

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЛОЗИНСЬКА МАРИНА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.127+616.12-008.331.1-07-036.1:79-055.1(477.44)

ДИСЕРТАЦІЯ

СПАДКОВІ ПЕРЕДУМОВИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА У
ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, МЕШКАНЦІВ
ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ. ДІАГНОСТИЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

«222» Медицина
(22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання чужих ідей, результатів і текстів інших авторів мають
посилання на відповідне джерело Лозинська М.С. Лозинська

Науковий керівник:

Жебель Вадим Миколайович,
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

Лозинська М.С. Спадкові передумови ремоделювання міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону. Діагностичне та клінічне 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, 2020.

Дослідження присвячене вирішенню актуальної проблеми сучасної кардіології – покращенню прогнозування та ранньої діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України шляхом вивчення поліморфізму гена альдостеронсинтази та відповідного рівня мозкового натрійуретичного пептиду, особливостей фенотипів гіпертонічної хвороби з урахуванням даних антропометрії і ультразвукового дослідження серця.

До участі у дослідженні було залучено 150 чоловіків, віком 45-60 років, мешканців Подільського регіону, які не мали незворотних уражень органів-мішеней. Серед них 50 становили групу контролю (чоловіки без ознак серцево-судинної патології), 58 – мали гіпертонічну хворобу I стадії та 42 чоловіка мали гіпертонічну хворобу II стадії. Всім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск, згідно рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2013, 2018 р.р.), виконували стандартне ехокардіографічне обстеження, визначали плазмові концентрації мозкового натрійуретичного пептиду в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та визначення С-344Т поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) у зразках венозної крові методом ПЛР. Протокол обстеження був затверджений локальною етичною комісією. Кожний учасник дослідження підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Учасники дослідження або взагалі

не отримували антигіпертензивної терапії, або на момент обстеження перерва в прийомі антигіпертензивних препаратів становила не менше 1 місяця.

В результаті проведеного дослідження виявлено, що носійство варіанту генотипу СС гена CYP11B2 у чоловіків з неускладненою і асимптомною гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону, асоційовано з вищою концентрацією мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові, а варіанту генотипу ТТ – з найнижчим рівнем цього пептиду. У хворих з діастолічною дисфункцією рівні мозкового натрійуретичного пептиду були вищими. За результатами кореляційного аналізу Спірмена було виявлено, що рівні мозкового натрійуретичного пептиду у хворих з гіпертонічною хворобою І стадії достовірно позитивно корелювали з кінцево-діастолічним розміром порожнини лівого шлуночка (КДР) ($r = +0,39$, $p < 0,05$), кінцево-сistolічним розміром порожнини лівого шлуночка (КСР) ($r = +0,43$, $p < 0,05$), індексом лівого передсердя ($r = +0,32$, $p < 0,05$) і параметром ехорефлективності ВВ (broad band) ($r = +0,47$, $p < 0,05$;) та достовірно негативно із парметрами трансмітрального кровотоку E' ($r = -0,47$, $p < 0,05$) та E/E' ($r = -0,31$, $p < 0,05$), а в групі хворих з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) рівні мозкового натрійуретичного пептиду корелювали, крім того, з товщиною стінок лівого шлуночка та показниками ехорефлективності ВВ та mCSV (mean color scale value) ($r = +0,48$, $p < 0,05$; $r = +0,35$, $p < 0,05$ відповідно), які опосередковано вказують на жорсткість міокарда.

В дисертації було застосовано альтернативні методики ехокардіографічного обстеження для діагностики ГЛШ та міокардіофіброзу. Зокрема, вперше було проведено оцінку вираженості фіброзу за допомогою доповнення стандартного протоколу ехокардіографічного обстеження визначенням параметрів ехорефлективності. Це дало можливість розробити уточнюючі критерії діагностики фіброзування серця та діастолічної дисфункції при формуванні ГЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою. Також було застосовано методику de Simone для оцінки відповідності маси

міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) гемодинамічному навантаженню, що дозволяє покращити якість прогнозування у хворих на гіпертонічну хворобу.

Аналіз даних інструментального обстеження виявив, що носійство СС поліморфізму гена CYP11B2 у хворих з гіпертонічною хворобою II стадії асоціюється із більшими значеннями КДР, іММЛШ, такими параметрами ехорефлексивності, як ширина діапазону відбитого ультразвукового сигналу (ВВ) та середня інтенсивність спектру відбитого ультразвукового сигналу (mCSV), неадекватністю маси міокарда лівого шлуночка гемодинамічному навантаженню.

