування значущої позитивної кореляції між рівнем МНУП та показниками іКДО, розміру ЛП, Е/А, Е/е', а також негативної - з величинами IVRT та DT, що співпадає з літературними даними [146]. У коморбідних хворих з ЦД 2 також виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем МНУП та розміром ЛП, показниками Е/А, Е/е', тоді як з величиною DT кореляція протилежна.

Математичні моделі, розроблені на основі покрокового множинного регресійного аналізу, свідчать, що у пацієнтів із ізольованим перебігом ГХ рівень МНУП пов'язаний з параметрами внутрішньо-серцевої гемодинаміки та діастолічної функції ЛШ, а у хворих з ЦД 2 - ще й зі станом системної гемодинаміки й ІМТ. Отримані результати співзвучні з літературними даними щодо вищої концентрації МНУП у коморбідних пацієнтів з концентричною або ексцентричною ГЛШ і ДД ЛШ порівняно з хворими на ГХ та ЦД 2 без ознак ремоделювання міокарда [70].

Із застосуванням покрокового множинного регресійного аналізу виокремлено фактори, які в найбільшій мірі пов'язані з плазмовим рівнем МНУП у хворих обох основних груп, і розроблено відповідні математичні моделі. Згідно з отриманими рівняннями регресії плазмовий рівень МНУП асоційований з



параметрами внутрішньо-серцевої гемодинаміки та діастолічної функції ЛШ у чоловіків із ГХ II, а у коморбідних хворих з ЦД 2 - ще й з рівнем ДАТ та ІМТ. Наявність достовірного кореляційного зв'язку між вищевказаними показниками підтверджує значущість ролі МНУП у формуванні структурних змін у серці, а також важливість його оцінки як маркера дисфункції міокарда (в тому числі діастолічної) у хворих з різними варіантами перебігу ГХ.

На сьогодні доведено, що за рахунок секреції МНУП серце, як ендокринний орган, може відігравати центральну роль і в підтриманні енергетичного балансу [142, 200, 141]. З огляду на це не вщухає науковий інтерес до вивчення спадкових передумов експресії МНУП та їх впливу на регуляцію кардіогемодинамічних і метаболічних процесів при взаємообтяжливій коморбідній патології.

Проведений в науковій роботі аналіз асоціацій між генетичними варіаціями гена МНУП та плазмовим рівнем гормону у чоловіків з різним перебігом ГХ показав, що незалежно від ступеня ГЛШ і варіанту ремоделювання у гомозигот Т381Т рівень МНУП був достовірно нижчий, ніж у носіїв алелі 381С, ( $p < 0,05$ ). Аналогічні дані отримано в російській популяції хворих з ІХС. При цьому дослідники зазначили, що алель Т і генотип Т381Т асоціювалися з високим ризиком розвитку, важкістю і несприятливим перебігом ХСН [12]. Інші науковці повідомляють, що у змішаній когорті осіб з ГХ, мешканців Північної Америки, успадкування генотипу із наявністю алелі 381С також пов'язано з високою плазмовою концентрацією пептиду, але не асоціюється з серцево-судинним фенотипом або виживанням хворих [98].

У ході наукової роботи відслідковано взаємозв'язок між станом діастолічної функції ЛШ та рівнем циркулюючого гормону у основних клінічних групах. У чоловіків з ЦД 2, що мали ознаки ДД ЛШ, рівні плазмової концентрації МНУП були статистично значуще вищими, ніж в осіб із ДД на тлі ізольованого перебігу ГХ:  $105,99 \pm 3,76$  проти  $82,00 \pm 4,01$  пг/мл;  $p < 0,01$ . В обох групах рівні МНУП співвідносилися зі ступенем ДД ЛШ ( $p < 0,05$ ), однак хворі на ЦД 2 вирізнялися вищими рівнями циркулюючого гормону при відповідних ступенях гемодинамічних порушень ( $p < 0,01$ ). У гомозигот Т381Т гена МНУП з ознаками

ДД ЛШ рівні плазмової концентрації МНУП були нижчими порівняно з носіями алелі С ( $p < 0,01$ ).

Про схожі тенденції у загальній популяції з вищою силою асоціацій при наявному ЦД 2 повідомляють науковці з Нідерландів [134]. У більш ранніх дослідженнях хворих на ЦД 2 із застосуванням багатофакторного аналізу вказується на визначальну діагностичну роль МНУП щодо ДД ЛШ лише у випадках помірного або важкого її ступеня на відміну від м'якого, коли різниця порівняно з пацієнтами без ДД ЛШ не була значущою [143].

У 2020 році Remmelzwaal S et al. опубліковано результати першого систематичного огляду та мета-аналізу досліджень МНУП/NT-proМНУП як діагностичних маркерів для виявлення ДД ЛШ та ХСНзбФВ ЛШ [171]. На думку експертів натрійуретичні пептиди краще виключають ДД ЛШ, ніж її доводять. Водночас дослідження надає докази того, що вказані біомаркери можуть бути корисними для виключення ДД ЛШ у певних умовах за низької її поширеності. Цей підхід може бути придатним для скринінгу пацієнтів з високим ризиком ХСНзбФВ ЛШ, а саме при первинному обстеженні хворих на ЦД 2 [171].

Науковці наголошують, що через додаткові діагностичні труднощі, спричинені поширеними супутніми захворюваннями [156, 88], для первинної діагностики ХСНзбФВ ЛШ слід застосовувати визначення плазмової концентрації МНУП в поєднанні з ехокардіографією, що відповідає керівним принципам чинних міжнародних гайдлайнів. Оскільки раннє розпізнавання ХСНзбФВ ЛШ є ключовим у запобіганні подальших незворотних змін в роботі серцево-судинної системи, майбутні дослідження повинні зосередитись на можливостях МНУП у скринінгових програмах пацієнтів групи ризику, а саме хворих на ЦД 2 для виявлення ДД ЛШ як попередника ХСНзбФВ на первинній ланці медичної допомоги [171].

Встановлені нами генетично детерміновані особливості експресії МНУП у чоловіків з коморбідними ГХ II та ЦД 2 з ознаками ДД ЛШ зумовили можливість розрахунку його персоніфікованих межових рівнів для більш точної біомаркерної інтерпретації і уникнення діагностичних помилок. У гомозигот Т381Т гена

МНУП плазмовий рівень біомаркера  $< 55,57$  пг/мл дозволяє виключити ДД ЛШ (чутливість – 95,8 %, специфічність – 97,9 %, безпомилковість – 97,1 %, хибнонегативна відповідь – 4,2 %, хибнопозитивна відповідь – 2,1 %), тоді як для носіїв алелі 381С він становить  $< 69,13$  пг/мл (чутливість – 89,1 %, специфічність – 82,2 %, безпомилковість – 85,7 %, хибнонегативна відповідь – 11,1 %, хибнопозитивна відповідь – 17,8 %), відповідно.

При співставленні біохімічних та гемодинамічних параметрів у гомозигот Т381Т гена МНУП встановлено, що у них з нижчим рівень циркулюючого гормону, ніж у носіїв алелі 381С асоціюється вищий рівень пульсового АТ ( $p < 0,01$ ), більша частота розвитку ексцентричної ГЛШ ( $p < 0,05$ ) та вагоміші розлади діастолічної функції ЛШ.

Фізіологічні механізми, що лежать в основі таких асоціацій описує Kuhn M. [136]. Оскільки МНУП функціонує як захисний механізм проти біомеханічного стресу та його шкідливих наслідків перевантаження обсягом і тиском, він захищає серце від великого перед- та після- навантаження, сприяючи діурезу та натрійурезу, а також, індукуючи розширення судин. Злагоджена ендокринна дія системи натрійуретичних пептидів/гуанілілциклази не тільки регулює системний АТ та внутрішньосудинний об'єм, але й спричиняє також місцеві серцеві ефекти, що протидіють гіпертрофії та фіброзу міокарда. З огляду на це, можна припустити, що у гомозигот Т381Т через знижену продукцію МНУП створюються передумови недостатньо вираженої захисної дії гормону на міокард при впливі біомеханічного стресу.

Зазначені взаємозв'язки за умов коморбідності ГХ та ЦД 2 вписуються в запропоновану Paulus WJ і Tschöpe C парадигму розвитку ХСНзбФВ ЛШ [164]: посилення системного запалення, обумовленого ЦД 2 спричиняє окислювальний стрес, призводить до зниження біодоступності міокардіального оксиду азоту, що у свою чергу знижує активність протеїнкінази G, яка бере участь у внутрішньоклітинному сигнальному шляху натрійуретичних пептидів. Внаслідку збільшується жорсткість і гіпертрофія шлуночків. Автори підкреслюють, що пацієнти з діабетичною ХСНзбФВ, враховуючи дещо відмінну патофізіологію,

мають особливо високий ризик серцево-судинних ускладнень, при цьому плазмові маркери запалення повинні бути включені в діагностичні алгоритми.

Водночас у зарубіжній літературі зустрічаються повідомлення про відсутність асоціацій між поліморфізмом гена МНУП і ризиком розвитку дисфункції міокарда. У змішаній когорті осіб (EPIC-Norfolk study; США) не виявлено достовірного зв'язку між генотипами rs198389 та ризиком виникнення ХСН незалежно від наявності гіпертензії, ожиріння та ІХС. На думку авторів, фізіологічна активація МНУП при посиленій механічній деформації серця може перекрити невеликі генетично обумовлені відмінності у рівнях пептиду. Не виключається, що незначний генетичний вплив на окремі підтипи синдрому серцевої недостатності, пов'язаний з поліморфізмом відповідного гена може не відобразитися на ризику її розвитку в цілому [166].

Наразі, через існуючі суперечності, перспективним вбачається подальше вивчення детермінуючої ролі поліморфізму гена МНУП, який бере участь у кодуванні відповідного гормону. Комплексний підхід, що передбачає врахування генетичних відмінностей, пов'язаних з ними рівнів біомаркерів та результатів ультразвукової візуалізації може сприяти більш ранній ідентифікації хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень і в першу чергу ХСН. Така тактика виглядає особливо корисною щодо безсимптомних пацієнтів з ізольованою ДД ЛШ, які потрапляють в діагностичну сіру зону.

Окрім визначення плазмової концентрації МНУП, що дозволяє скоротити час до призначення лікування, зменшити його загальну вартість і терміни госпіталізації потенційно важливим кроком до розробки терапевтичної стратегії, яка здатна вплинути на перебіг і прогноз серцево-судинних захворювань є встановлення предикторів виникнення ХСН [18].

На заключному етапі дисертаційної роботи за допомогою регресійного аналізу у чоловіків, мешканців Поділля, з різним перебігом ГХ, виділено предиктори розвитку ХСНзбФВ ЛШ та здійснено розрахунок відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом. Згідно з отриманими результатами такі потенційні фактори ризику, як пульсовий тиск >50 мм. рт. ст., плазмова концентрація МНУП

>35 пг/мл, формування концентричної, ексцентричної, вираженої гіпертрофії та ДД ЛШ значуще позитивно асоціюють з розвитком ХСНзбФВ в обох основних групах хворих на ГХ. Ці результати перегукуються з раніше отриманими у чоловіків з ізольованим перебігом ГХ [54].

За умов коморбідності ГХ та ЦД 2 до вагомих прогностичних ознак можуть бути долучені ще й сироватковий вміст ППГ >7,8 ммоль/л та HbA1c >8%. Найвищі рангові позиції в обох досліджуваних групах займають рівень циркулюючого МНУП, формування концентричної гіпертрофії та ДД ЛШ, а у коморбідних хворих ще й вміст ППГ. Співставлення статистично значущих  $\chi^2$  Пірсона для виділених предикторів розвитку ХСНзбФВ ЛШ в обох групах хворих показало, що за коморбідності ГХ та ЦД 2 зберігається тенденція до вищої сили асоціацій, незалежно від поліморфізму гена МНУП (за винятком КГ ЛШ у гомозигот Т381Т).

Отримані результати дозволяють припустити, що при коморбідному перебігу захворювань найбільш несприятливим у плані розвитку ХСНзбФВ ЛШ є фенотип хворих у яких реєструється підвищена концентрація МНУП >35 пг/мл, пульсовий тиск >50 мм рт, ознаки концентричної гіпертрофії та ДД ЛШ. Виявлення таких фенотипових особливостей може бути базою для подальшого вдосконалення алгоритму індивідуального прогнозу та лікувальної тактики при ХСНзбФВ ЛШ.

Для оцінки впливу ЦД 2 на значущість виділених предикторів при формуванні ХСНзбФВ ЛШ було співставлено досліджувані параметри у групах з різним перебігом ГХ і сформовану відповідну матрицю. Аналіз отриманих величин  $\chi^2$  Пірсона показує, що успадковане носійство генотипу Т381Т гена МНУП у коморбідних хворих з ЦД 2 асоціюється з вищим ризиком формування ЕГ ЛШ та ДД ЛШ, ніж носійство алелі С, що, в свою чергу, не виключає існування асоціації між поліморфізмом гена МНУП і сприйнятливістю до виникнення негативних структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків цієї популяції за відповідних умов зовнішнього впливу.

Виявлення несприятливого варіанту генотипу (Т381Т) гена МНУП у чоловіків, мешканців Поділля, може послужити раннім сигналом для модифікації способу життя з метою зниження впливу факторів серцево-судинного ризику. У свою чергу проведення повноцінної вторинної профілактики ХСН у вказаних осіб сприятиме покращенню якості життя та збільшенню його тривалості.

На основі прогностичних моделей, побудованих за допомогою дискримінантного аналізу при різних варіантах перебігу ГХ, з'ясовано з достатньою достовірністю, що формування ХСНзбФВ ЛШ за ізольованого перебігу ГХ асоційовано з плазмовою концентрацією МНУП, величинами ІМТ, КСР, іКСО, іКДО, ТЗСЛШ, DT, E/e', E/A, IVRT(Λ-Уїлкса =0,15, F (12,49) =22,85, Канонічний R = 0,92,  $\chi^2 = 101,88$ , p<0,001). За коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 формування ХСНзбФВ ЛШ залежить від плазмової концентрації МНУП, величин ІМТ, ДАТ, КСР, КДР, ТЗСЛШ, іММЛШ, ЛП, ФВ, E/e', E/A (Λ-Уїлкса =0,52, F (12,57) = 4,46, Канонічний R = 0,69,  $\chi^2 = 41,03$ , p<0,0001).