В процесі дослідження було встановлено, що пацієнти з гіпертрофією лівого шлуночка якісно відрізнялись від пацієнтів із неускладненою гіпертонічною хворобою за рядом параметрів, які асоціювалися із носійством варіанту генотипу СС гена CYP11B2. Це дозволило виділити методом кластерного аналізу окремий фенотип гіпертонічної хвороби серед мешканців Подільського регіону України, у яких алель С та генотип СС зустрічались достовірно частіше. Фенотиповими ознаками цих пацієнтів були більша маса тіла, неадекватність ММЛШ гемодинамічному навантаженню, більш виразні (за даними аналізу ехорефлексивності) прояви фіброзу, діастолічної дисфункції та дисліпідемії.

Практична цінність отриманих результатів: Обґрунтовано доцільність визначення структурної організації гена CYP11B2 для оцінки спадкової схильності до несприятливого перебігу гіпертонічної хвороби, зокрема, до більш вираженого ремоделювання серця.

В якості доповнення до стандартного протоколу ехокардіографічного обстеження запропоновано неінвазивний спосіб оцінки вираженості фіброзу міокарда за допомогою визначення параметрів ехорефлексивності.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ген альдостеронсинтази, CYP11B2, мозковий натрійуретичний пептид, ехорефлексивність.

SUMMARY

Lozynska M.S. Hereditary preconditions for myocardial remodeling in men with hypertension, residents of the Podillya region. Diagnostic and clinical significance. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for the degree of Philosophy Doctor in the field of knowledge 22 "Health" in the specialty 222 - "Medicine" - Vinnytsia Pirogov Memorial National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2020.

The study is devoted to solving the actual problem of modern cardiology - improving the prognosis and early diagnosis of myocardial remodeling in men with essential hypertension, residents of the Podillya region of Ukraine, by studying the polymorphism of the aldosterone synthetase gene and the corresponding level of brain natriuretic peptide, essential hypertension phenotype peculiarities, and cardiac ultrasound.

The study involved 150 men, aged 45-60 years, residents of the Podillya region, who had no irreversible damage to target organs. Among them, 50 were in the control group (men without signs of cardiovascular pathology), 58 - had stage I essential hypertension, and 42 men had stage II essential hypertension. Measurement of the office blood pressure according to the recommendations of the European Society of Cardiology (2013, 2018), standard echocardiographic examination, determination of the plasma concentrations of brain natriuretic peptide in serum by enzyme-linked immunosorbent assay and determination of C-344T polymorphism of aldosterone synthase gene (CYP11B2) by PCR were performed in all the participants. The study protocol was approved by the local ethics commission. All study participants signed informed consent to participate in the study. Study participants were either naive, or had a break in taking antihypertensive drugs at the time of the examination for at least 1 month.

The study found out that the CC genotype of the CYP11B2 gene in men with uncomplicated and asymptomatic essential hypertension, residents of the Podillya region, was associated with a higher concentration of brain natriuretic peptide in the plasma, while the TT genotype – with the lowest level of this peptide. The brain

natriuretic peptide levels were higher in patients with diastolic dysfunction. According to the results of Spearman's correlation analysis, it was found out that the level of brain natriuretic peptide in patients with stage I essential hypertension was significantly positively correlated with LV end-diastolic diameter (EDD) ($r = +0.39$, $p < 0.05$), LV end-systolic diameter (EDS) ($r = +0.43$, $p < 0.05$), left atrial index ($r = +0.32$, $p < 0.05$), and BB (broad band) echoreflectivity parameter ($r = +0.47$, $p < 0.05$); and significantly negatively correlated with the following parameters of transmitral blood flow like E' ($r = -0.47$, $p < 0.05$) and E/E' ($r = -0.31$, $p < 0.05$). In the group of patients with left ventricular hypertrophy (LVH), the levels of brain natriuretic peptide correlated, also, with the wall thickness of the left ventricle and BB echoreflectivity parameters, and mCSV ($r = +0.48$, $p < 0.05$; $r = +0.35$, $p < 0.05$, respectively), which indirectly indicated on the myocardial stiffness.

Alternative methods of echocardiographic examination were used in the research work to diagnose left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. In particular, at first the severity of fibrosis was assessed by supplementing the standard protocol of the echocardiography examination by determining the parameters of echoreflectivity. It allowed developing clarifying criteria for the diagnosis of cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in men with hypertension and LVH. The de Simone method was used to assess the appropriateness of left ventricle mass (LVM) to hemodynamic load, which improved the quality of prognosis in patients with essential hypertension.