Перелік компонент, які мають вплив на розвиток ХСНзбФВ ЛШ при різних варіантах перебігу ГХ подібний, однак вагомість їх ролі різниться, що може бути відображенням певних патогенетичних особливостей формування діабетичної кардіоміопатії та гемодинамічних зрушень за умов коморбідності ГХ та ЦД 2.

Наразі перспективним підходом вбачається подальше вивчення патогенетичних ланок формування поєднаної патології для визначення ролі генетичних поліморфізмів у розвитку й прогресуванні коморбідності в українській популяції хворих з метою відпрацювання тактики ранньої профілактики для зниження ризику серцево-судинних ускладнень, що може надати потенційних шансів на збільшення тривалості життя пацієнтів.

Таким чином, результати отримані в процесі проведення наукової роботи відкривають ширші горизонти для подальших досліджень з метою оптимізації та індивідуалізації зазначеної коморбідності та її ускладнень.

Дисертаційна робота була завершена досягненням мети і виконанням усіх поставлених завдань дослідження з використанням сучасних методів діагностики.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано вирішення актуальної для клініки внутрішніх хвороб задачі – удосконалення ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНзбФВ ЛШ) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2) у чоловіків, мешканців Поділля, на підставі вивчення поліморфізму (rs 198389) гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) та визначення відповідних плазмових рівнів цього біомаркера, а також стану кардіогемодинаміки та показників вуглеводного і ліпідного обмінів.

1. У чоловіків 40-68 років, мешканців Поділля, за умов коморбідності ГХ та ЦД 2 не виявлено відмінностей у розподілі частот генотипів (rs 98389) гена МНУП, порівняно з особами без ознак серцево-судинних та ендокринних захворювань і хворими з ізольованим перебігом ГХ.

2. За умов поєднаного перебігу ГХ II та ЦД 2, незалежно від поліморфізму гена МНУП, визначаються достовірно вищі рівні циркулюючого пептиду, ніж за ізольованого перебігу ГХ ( $102,18 \pm 4,18$  проти  $77,40 \pm 2,85$  пг/мл;  $p < 0,00001$ ), що обумовило доцільність розрахунку скоригованого межового рівня показника для покращення його тестових характеристик як орієнтовного сурогатного маркера ранньої діагностики ХСНзбФВ ЛШ при відповідній поєднаній патології.

За наявності ожиріння у коморбідних хворих з ГХ II та ЦД 2 плазмові рівні МНУП вищі, ніж у чоловіків з ожирінням та ГХ II без супутнього ЦД 2 ( $100,39 \pm 5,77$  проти  $75,68 \pm 5,03$  пг/мл;  $p \leq 0,01$ ).

3. При коморбідному перебігу ГХ та ЦД 2 у гомозигот T381T гена МНУП визначається тенденція до нижчих рівнів плазмової концентрації пептиду ніж у носіїв алелі C ( $96,63 \pm 6,44$  проти  $105,08 \pm 5,41$  пг/мл;  $p < 0,1$ ), при ізольованому перебігу ГХ ця різниця є достовірною ( $p < 0,00001$ ).

4. Носійство алелі 381Т гена МНУП за умов коморбідності ГХ та ЦД 2 асоціюється з вищим вмістом постпрандіальної глюкози крові, ніж носійство алелі 381С ( $8,85 \pm 0,16$  проти  $8,16 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ).

5. Визначено, що носійство генотипу Т381Т гена МНУП (rs 198389) у чоловіків з коморбідними ГХ та ЦД 2, як і за ізольованого перебігу ГХ, асоціюється із більш значущими змінами гемодинамічних показників порівняно з носіями алелі С, а саме: вищим рівнем пульсового артеріального тиску ( $70,7 \pm 1,15$  проти  $66,0 \pm 1,29$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ) та вагомішими діастолічними порушеннями міокардіальної функції.

6. Встановлено, що за коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 несприятливим у плані розвитку ХСНзбФВ ЛШ є фенотип хворих у яких реєструється поєднання підвищеної плазмової концентрації МНУП  $>35$  пг/мл, пульсового тиску  $>50$  мм. рт. ст., ознак концентричної гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано для удосконалення ранньої діагностики ХСНзбФВ ЛШ у чоловіків за умов коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 застосовувати скоригований межовий плазмовий рівень МНУП, який становить 58,37 пг/мл (чутливість – 95,7 %, специфічність – 100,0 %). Вказаний рівень біомаркера пропонується як складова комплексного підходу до діагностики субклінічної дисфункції міокарда у цієї категорії хворих, а також як інструмент скринінгу осіб, які потребують додаткового ЕхоКГ аналізу діастолічної функції серця і може бути корисним при недостатньо інформативній ультразвуковій візуалізації.

2. З метою удосконалення індивідуальної стратегії превенції ХСН за умов коморбідності ГХ та ЦД 2 у чоловіків, мешканців Поділля, при організації цільових профілактичних заходів до пріоритетної групи диспансерного спостереження слід відносити носіїв генотипу Т381Т гена МНУП (rs 198389), у яких можна очікувати появу несприятливих зсувів у стані внутрішньосерцевої гемодинаміки та обміні глюкози.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Алиева АМ, Резник ЕВ, Гасанова ЭТ, Жбанов ИВ, Никитин ИГ. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(5):333-345.
2. Аляви АЛ, Сабиржанова ЗТ, Моисеев ВС. Сердечная недостаточность и достижения генетики. Сердечная недостаточность. – 2000; (4): 121-130.
3. Аметов АС, Сокарева ЕВ, Гиляревский СР, Дикова ТЕ. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2008;11(1):40-44. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5944>
4. Антомонов МЮ. Расчёт пороговых (критических) уровней действующих учётных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях. Гигиена населённых пунктов. – 2004; (43): 573-579.
5. Антонюк ЯО. Діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) з врахуванням алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП). Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини». Клінічна та профілактична медицина. Київ, 2021;2(16):99. <http://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/14>
6. Антонюк ЯО. Значущість алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці хронічної серцевої недостатності у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II та цукрового діабету 2 типу. Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic. 2020.305-307. DOI: 10.46299/ISG.2020.II.VIII URL: <https://isg-konf.com>.
7. Антонюк ЯО, Гуменюк АФ, Пашкова ЮП, Сакович ОО, Жебель ВМ. Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за

коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у чоловіків. Запорожский медицинский журнал. 2020;5(122):627-636. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214729>

8. Антонюк ЯО, Гуменюк АФ, Сакович ОО. Мозковий натрійуретичний пептид як предиктор розвитку хронічної серцевої недостатності у чоловіків при ізольованому перебігу гіпертонічної хвороби та коморбідному з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», м. Чернівці, 15-16 квітня. 2021: 5-6.

9. Антонюк ЯО, Гуменюк АФ. Рання діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у чоловіків, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Збірник робіт «Чорнобиль-біль України. Медико-соціальні аспекти», м. Вінниця. 2021; Випуск 5:59-60.

10. Беловол АН, Бобронникова ЛР, Аль-Травнех ЕВ. Патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2017; (1): 4-9. <https://doi.org/10.15407/internalmed2017.01.004>

11. Беловол АН, Князькова ИИ. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Здоров'я України. 2014;3(27):28-29.

12. 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>.

13. Березин АЕ. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. Серцева недостатність. 2013;(1):5-15.

14. 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.

15. Бланар ОЛ. Особливості продукції В-натрійуретичного пептиду у осіб з ожирінням. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії: від гіпотез до фактів», Вінниця. 2005: 346.

16. Бланар ОЛ. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та рівень В-натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю: автореф. дис. . канд. мед. наук : Дніпропетр. держ. мед. акад. НАМН України. 2010. 20.

17. Бондарь ИА, Гражданкина ДВ, Иванов СВ, Пантелеева ТВ. Предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа – взаимосвязь с эхокардиографическими и клиническими параметрами. Сахарный диабет. 2013;(1):27-32.

18. 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;;33-36. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs\\_2016\\_1\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_1_8)

19. Василькова ОН, Пчелин ИЮ, Байрашева ВК, Мохорт ТВ, Науменко ЕП, Филиппова 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.

20. Вербовой АФ, Барабанова НА. Диагностическая и прогностическая ценность определения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2017; 95(6):553-557. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-6-553-557>

21. Воронков ЛГ, Березін ОЄ. – модератори. Серцева недостатність у хворих на цукровий діабет. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів

України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності. Український кардіологічний журнал. 2020;27(3):1-32. ISSN 2664-4479 (Online)

22. 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\\_dlya\\_sayta.pdf](https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi_dlya_sayta.pdf)

23. 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>

24. Джалілова ЕА, Кривко ЮЯ, Пальтов ЄВ., та ін. Патогенез «діабетичного серця» (огляд літератури). Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2008;(4):61-65.

25. Дзяк ГВ, Колесник ТВ. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью. Український кардіологічний журнал. 2008;(2):37–43.

26. 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.

27. Журавльова ЛВ, Пивоваров ОВ. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію. Мистецтво лікування. 2014;(9-10):6-9.

28. Ілляш МГ, Бази́ка ОЄ, Довганич НВ., Яринкіна ОА, Старшова ОС. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: сучасні аспекти лікування. Практикуючий лікар. 2016;2(5):5-9.

29. Качан ІС. Особливості метаболічного синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу. Вісник проблем біології і медицини. 2012; Вип.1 (91):132-137.
30. Кириллова ВВ, Соколова ЛА, Першанова ВИ. Уровень NT-proBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Терапевтический архив. 2018;(9):68-72 <https://doi.org/10.26442/terarkh201890968-72>
31. Князькова ІІ, Жадан АВ, Несен АО. Артеріальна ригідність як чинник ризику і лікувальна мішень при артеріальній гіпертензії Практична ангіологія.2017;(1):5–14. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/16415>
32. 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.
33. 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. /Webcardio.org, 2016. URL : <http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhokardiografichnoji-otsinkydiastolichnojifunksiji-livogho-shlunochka.aspx>
34. Комков ДС, Драгомирецкая НА. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности. Образовательный вестник «Сознание». 2017; (10).URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatocnosti>
35. Кравчун ПП. Патогенетичне значення порушень вуглеводного обміну у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Вісник проблем біології і медицини. 2014; Вип. 4, Том 4 (116): 87.

36. Кравчун НА, Казаков АВ, Караченцев ЮИ, Ильина ИМ, Гончарова ОА. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска.: Монография.- Х.: Новое слово. 2010,256.

37. Кремзер ОО. Діагностична інформативність рівня мозкового натрійуретичного пептиду як індикатора тяжкості хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу Український кардіологічний журнал. 2014;(3):82-88.

38. Маньковский БН. Новое в стандартах ADA-2018 по диагностике и лечению сахарного диабета. Здоров'я України. 2018;(3):48-49.

39. Маньковский БН. Распространенность артериальной гипертензии и контроль АД у больных СД 2 типа. Ліки України. 2011; 6 (152):17-18.

40. 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>

41. Марданов БУ, Корнеева МН, Ахмедова ЭБ. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):743-748. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-743-748>.

42. Милославський ДК, Снегурская ИА, Литвинова ОН. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома. Медицина сьогодні і завтра. 2010;(2-3):99-107.

43. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 "Про затвердження та впровадження медикотехнологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу" [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\\_1118/2012\\_1118\\_nakaz.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_1118/2012_1118_nakaz.pdf)

44. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Болдуева СА, и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):5–56. [in Russian]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.

45. 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. (Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук). Інститут кардіології ім. Академіка М.Д. Стражеско, Київ. 2016,20.

46. Пашкова ЮП, Жебель ВМ, Антомонов МЮ, Сакович ОО, Старжинська ОЛ, Жебель НВ, та ін. Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років. Патент 112123 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01). 2016;14. <http://uapatents.com/5-112123-sposib-prognozuvannya-riziku-rozvitku-khronichno-sercevo-nedostatnosti-na-tli-gipertonichno-khvorobi-u-cholovikiv-40-60-rokiv.html>

47. Пашкова ЮП, Жебель ВМ, Палагнюк ГО, Антонюк ЯО, Сивак ВГ. Спадкові чинники в регуляції артеріального тиску як чинники розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби: нові реалії та перспективи. Практикуючий лікар. 2018;(1):16-20.

48. 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,Ч.2(Т.20):165-170

49. Пашкова ЮП, Палагнюк ГО, Ружанська ВО. Зміни артеріального тиску при носійстві різних варіантів гена мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків без кардіоваскулярних захворювань, мешканців Подільського регіону України. Матеріали XIII Міжнародної науково - практичної конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в Науку 2016», Вінниця. 2016:263.



50. Починка ИГ. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность - несладкая парочка. Медицинский альманах. 2017;(6):103-118.
51. Радченко ГД, Сіренко ЮМ, Кушнір СМ. Вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії на жорсткість артерій еластичного та м'язового типів у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. 2009;(1):25-32.
52. Ружанська ВО. Роль поліморфізму гена АТ1-рецепторів в діагностичній інформативності галектину-3 та мозкового натрійуретичного пептиду при гіпертонічній хворобі у чоловіків [Текст] : автореферат. канд. мед. наук, Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска. 2019.20.
53. Ружанська ВО, Жебель ВМ. Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 2018;4(49):21-25.
54. Ружанська ВО, Пашкова ЮП, Жебель ВМ. Предиктори есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Поділля. Art of medicine. 2018;3(7):111-117. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/artmed\\_2018\\_3\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/artmed_2018_3_24)
55. 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.
56. Сергеева ВВ, Родионова АЮ. Современный подход к оценке артериальной гипертензии в сочетании с метаболическими нарушениями. Артериальная гипертензия. 2013;19(5):397-404. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2013-19-5-397-404>
57. Соколова ЛК. Цукровий діабет і кардіоваскулярний ризик: вибір оптимальної цукрознижувальної терапії. Здоров'я України: Тематичний номер. 2019;(3):27-28.
58. 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.