The analysis of instrumental examination data revealed that the CC polymorphism of the CYP11B2 gene in patients with stage II of essential hypertension was associated with higher values of ESD, LVMI, echoreflectivity parameters such as the broad band of the reflected ultrasound (BB), the mean color scale value (mCSV) of the spectrum, and the inappropriateness of left ventricular myocardial mass to the hemodynamic load.

It was found out that the patients with left ventricular hypertrophy substantially differed from the patients with uncomplicated essential hypertension by some parameters associated with the CC genotype variant of the CYP11B2 gene.

A specific phenotype of essential hypertension with more prevalent C allele and the CC genotype was separated in residents of the Podillya region of Ukraine based on cluster analysis. Phenotypic features of these patients were greater body weight, the inappropriateness of LVM to hemodynamic load, more pronounced (according to the analysis of echoreflexivity) manifestations of fibrosis, diastolic dysfunction, and dyslipidemia.

The practical meaning of the results: the expediency of determining the structural organization of the CYP11B2 gene for the assessment of hereditary predisposition to the unfavorable course of essential hypertension, in particular, to the more pronounced remodeling of the heart was established.

A non-invasive method of the assessment of the severity of myocardial fibrosis by determining the parameters of echoreflexivity was proposed to use as an addition to the standard protocol of echocardiography.

Keywords: hypertension, aldosterone synthase gene, CYP11B2, brain natriuretic peptide, echoreflexivity.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Жебель В.М. Оцінка ехорефлексивності для виявлення фіброзування міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В.М. Жебель, М.С. Лозинська, С.Е. Лозинський // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2015. – №25 – С. 152–155.
2. Lozinska M. The innapropriateness of left ventricular mass and echoreflectivity in males with essential hypertension and different CYP11B2 gene polymorphism / M. Lozinska, V. Zhebel., S. Lozinsky // *Arterial Hypertension*. – 2019. – №23 (3). – P. 221-237. DOI: 10.5603/AH.a2019.0015
3. Lozinska M. Left ventricle geometry, echoreflectivity and CYP11B2 polymorphism in hypertensive males / M. Lozinska, V. Zhebel, S. Lozinsky // *Biomedical Research and Therapy*. – 2019. – №6 (3). – P. 3027-3033. DOI: 10.15419/bmrat.v6i3.525
4. Лозинська М.С. Мозковий натрійуретичний пептид в діагностиці структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків з неускладненою та асимптоматичною гіпертонічною хворобою при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2 / М.С. Лозинська // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2019. – №23 (3). – С. 448–454. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-18
5. Лозинська М.С. Значення поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2), як компонента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі гіпертрофії міокарда при гіпертонічній хворобі: огляд літератури і власний досвід / М.С. Лозинська, В.М. Жебель // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2019. – №23 (2). – С. 321–329. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-26
6. Лозинська М.С. Використання ехокардіографії для діагностики фіброзу міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / М.С. Лозинська, В.М. Жебель // *Матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених*

- (7-8 квітня 2016 року). – Вінниця: СНТ ВНМУ: «Товариство молодих вчених», 2016. – С. 38-39.
7. Лозинська М.С. Оцінка ехорефлексивності для виявлення фіброзування міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / М.С. Лозинська // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття» (5-6 лютого 2016 року). – Київ: ГО «Київський медичний науковий центр» 2016. – С. 58-60.
 8. Лозинська М.С. Асоціації поліморфізму гена альдостеронсинтази та ехорефлексивності міокарда із показником адекватності маси міокарда лівого шлуночка рівню артеріального тиску у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та нормотензивних осіб / М.С. Лозинська, В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (23 листопада 2017 року). – Вінниця: ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, 2017. – С. 65 – 66.
 9. Лозинська М.С. Значення поліморфізму гена CYP11B2 для структурно-функціональних змін лівого шлуночка у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії, мешканців Подільського регіону / М.С. Лозинська, В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Збірник тез наукових робіт «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (15-16 березня 2019 року). – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2019. – С. 38-39.
 10. Лозинська М.С. Роль мозкового натрійуретичного пептиду у діагностиці діастолічної дисфункції міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою I – II стадій з різними поліморфними варіантами гена CYP11B2 / М.С. Лозинська, В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції «Потенціал сучасної науки» (10-11 грудня 2019 року). Київ: МЦНіД, 2019. – С. 18-20.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. Діагностичне та клінічне значення спадкових передумов ремоделювання міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою. Аналітичний огляд літератури	21
1.1. Значення поліморфізму генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як предикторів виникнення гіпертонічної хвороби та її ускладнень	21
1.2. Асоціація поліморфізму гена альдостеронсинтази та структурно-функціональних змін у стані серцево-судинної системи. Значення альдостерону у виникненні та прогресуванні гіпертонічної хвороби	25
1.3. Мозковий натрійуретичний пептид як антагоніст системи РААС та маркер доклінічної серцевої недостатності	32
1.4. Альтернативні методики ехокардіографічного обстеження для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та міокардіофіброзу ...	38
РОЗДІЛ 2. Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження	42
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	42
2.2. Методика визначення поліморфізму гена альдостеронсинтази ...	49
2.3. Методика визначення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду	50
2.4. Методика дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки.....	51
2.5. Методика визначення ехорефлексивності	54
2.6. Методи статистичної обробки даних.....	56