59. Сыволап ВД, Лашкул ДА, Абрамов АВ, Манукян АМ. Мозговой натрийуретический пептид и структурно-функциональное ремоделирование сердца при хронической сердечной недостаточности с избыточной массой тела и ожирением. Запорожский медицинский журнал. 2014;(3):9-12. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.25595>

60. Тарасенко НА. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика. Современные проблемы науки и образования: электрон. науч. журн. 2017;(6).

61. 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.

62. 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

63. Фуштей ИМ, Гура ЕЮ. Внутрисердечная гемодинамика у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа. МЭЖ. 2014; 1 (57). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutriserdechnaya-gemodinamika-u-patsientov-s-gipertonicheskoy-boleznyu-i-saharnym-diabetom-2-go-tipa>.

64. Целуйко ВЙ, Матвійчук НВ, Кіношенко КЮ. Основні тенденції зміни рівня NT-pro BNP у хворих на хронічну серцеву недостатність. Медицина неотложных состояний. 2013;(3):107-112.

65. Цитовський МН. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина / редкол.: Головацький А.С. (голова), Фабрі З.Й. та ін. – Ужгород : Спектраль. 2017; Вип. 1 (55):168–177.

66. Цукровий діабет: статистичні дані Центру медичної статистики МОЗ України за 2018. Ф. 12. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>

67. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та

Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. – К.: Асоціація кардіологів України, 2014.40.

68. Шоріков ЄІ. Маркери ендотеліальної дисфункції та ремоделювання серця та судин при гіпертонічній хворобі, поєднаній із цукровим діабетом 2 типу: генетичні, морфофункціональні, гемостазіологічні та фармакоеконімічні детермінанти лікування [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук: Держ. ВНЗ «Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України». Тернопіль. 2016. 40.

69. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико – статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА. 2002.267.

70. Akazawa Sh, Sagara Y, Tojikubo M, Towatari T, Kurashige Y, Kawasaki T. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) Concentration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Heart Disease. *Journal of the Japan Diabetes*. 2008; 51(12). <https://doi.org/10.11213/tonyobyu.51.1051>

71. Albertini JP, Cohen R, Valensi P, Sachs RN, Charniot JC. B-type natriuretic peptide, a marker of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*. 2008;34(4):355-362. doi: 10.1016/j.diabet.2008.02.004.

72. 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>

73. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):14-31. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.

74. Antoniuk YaO, Gumeniuk AF, Sakovych OO, Zhebel VM. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020;38:54-60. <https://doi.org/10.31393/bba38-2020-08>

75. Antoniuk YaO, Pashkova IuP, Gumeniuk AF, Sakovych OO, Zhebel VM. Features of hemodynamics in the comorbid course of essential hypertension and type 2 diabetes in men, residents of Podillia, carriers of polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene. *Reports of Morphology*. 2020;3 (26):5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(3)-01)
76. 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.
77. 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
78. Berezin AE. Biomarkers for cardiovascular risk in patients with diabetes. *Heart*. 2016;102(24):1939-1941. doi:10.1136/heartjnl-2016-310197.
79. Berezin AE. Biomarkers in Heart Failure. *Journal of Blood & Lymph*. 2017;7(3):172-179. doi: 10.4172/2165-7831.1000172.
80. Berezin AE, Berezin AA. Challenging and opportunities in clinical implementation of circulating cardiac biomarkers in diabetes mellitus: the narrative review. *AME Medical Journal*. 2021;6:18. <https://doi.org/10.21037/amj-20-147>
81. Berezin AE, Berezin AA. Circulating Cardiac Biomarkers in Diabetes Mellitus: A New Dawn for Risk Stratification-A Narrative Review. *Diabetes Therapy*. 2020; 6:1271-1291. doi: 10.1007/s13300-020-00835-9.
82. Birukov A, Eichelmann F, Kuxhaus O, Polemiti E, Fritsche A, Wirth J et al. Opposing Associations of NT-proBNP With Risks of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Diabetes Care*. 2020; 43(12):2930-2937. doi: 10.2337/dc20-0553.
83. Bjorck LM., Lanitis M., Lappas G, Novak M, Rosengren A. Abstract P208: Mortality Trends 1987 to 2004 in 404,480 Hospitalized Heart Failure Patients with and without Diabetes. *Circulation*. 2012;125(10):208 [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.125.suppl\\_10.AP208](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.125.suppl_10.AP208)

84. Bordicchia M, Ceresiani M, Pavani M, Minardi D, Polito M, Wabitsch M, et al. Insulin/glucose induces natriuretic peptide clearance receptor in human adipocytes: a metabolic link with the cardiac natriuretic pathway. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;311(1):104–14. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00499.2015>.
85. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(4):298-302. doi: 10.1016/j.pcad.2019.07.003
86. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2019;5(1):44-49. doi: 10.15420/cfr.2018.26.1.
87. 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.
88. 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.
89. 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>
90. Chirinos JA, Bhattacharya P, Kumar A, Proto E, Konda P, Segers P, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(4):011457. doi: 10.1161/JAHA.118.011457.
91. Chong VH, Singh JSS, Dow E, McCrimmon RJ, Lang CC, Struthers AD. Using biomarkers to identify diabetic patients with multiple silent cardiac

abnormalities. *European Heart Journal*. 2020;41(2):946-2942, doi:org/10.1093/ehjci/ehaa946.2942

92. Choquet H, Cavalcanti-Proença C, Lecoœur C, Dina C, Cauchi S, Vaxillaire M, et al. The T-381C SNP in BNP gene may be modestly associated with type 2 diabetes: an updated meta-analysis in 49 279 subjects. *Hum Mol Genet*. 2009;18(13):2495-501. doi:10.1093/hmg/ddp169

93. 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.

94. Christenson RH, Tang WH. Institute for Quality in Laboratory Medicine series-controversies in laboratory medicine: insights into B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements. *MedGenMed*. 2006;8(2):62. PMID: 16926801; PMCID: PMC1785227.

95. 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 Jun 27;56(7):1015-1025. doi: 10.1515/cclm-2017-0840.

96. 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>

97. Cosson S. Usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2004 Sep;30(4):381-6. doi: 10.1016/s1262-3636(07)70132-5.

98. 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.

99. Dal K, Ata N, Yavuz B, Sen O, Deveci OS, Aksoz Z, et al. The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients. *Cardiol J*. 2014;21(3):252-6. doi: 10.5603/CJ.a2013.0109.
100. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):671-682. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.066.
101. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017 Nov;40(11):1597-1605. doi: 10.2337/dc17-0697.
102. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1273-1284. doi: 10.2337/dci17-0026.
103. Dencker M, Stagmo M, Dorkhan M. Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Jun 1;6:373-82. doi: 10.2147/vhrm.s9332.
104. 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.
105. Diabetes, WHO Diabetes Fact sheet [Электронный ресурс]. World Health Organisation. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
106. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*. 2019;25(8):584–619. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.05.007>
107. 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.

108. 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.
109. 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.
110. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296
111. 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>].
112. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA, et al. Rationale and design of the GUIDE-IT study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2014 Oct;2(5):457-65. doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.007.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.

117. Grigorescu ED, Lacatusu CM, Floria M, Mihai BM, Cretu I, Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Sep 17;9(3):121. doi: 10.3390/diagnostics9030121.

118. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, deFilippi CR, Criqui MH, Maisel AS, et al. 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.

119. 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.