РОЗДІЛ 3. Поліморфізм гена альдостеронсинтази та стан серцево-судинної системи у чоловіків без ознак серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України	58
3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження	58
3.2. Структурно-функціональний стан та ехорефлективність міокарда у чоловіків групи контролю при носійстві різних варіантів поліморфізму CYP11B2	62
3.3. Показники ліпідного спектру у чоловіків групи контролю при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2.....	68
3.4. Стан серцево-судинної системи за даними інструментально-лабораторного обстеження чоловіків групи контролю з різними показниками індексу маси тіла.....	69
РОЗДІЛ 4. Поліморфізм гена альдостеронсинтази та стан серцево-судинної системи у чоловіків основної групи, хворих на гіпертонічну хворобу I стадії, мешканців Подільського регіону України	73
4.1. Розподіл поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I стадії та відповідні рівні плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду	73
4.2. Структурно-функціональний стан та ехорефлективність міокарда у чоловіків з поліморфізмом CYP11B2, представників основної групи хворих на гіпертонічну хворобу I стадії.....	78
4.3. Показники ліпідного спектру у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2.....	87
РОЗДІЛ 5. Поліморфізм гена альдостеронсинтази та стан серцево-судинної системи у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканців Подільського регіону України	91

5.1. Розподіл поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії та відповідні рівні плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду...	91
5.2. Структурно-функціональні показники стану міокарда та його ехорефлексивності у чоловіків з різними поліморфними варіантами CYP11B2 у хворих на ГХ II стадії	96
5.3. Показники ліпідного спектру у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2	123
5.4. Фенотипи гіпертонічної хвороби за даними кластерного аналізу.....	125
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	129
ВИСНОВКИ	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
ДОДАТКИ.....	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВВ – ширина діапазону спектру відбитого ультразвукового сигналу
- Е' – швидкість руху мітрального кільця
- К – крутизна нахилу спектральної кривої
- mCSV – середня інтенсивність спектру відбитого ультразвукового сигналу
- ROI – ділянка інтересу
- Sk – крутизна схилу спектральної кривої
- А - максимальна швидкість потоку в період пізнього наповнення
- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТ – артеріальний тиск
- ВТС – відносна товщина стінки
- ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ДД – діастолічна дисфункція
- ДІ – довірчий інтервал
- Е – швидкість швидкість кровотоку під час пасивного (раннього) діастолічного наповнення лівого шлуночка
- Е/А – співвідношення максимальних швидкостей потоку в період раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка
- ЕГ – есенціальна гіпертензія
- ЕР – ексцентричне ремоделювання
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ЗСЛШ - задня стінка лівого шлуночка
- ІЛП – індекс лівого передсердя
- іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІФА – імунофементний аналіз
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КГ – концентрична гіпертрофія

КДР – кінцево-діастолічний розмір
КН – коефіцієнт надлишковості
КР – концентричне ремоделювання
КСР – кінцево-систолічний розмір
ЛП – ліве передсердя
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
МНП – мозковий натрійуретичний пептид
МШП – міжшлуночкова перетинка
НГЛШ – нормальна геометрія лівого шлуночка
НММЛШ – неадекватна маса міокарда лівого шлуночка
ПНП – передсердний натрійуретичний пептид
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СНС – симпатична нервова система
ТГ – тригліцериди
тЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМК – трансмітральний кровотік
ФВ – фракція викиду
ФК – функціональний клас
ФП – фібриляція передсердь
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХСН – хронічна серцева недостатність
ОФК – об'ємна фракція інтерстиційного колагену
ППП – пропептид проколагену I типу
ТІК – телопептид колагена I типу
ТІМП – тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази 1-го типу

ВСТУП

Актуальність теми

За даними Європейської спілки кардіологів поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі серед дорослого населення становить близько 30 - 45%, при цьому з віком поширеність даного захворювання прогресивно зростає і становить близько 60% серед людей старше 60 років [139]. З урахуванням схильності сучасного населення до більш сидячого способу життя та збільшення маси тіла, було підраховано, що ця цифра неухильно зростатиме і до 2025 року збільшиться ще на 15-20%, тобто кількість хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) становитиме приблизно 1,6 млрд. [37].

В Україні понад 12 млн. пацієнтів страждають на ГХ. Найбільший показник поширеності відзначається у віковій категорії 55-64 роки, при цьому з усіх пацієнтів обізнані про свою хворобу 63%, отримують лікування 38%, а досягають цільового рівня артеріального тиску (АТ) тільки 14% [174].

Серед численних проявів гіпертонічної хвороби одним з найбільш відомих є гіпертензивне серце. Зміни міокарда, що виявляються у хворих на гіпертонічну хворобу і носять назву гіпертензивного серця, асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних подій і тому привертають увагу дослідників. До теперішнього часу велика увага приділялася змінам маси (гіпертрофії) лівого шлуночка (ГЛШ), але все більше свідчень того, що гіпертензивне серце повинно розглядатись як комплекс змін, що включає не тільки гіпертрофію кардіоміоцитів, але й мікроциркуляторного русла, проліферацію фібробластів, фіброз та клітинний апоптоз [12]. Активація симпатичної нервової системи (СНС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в умовах підвищеного артеріального тиску (АТ) стимулює вироблення великої кількості біологічних факторів, які впливають на міокард, викликаючи його несприятливе структуральне ремоделювання. Відомо, що різний ступінь експресії генетичних компонент, які контролюють АТ в організмі людини призводить до формування того чи іншого фенотипу ГХ. Тому вивчення структурно-функціональних змін серця у пацієнтів з

гіпертонічною хворобою з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази (CYP11B2) та вивчення фенотипу даного захворювання у чоловіків-мешканців Поділля залишається актуальним на сьогоднішній день і може доповнити вже існуючі дані про вплив даного гена на стан серцево-судинної системи у представників різних популяцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є частиною наукової роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова 0116U005376 «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби».

Мета дослідження

Покращити прогнозування та ранню діагностику ремоделювання міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України шляхом вивчення поліморфізму гена альдостеронсинтази та відповідного рівня мозкового натрійуретичного пептиду при різних структурно-функціональних змінах м'яза серця.

Завдання дослідження

1. Визначити та порівняти частотний розподіл поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази CYP11B2 у чоловіків 45-60 років, мешканців Подільського регіону України, які не мають серцево-судинної патології (група контролю), та у хворих на ГХ I та II стадії.
2. Дослідити рівні МНП, асоційовані із поліморфізмом гена CYP11B2, у групах контролю та хворих на I та II стадії гіпертонічної хвороби.
3. Дослідити у групах контролю та хворих з I та II стадіями гіпертонічної хвороби відмінності стандартних параметрів ЕхоКГ, ехорефлексивності та адекватності маси міокарда лівого шлуночка

рівню гемодинамічного навантаження, асоційовані із поліморфізмом гена CYP11B2.

4. Дослідити показники ліпідного спектру, асоційовані із поліморфізмом гена CYP11B2, у групах контролю та хворих з I та II стадіями гіпертонічної хвороби.
5. На основі комплексного аналізу виявлених відмінностей визначити найбільш несприятливий фенотип ГХ та можливу причетність до цього поліморфізму гена CYP11B2.

Об'єкт дослідження: спадковість та процеси ремоделювання міокарда у чоловіків із ГХ.