120. He WT, Mori M, Yu XF, Kanda T. Higher BNP levels within physiological range correlate with beneficial nonfasting lipid profiles in the elderly: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2016 Jan 5;15:3. doi: 10.1186/s12944-015-0168-1.

121. 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

122. IDF Diabetes Atlas, 7th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Online version of IDF Diabetes Atlas: 2015; 144 p. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).

123. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019 / [R. Williams, S. Colagiuri, R. Almutair та ін.]. International Diabetes Federation. 2019; 176 p. <http://www.idf.org>.

124. Inoue Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Nagoshi T, Ogawa T, et al. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metabolism*. 2016 Mar;65(3):38-47. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.019.

125. 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.
126. Jarolim P, White WB, Cannon CP, Gao Q, Morrow DA. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):1510-1515. doi: 10.2337/dc18-0109.
127. 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.
128. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jul-Aug;53(1):45-51. doi: 10.1016/j.pcad.2010.02.010.
129. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur J Heart Fail*. 2010 Sep;12(9):951-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfq110.
130. 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.
131. Klajda MD, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH. Diabetes Mellitus Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure: A Population Study. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jan;95(1):124-133. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.07.008.
132. Koegelenberg AS, Smith W, Schutte R, Schutte AE. IGF-1 and NT-proBNP in a black and white population: The SABPA study. *Eur J Clin Invest*. 2016 Sep;46(9):795-803. doi: 10.1111/eci.12663.

133. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724-735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
134. Kroon MH, van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Stehouwer CD, Henry RM, et al. Prospective associations of B-type natriuretic peptide with markers of left ventricular function in individuals with and without type 2 diabetes: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2510-4. doi: 10.2337/dc11-1959.
135. Krzesiński P, Piechota W, Piotrowicz K, Gielerak G, Woźniak-Kosek A. Association of Estimated Insulin Resistance with N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Concentration in Men with Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2019 Dec 18;2019:8571795. doi: 10.1155/2019/8571795.
136. Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. *Physiol Rev*. 2016 Apr;96(2):751-804. doi: 10.1152/physrev.00022.2015.
137. Lanfear DE, Stolker JM, Marsh S, Rich MW, McLeod HL. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007 Feb;21(1):55-62. doi: 10.1007/s10557-007-6007-5.
138. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
139. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 12;64(6):541-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.030.
140. Luchner A, von Haehling S, Holubarsch C, Keller T, Knebel F, Zugck C, et al. Indications and Clinical Implications of the Use of the Cardiac Markers BNP and

NT-proBNP. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017 Mar;142(5):346-355. German. doi: 10.1055/s-0042-117368.

141. 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.

142. 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>.

143. Magnusson M, Jovinge S, Shahgaldi K, Israelsson B, Groop L, Melander O. Brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction whereas urinary albumin excretion rate is related to left ventricular mass in asymptomatic type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Jan 18;9:2. doi: 10.1186/1475-2840-9-2.

144. Markus MR, Stritzke J, Wellmann J, Duderstadt S, Siewert U, Lieb W, et al. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Mar;21(3):189-96. doi: 10.1016/j.numecd.2009.09.005.

145. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 23;71(3):339-351. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019.

146. 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.

147. Meirhaeghe A, Sandhu MS, McCarthy MI, de Groote P, Cottel D, Arveiler D, 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 Jun 1;16(11):1343-50. doi: 10.1093/hmg/ddm084.

148. Meroufel DN, Ouhaïbi-Djellouli H, Mediene-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
149. Moilanen AM, Rysä J, Mustonen E, Serpi R, Aro J, Tokola H, et al. Intramyocardial BNP gene delivery improves cardiac function through distinct context-dependent mechanisms. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):483–95. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958033>
150. Motiwala SR, Januzzi JL Jr. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jan;93(1):57-67. doi: 10.1038/clpt.2012.187.
151. 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.
152. 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.
153. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Fujishima A, Oka S, Tsutamoto T, et al. MiR30-GALNT1/2 Axis-Mediated Glycosylation Contributes to the Increased Secretion of Inactive Human Prohormone for Brain Natriuretic Peptide (proBNP) From Failing Hearts. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 10;6(2):e003601. doi: 10.1161/JAHA.116.003601
154. Nicholson K, Makovski TT, Griffith LE, Raina P, Stranges S, van den Akker M. Multimorbidity and comorbidity revisited: refining the concepts for

international health research. *J Clin Epidemiol*. 2019 Jan;105:142-146. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.09.008.

155. 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.

156. 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.

157. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus-a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018 May;23(3):303-323. doi: 10.1007/s10741-018-9685-0.

158. 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.

159. Palazzuoli A, Antonelli G, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides in heart failure: where we are, where we are going. *Intern Emerg Med*. 2011 Feb;6(1):63-8. doi: 10.1007/s11739-010-0438-x.

160. Palazzuoli A, Beltrami M, Ruocco G, Pellegrini M, Nuti R. The role of natriuretic peptides for the diagnosis of left ventricular dysfunction. *ScientificWorldJournal*. 2013 Sep 28;2013:784670. doi: 10.1155/2013/784670.

161. 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

162. Pashkova IP, Zhebel VM. On the genetic regulation of brain natriuretic peptide level in plasma of men with essential hypertension. *Проблеми екології та медицини*. 2016;20(1-2):6-9.

163. 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>
164. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
165. Peng Q, Hu W, Su H, Yang Q, Cheng X. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2013 Jan;5(1):229-232. doi: 10.3892/etm.2012.760.
166. 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.
167. Pfister R, Sharp S, Luben R, Welsh P, Barroso I, Salomaa V, et al. 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.
168. Ponikowski, P., Voors, A., Anker, S., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., et al. 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. *European Heart Journal*, 2016; 37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
169. Poreba R, Poczatek K, Gać P, Poreba M, Gonerska M, Jonkisz A, et al. 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. PMID: 19413180.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19413180/>

170. 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.

171. 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.

172. 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.

173. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015 Mar 4;350:h910. doi: 10.1136/bmj.h910.

174. Romano S, Di Mauro M, Fratini S, Guarracini L, Guarracini F, Poccia G, et al. Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Dec 16;9:89. doi: 10.1186/1475-2840-9-89.

175. 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.

176. Rørth R, Jhund PS, Kristensen SL, Desai AS, Køber L, Rouleau JL, et al. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jan;21(1):40-49. doi: 10.1002/ejhf.1359.

177. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):52-55. doi: 10.15420/cfr.2016:20:2.



178. Sargon L., Rayner B., Campos G. Lopez, McGrath K., McClements L. Mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction in the presence of diabetes mellitus. *Translational Metabolic Syndrome Research* <https://doi.org/10.1016/j.tmsr.2020.04.002>

179. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial *Circulation*. 2014 Oct 28;130(18):1579-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389

180. Sebai I., Oueslati I., Khessairi N., Talbi E., Yazidi M., Grira W., et al. Correlations between B type natriuretic peptide and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. Volume 11, Issue 3, Supplement, August 2019, Page e338 Doi: 10.1016/j.acvdsp.2019.05.018.

181. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1718-27, 1727a-1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.

182. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;20(5):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170.

183. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Feb;3(2):105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.

184. 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.