Предмет дослідження: поліморфізм гена альдостеронсинтази, анамнестичні дані, відносно спадковості по ГХ, концентрація МНП в плазмі крові, рівні спектру ліпідів в плазмі крові, дані стандартного Ехо-КГ, параметри ехорефлексивності.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні методи – для оцінки стану хворих та практично здорових осіб
2. Ретроспективне опитування та вивчення амбулаторних карт пацієнтів та їх родичів 1-го ступеня спорідненості
3. Цитогенетичні методи – встановлення поліморфізму гена альдостеронсинтази за допомогою полімеразної ланцюгової реакції
4. Імунологічні методи – визначення рівня МНП у плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу
5. Біохімічні методи дослідження – визначення ліпідного профілю
6. Інструментальні методи - електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця в М, В та доплерівському режимах з доповненням стандартного протоколу обстеження визначенням ехорефлексивності міокарда
7. Математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено, що носійство СС поліморфізму гена альдостеронсинтази у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій, мешканців Поділля є одним із генетичних чинників, який асоціюється з більш вираженими структурно-функціональними змінами серця, а саме з більшою масою міокарда ЛШ, її надлишковістю щодо належної (адекватної) гемодинамічному навантаженню, більш вираженими процесами фіброзування міокарда (переважно більш високими значеннями ширини діапазону відбитого ультразвукового сигналу).

В дисертації вперше проведено додаткову оцінку фіброзного компоненту гіпертензивного серця за допомогою доповнення стандартного протоколу Ехо-КГ обстеження визначенням параметрів ехорефлексивності. Це дало можливість розробити уточнюючі критерії діагностики фіброзування серця та діастолічної дисфункції при формуванні ГЛШ у чоловіків із гіпертонічною хворобою.

Доповнено вже існуючі дані щодо інформативності мозкового натрійуретичного пептиду (МНП), як антагоніста активності РААС для діагностики діастолічної дисфункції та формування гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків із гіпертонічною хворобою, носіїв різних варіантів генотипу гена СYP11B2.

Виявлено, що у чоловіків, незалежно від носійства поліморфного варіанту гена СYP11B2, структурно-функціональні параметри серця у хворих з ГХ1 були наближеними до контрольної групи, в той час, як у осіб, у яких хвороба прогресувала до II стадії, розвивалась ГЛШ. При цьому у чоловіків із ГХ I стадії, на відміну від осіб без ознак серцево-судинної патології визначались ознаки діастолічної дисфункції (26%). Однак, подальше формування ГЛШ позначилось певними асоціаціями структурно-функціональних показників міокарда і носійством варіанту генотипу СС гена СYP11B2, що дозволило за допомогою метода кластерного аналізу виділити окремий фенотип ГХ серед мешканців Подільського регіону України, у яких

алель С та генотип СС зустрічались достовірно частіше. Фенотиповими ознаками цих пацієнтів були більша маса тіла, неадекватність ММЛШ гемодинамічному навантаженню, більш виразні (за даними аналізу ехорефлексивності) прояви фіброзу, діастолічної дисфункції та дисліпідемії.

Практичне значення отриманих результатів

Обґрунтовано доцільність визначення структурної організації гена СУР11В2 для оцінки спадкової схильності до несприятливого перебігу ГХ, зокрема, до більш вираженого ремоделювання серця.

Впроваджено в практику новий неінвазивний спосіб оцінки вираженості фіброзу міокарда за допомогою оцінки параметрів ехорефлексивності.

Впровадження результатів дослідження в практику

Отримані результати впроваджені в клінічну практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Центрального військового клінічного санаторію «Хмільник», кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова. Результати роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2 та кафедрі внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом особисто обґрунтовано актуальність, сформульовано мету та завдання представленого дослідження, проведено огляд літератури за темою дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, на підставі чого окреслено напрямки наукового дослідження. Особисто проведено клінічне обстеження учасників дослідження. У більшості осіб дисертантом виконано ультразвукове дослідження серця з використанням доплерехокардіографії. Автором особисто сформовано базу даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані дані, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати, отримані в ході дослідження, були представлені на науково-практичних конференціях конференціях «Медична наука і практика XXI століття» (м. Київ, 2016р.), XIII Міжнародній конференції студентів та молодих вчених, (м.Вінниця, 2016р.), XVI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку» (Вінниця, 2019), «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Вінниця, 2017р.), «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Одеса, 2019р.), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Потенціал сучасної науки» (м. Київ, 2019р.)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них: 5 статей, з яких 2 входять до наукометричних баз Scopus та Web of Scienese, 1 стаття опублікована в журналі, що входить до переліку країн Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), решта 3 – у провідних фахових виданнях України. Результати роботи представлені у 5 тезах доповідей.

РОЗДІЛ 1

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СПАДКОВИХ ПЕРЕДУМОВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Значення поліморфізму генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як предикторів виникнення гіпертонічної хвороби та її ускладнень

Серцево-судинні захворювання в структурі смертності у світі займають перше місце (приблизно 30% смертельних випадків на рік), причому 50% цих випадків пов'язані з гіпертонічною хворобою (ГХ) та її ускладненнями [50]. Відомо, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) являється найбільш раннім ускладненням ГХ і є одним із найбільш вагомих факторів ризику раптової смерті, серцевої недостатності, розвитку інфаркту міокарда чи інсульту [119, 126]. Згідно сучасних поглядів, процес ремоделювання лівого шлуночка розглядають не лише в контексті збільшення розмірів кардіоміоцитів (кмц), а як комплекс змін, який включає в себе, окрім гіпертрофії кмц, ще й зміни інтерстицію міокарда (фіброз, апоптоз, ремоделювання судин) [12]. Весь цей комплекс патофізіологічних змін міокарда відбувається під впливом не лише гемодинамічних, гуморальних та нейрогенних факторів, але й генетичних. Зокрема, важливу роль у виникненні ГХ, формуванні органічних змін органів-мішеней, розвитку ускладнень належить поліморфізму генів різних ланок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [52, 31, 82].

РААС є одним з найважливіших механізмів регулювання тиску крові у організмі людини, а гени, які кодують компоненти цієї системи, є вагомими кандидатами для дослідження генетичної бази наслідків гіпертензії [106, 17, 62]. Різноманітні компоненти РААС наявні у нирках, печінці, серці, ендотелії судин та корі наднирників [127, 51, 121]. Контррегуляторними механізмами РААС є кардіальні ендокринні фактори (зокрема, продукція кардіоміоцитами мозкового натрійуретичного пептиду), що підтримують водно-сольовий гомеостаз організму і знаходяться в тісній регуляторній взаємодії із

симпатичною нервовою системою та нейрогуморальними факторами [91]. Хронічна активація системи РААС, і як наслідок цього – системна артеріальна гіпертензія, дисфункція нирок, судинний атеросклероз, а також серцева недостатність (СН), можуть призводити до виникнення неадаптивних відповідей у тканинах організму. Наслідками такої активації є процеси фіброзування, гіпертрофії, апоптозу в тканинах та виникнення дисфункції органів.

Найпоширенішим типом генетичних варіацій серед людей є поодинокі нуклеотидні поліморфізми, які ще носять назву SNP (Single nucleotide polymorphisms). Кожний SNP являє собою різницю в одній ділянці ДНК, яка називається нуклеотидом. Наприклад, SNP може замінити нуклеотидний цитозин (С) нуклеотидним тиміном (Т) на певній ділянці ДНК. SNP в середньому трапляються один раз у кожних 300 нуклеотидів, а це означає, що у геномі людини є приблизно 10 мільйонів SNP [16]. Найчастіше такі зміни нуклеотидів виникають у ділянках між генами і не впливають на здоров'я або розвиток людини, однак можуть виступати в якості біологічних маркерів, допомагаючи вченим знаходити гени, асоційовані з певною з хворобою. Коли SNP відбуваються в межах одного гена або в регуляторній ділянці поблизу нього, вони можуть відігравати більш впливову роль в етіології захворювання, впливаючи на функцію самого гена. Дослідники виявили SNP, які можуть допомогти прогнозувати реакцію індивіда на певні ліки, схильність до факторів навколишнього середовища, таких як токсини, та ризик розвитку специфічних захворювань [88, 73, 36]. Крім того, SNP можуть також використовуватися для відстеження успадкування окремих генів захворювань у сім'ях [64, 152].

Активні дослідження поліморфізму окремих генів РААС та цілого геному людини ведуться в усьому світі починаючи з 90-х років минулого століття. Найбільшу увагу прикуто до генів, відповідальних за найпотужніші ефекти РААС. Серед них значна кількість робіт були присвячені вивченню

ролі таких генів, як гени АПФ, реніну, рецептора першого типу до ангіотензину II (ATR1).