185. Shimabukuro M, Higa N, Oshiro Y, Asahi T, Takasu N. Diagnostic utility of brain-natriuretic peptide for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic

type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2007 May;9(3):323-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00607.x.

186. 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.

187. 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.

188. 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.

189. 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.

190. 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.

191. Svennberg E, Lindahl B, Berglund L, Eggers KM, Venge P, Zethelius B, et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation - Validation of a multimarker approach. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 15;223:74-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.001.

192. Takeishi Y, Toriyama S, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Emi M, et al. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Oct 19;362(2):480-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.028.

193. Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, et al. 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.

194. Tidy C. Brain Natriuretic Peptide. *Patients.* 2015; 23:1-4.

195. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2277-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehi406.

196. van der Horst IC, de Boer RA, Hillege HL, Boomsma F, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Neurohormonal profile of patients with heart failure and diabetes. *Neth Heart J.* 2010 Apr;18(4):190-6. doi: 10.1007/BF03091760.

197. 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.

198. Venskutonyte L, Jarnert C, Rydén L, Kjellström B. Longitudinal development of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Nov;37(11):3092-7. doi: 10.2337/dc14-0779.

199. Verboven K, Hansen D, Jocken JWE, Blaak EE. Natriuretic peptides in the control of lipid metabolism and insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2017 Nov;18(11):1243-1259. doi: 10.1111/obr.12598.

200. Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc.* 2020 May 15;4(6):bvaa052. doi: 10.1210/jendso/bvaa052.

201. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med.* 2016;129(6):560-567. doi:10.1016/j.amjmed.2016.01.013

202. 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.

203. Wolsk E, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber L, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):1560-1562. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029503.
204. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 29;6(6):e004743. doi: 10.1161/JAHA.116.004743.
205. Wong YK, Cheung CYY, Tang CS, Hai JSH, Lee CH, Lau KK, et al. High-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide biomarkers for prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Dec 17;18(1):171. doi: 10.1186/s12933-019-0974-2.
206. World Health Organisation. Diabetes, WHO Diabetes Factsheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>; 2018. Accessed February 17, 2019.
207. Wu AH, Omland T, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2398-404. doi: 10.2337/diacare.27.10.2398.
208. Wu Z, Xu M, Sheng H, Lou Y, Su X, Chen Y et al. Association of natriuretic peptide polymorphisms with left ventricular dysfunction in southern Han Chinese coronary artery disease patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Sep 15;7(10):7148-57. PMID: 25400811; PMCID: PMC4230134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400811/>
209. 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*, Volume 40, Issue Supplement\_1, October 2019, ehz748.0401, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0401>

210. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пашкова Ю. П. Спадкові чинники в регуляції артеріального тиску як чинники розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби: нові реалії та перспективи / Ю. П. Пашкова, В.М. Жебель, Г.О. Палагнюк, Я. О. Антонюк, В.Г. Сивак // Практикуючий лікар. – 2018. – № 1. – С. 16-20. (Дисертанткою особисто проведено збір та узагальнення наукової інформації з проблеми, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

2. Антонюк Я. О. Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у чоловіків / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.М. Жебель // Запорозький медичинський журнал. – 2020. – № 5(122). – С. 627-636. (Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

3. Antoniuk Ya. O. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus / Ya. O. Antoniuk, A. F. Gumeniuk, O. O. Sakovych, V. M. Zhebel // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – №38. – P. 54-60. (Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

4. Antoniuk Ya.O. Features of hemodynamics in the comorbid course of essential hypertension and type 2 diabetes in men, residents of Podillia, carriers of polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene / Ya. O. Antoniuk, Iu.P. Pashkova, A. F. Gumeniuk, O. O. Sakovych, V. M. Zhebel // Reports of

Morphology. – 2020. – №3 (26). – P. 5-13. (Дисертанткою особисто проведено збір та узагальнення наукової інформації з проблеми, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Старжинська О.Л. Регуляторна роль мозкового натрійуретичного пептиду у чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу / О.Л. Старжинська, О.В. Постоловський, Я.О. Антонюк // Матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Молодь та медична наука на початку ХХІ століття». – Вінниця. – 2006. – С.121-122. (Дисертанткою особисто проведено збір та узагальнення наукової інформації з проблеми, написання та оформлення тез виконано у співавторстві).

6. Антонюк Я.О. Урахування особливостей спадковості та продукції В-натрійуретичного пептиду для вторинної профілактики гіпертонічної хвороби / Я.О. Антонюк, В.М. Жебель, А.Ф. Гуменюк // Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України. Київ, 20-22 вересня, 2007р. – Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С.11. (Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).

7. Антонюк Я.О. Значущість алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці хронічної серцевої недостатності у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II та цукрового діабету 2 типу / Я.О. Антонюк // Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. – Prague, Czech Republic. – 2020. – С. 305-307.

8. Антонюк Я.О. Рання діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у чоловіків, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк //Збірник робіт «Чорнобиль-біль України. Медико-соціальні аспекти». - Вінниця. – 2021. –

Випуск 5. – С. 59-60. (Дисертанткою особисто проведено збір та узагальнення наукової інформації з проблеми, написання тез).

9. Антонюк Я.О. Мозковий натрійуретичний пептид як предиктор розвитку хронічної серцевої недостатності у чоловіків при ізольованому перебігу гіпертонічної хвороби та коморбідному з цукровим діабетом 2 типу / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк, О.О. Сакович // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини», м. Чернівці, 15-16 квітня 2021 р. – Чернівці. – 2021. – С. 5-6. (Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).

10. Антонюк Я.О. Діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) з врахуванням алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) / Я.О. Антонюк // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» м. Київ, 27.05.2021. – Київ. – 2021. – Клінічна та профілактична медицина. – № 2 (16). – С. 99. (Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез).



ДОДАТОК Б  
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Молодь та медична наука на початку XXI століття» (Вінниця, 2006 р., форма участі – публікація тез).
- VIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 20-22 вересня, 2007 р., форма участі – публікація тез).
- VIII International Scientific and Practical Conference. Czech Republic (Prague, 9-12 November 2020 р., форма участі – публікація тез).
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 р. форма участі – усна доповідь, публікація тез).
- Науково-практична конференція молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (Київ, 27 травня 2021 р., форма участі – постерна доповідь, публікація тез).
- Науково-практична конференція, присвячена 35-й річниці аварії на ЧАЕС– (Вінниця, 21 квітня 2021 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).

## ДОДАТОК В 1

«Затверджую»  
 Директор КНП «Обласний  
 медичний  
 консультативно-діагностичний  
 центр» ЖОР  
 заслужений лікар України Дімова В. Ф.



25 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Визначенням плазматичного рівня мозкового натрійуретичного пептиду та поліморфізму відповідного гена (локус T381C) для вдосконалення ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у чоловіків при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу».

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Антонюк Яна Олександрівна.

**3. Джерела інформації:**

1) Antoniuk Ya. O., Gumeniuk A. F., Sakovych O. O., Zhebel V. M. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. Biomedical and Biosocial Anthropology, 2020. №38, P. 54-60.

<https://doi.org/10.31393/bba38-2020-08>

2) Антонюк Я. О. Значущість алельного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці хронічної серцевої недостатності у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II та цукрового діабету 2 типу // Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic, 2020, 305-307 pp. Available at : DOI: 10.46299/ISG.2020.II.VIII URL: <https://isg-konf.com>.

**4. Коли і де впроваджено:** у практику кардіодиспансерного відділення КНП «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради.

**5. Термін впровадження:** з 02.11.2020 до 31.04.2021

**6. Загальна кількість спостережень:** 24

**7. Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Антонюк Я.О., а саме визначення циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду та носійства генотипу кодуєчого гена підвищує ефективність ранньої діагностики міокардальної дисфункції у чоловіків, мешканців Поділля при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

**8. Зауваження та пропозиції:** не внесено

*Відповідальний за впровадження:*

Медичний директор

Данько С.М.

## ДОДАТОК В 2

«Затверджую»  
 Директор КНП «Хмельницький  
 обласний серцево-судинний центр» ХОР  
 Заслужений лікар України,  
 д. мед. н. Кланца А. І.

05 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оптимізація ранньої діагностики діастолічної дисфункції лівого шлуночка у чоловіків при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу шляхом визначення циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду паралельного з генотипом відповідного гена (поліморфний локус T-381C) і застосування розрахованих порогових рівнів біомаркера для певних генотипів».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Антонюк Яна Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Antoniuk Ya. O., Gumeniuk A. F., Sakovych O. O., Zhebel V. M. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. Biomedical and Biosocial Anthropology, 2020. №38, P. 54-60. <https://doi.org/10.31393/bba38-2020-08>
  - 2) Матеріали дисертаційної роботи Антонюк Яни Олексіївни «Алельний поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю за коморбідного цукрового діабету 2 типу: діагностичне значення», 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 01.12.2020 до 05.05.2021.
6. **Загальна кількість спостережень:** 28
7. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Антонюк Я.О., а саме розрахованих порогових рівнів мозкового натрійуретичного пептиду для носіїв відповідних генотипів кодуючого гена сприяє покращенню ранньої діагностики міокардіальної дисфункції у чоловіків, мешканців Поділля при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.
8. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

**Відповідальний за впровадження:**

Заступник директора  
з медичної частини



Полончук Т.М.

## ДОДАТОК В 3

«Затверджую»

Начальник Військово-медичного клінічного  
центру Центрального регіону  
полковник м.с Пашковський С.М.

03 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Застосування розрахованих межових рівнів мозкового натрійуретичного пептиду при скринінгу і відборі на ЕхоКГ дообстеження для покращення ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності у чоловіків з гіпертонічною хворобою та коморбідним ЦД 2 типу».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Антонюк Яна Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Антонюк Я. О., Гуменюк А. Ф., Пашкова Ю. П., Сакович О. О., Жебель В. М. Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у чоловіків. «Запорожский медицинский журнал», 2020, Том 22, № 5(122), С 627-636. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214729>
  - 2) Антонюк Я.О., Гуменюк А.Ф. Рання діагностика хронічної серцевої недостатності (ХСН) за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) у чоловіків, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи. Збірник робіт «Чорнобиль-біль України Медичні аспекти», Випуск 5, Вінниця, 2021, ст. 59-60.
4. **Коли і де впроваджено:** у практику роботи поліклінічного та терапевтичного відділення Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону.
5. Термін впровадження: з 01.10.2020 до 01.03.2021.
6. Загальна кількість спостережень: 36
7. Ефективність впровадження: Використання результатів наукових досліджень Антонюк Я.О., а саме розрахованих порогових рівнів мозкового натрійуретичного пептиду для чоловіків, мешканців Поділля при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу підвищує ефективність ранньої діагностики міокардальної дисфункції.
8. Зауваження та пропозиції: не внесено

Відповідальний за впровадження:

Провідний терапевт ( регіону )  
полковник м.с Сивак В.Г.

## ДОДАТОК В 4

  
 Затверджую  
 Директор КНП ВОСКДРЗН ВОР  
 Гонюк С.М.  
 «05» 05 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення генотипу гена мозкового натрійуретичного пептиду (локус T381C) у коморбідних хворих чоловічої статі з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу, мешканців Поділля для виділення пріоритетної групи спостереження з організацією цільових заходів, спрямованих на профілактику розвитку ХСН і передчасної смертності».

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Антонюк Яна Олексіївна.

**3. Джерела інформації:**

1) Antoniuk Ya.O., Pashkova Iu.P., Gumeniuk A.F., Sakovych O.O., Zhebel V.M. Features of hemodynamics in the comorbid course of essential hypertension and type 2 diabetes in men, residents of Podillia, carriers of polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene. Reports of Morphology, 2020, Vol. 26, №3, Pages 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(3)-01)

2) Антонюк Я. О. Значущість алейного поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду в діагностиці хронічної серцевої недостатності у чоловіків за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби II та цукрового діабету 2 типу. Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. Prague, Czech Republic, 2020, 305-307 pp. DOI: 10.46299/ISG.2020.II.VIII URL: <https://isg-konf.com>.

**4. Коли і де впроваджено:** у практику поліклінічного і терапевтичного відділень КНП ВОСКДРЗН ВОР (м. Вінниця).

**5. Термін впровадження:** з 01.12.2020 до 05.05.2021.

**6. Загальна кількість спостережень:** 22

**7. Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень Антонюк Я.О., а саме визначення поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду (локус T381C) у коморбідних хворих чоловічої статі з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу дозволяє виділити пріоритетну групи спостереження для організації цільових заходів, спрямованих на профілактику розвитку ХСН і передчасної смерті.

**8. Зауваження та пропозиції:** не внесено

**Відповідальний за впровадження:**

Заступник медичного директора  
КНП ВОСКДРЗН ВОР



Вигонюк А.В.

## ДОДАТОК В 5



«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи  
Д. мед. н. проф. Гумінський Ю.Й.

06 2021 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Матеріалів наукових досліджень Антоноук Я.О. у навчальний процес

- 1. Назва пропозицій для впровадження:** «Оптимізація оцінки кардіоваскулярного ризику та прогнозування розвитку хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Поділля при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету шляхом визначення циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду нарівні з носійством поліморфних варіантів відповідного гена (локус T381C)»
- 2. Ким запропоновано:** асистентом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова Антоноук Яною Олексіївною.
- 3. Джерела інформації:**
- 1) Antoniuk Ya.O., Pashkova Iu.P., Gumeniuk A.F., Sakovych O.O., Zhebel V.M. Features of hemodynamics in the comorbid course of essential hypertension and type 2 diabetes in men, residents of Podillia, carriers of polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene. Reports of Morphology, 2020, Vol. 26, №3, Pages 5-13. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26\(3\)-01](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2020-26(3)-01)
- 2) Матеріали дисертаційної роботи Антоноук Яни Олексіївни «Адельний поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю за коморбідного цукрового діабету 2 типу: діагностичне значення», 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 2020-2021 навчальному році.
- 5. Результати впровадження:** Використання матеріалів наукових досліджень Антоноук Я.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та аспірантів щодо покращення ранньої діагностики ХСН у чоловіків за коморбідного перебігу ГХ та ЦД 2 типу.
- 8. Зауваження та пропозиції:** не внесено

*Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол № протокол N 6 від 7.12.20*

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова

проф. Жебель В.М.