У світовій медичній літературі знаходимо підтвердження впливу поліморфізмів генів компонентів системи РААС на виникнення ГХ та вплив на органи-мішені. Так, поліморфізми реніну AA/AG асоціюються з підвищеним рівнем артеріального тиску (АТ) [99], а також виникненням інсульту у хворих з фібриляцією передсердь [130]. Було знайдено кілька поліморфних варіантів послідовностей гена рецептора першого типу до ангіотензину II (ATR1). Найбільш добре вивчений поліморфізм A1166C, - трансверсія у позиції 1166. Аллель AGT1R 1166-C продемонструвала асоціацію з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [153], гіпертонічної хвороби [31, 167], серцевої недостатності [39, 171], виникненням інфаркту [82], інсульту [58, 52], розвитком ремоделювання міокарда [114, 122], а також розвитком ендотеліальної дисфункції [87, 61]. Дослідження, проведені в Національному інституті терапії ім. Л.Т.Малої НАМНУ виявили, що носії генотипу AC+CC AT1R мають більш високий ризик розвитку ремоделювання лівого шлуночка, а також вищу вірогідність виникнення гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST і розвитку гострої лівошлуночкової недостатності [169]. Дослідники Харківської медичної академії післядипломної освіти виявили позитивний зв'язок між наявністю CC-генотипу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs, D-алелі поліморфного сайту I/D гена АПФ та підвищеною вірогідністю розвитку АГ у хворих на ІХС мешканців Харківської області [179]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова було встановлено, що поліморфізм гена AT1R має суттєвий вплив на розвиток процесів ремоделювання: у чоловіків-носіїв генотипів AC та CC, хворих як на неускладнену ГХ, так і ускладнену інфарктом міокарда, — зростає маса міокарда лівого шлуночка та порушується його діастолічна функція. Носії генотипу AA, хворі на неускладнену ГХ, мають більш сприятливі перспективи щодо стану міокарда ЛШ навіть при

більш тяжкому перебігу хвороби, оскільки зростання тяжкості захворювання в них супроводжується менш вираженими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також структури міокарда, ніж у носіїв генотипів АС та СС [173]. Також досліджено, що носійство алелі С у жінок з ГХ, які перенесли інфаркт міокарда або мозковий інсульт, асоціювалося з вірогідно вищими показниками систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), індексом маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ), з наявністю вираженої ГЛШ і діастолічної дисфункції, ніж у гомозигот за алеллю А [177]. Доведений вагомий вплив поліморфізму гена АТ1Р на функціональний стан ендотелію у чоловіків з есенціальною гіпертензією, мешканців Вінницької області. Наявність алелі С сприяє вираженому вазомоторному порушенню ендотеліальної функції з переважним розвитком судинозвужувальних реакцій у хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) та СН, що, очевидно, має вплив на розвиток цього ускладнення у чоловіків з поліморфним варіантом досліджуваного гена [124]. Крім того, за допомогою апланаційної тонометрії було виявлено тенденцію до зниження центрального діастолічного тиску та пульсового тиску у хворих на ГХ при збільшенні числа алелей С в гені АТ1Р [78].

Отже, враховуючи наведені дані, можна стверджувати, що окрім патофізіологічних змін в міокарді ЛШ при гіпертонічній хворобі, наявна ще й вага генетична компонента, яка потребує всебічного дослідження, оскільки експресія генів впливає на формування, перебіг та прогноз гіпертонічної хвороби. Зокрема, дослідження GWAS (genome-wide association studies), ціллю якого було визначити найбільш вагомі SNP's для захворювань, серед яких була гіпертонічна хвороба, визначило, що поліморфні варіанти генів РААС такі, як REN, AGT, ACE, AGTR1 і CYP11B2 в найбільшій мірі причетні до формування і прогресування ГХ [63]. Однонуклеотидні зміни в гені ангіотензину асоціюються з підвищеним рівнем ангіотензину в крові у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, а також з високим кардіо-васкулярним ризиком [20]. Відомо, що ефекти ангіотензину-II реалізуються за допомогою

взаємодії з рецепторами чотирьох типів до даного пептиду. Найбільш досліджені нуклеотидні зміни гена *AGTR1*. Заміна аденіна на цитозин в 1166 положенні асоціюється з розвитком гіпертонічної хвороби, а також з такими її проявами, як ремоделювання міокарда, прогресування серцевої недостатності, виникнення інфаркту та інсульту, як згадувалося вище. Зміни послідовності нуклеотидів у генах, які регулюють активність мінералокортикоїдних рецепторів, через які альдостерон реалізує свої фізіологічні ефекти, виявляли зв'язок з гіпертрофією лівого шлуночка [110], ожирінням [111] та формуванням гестаційної гіпертензії у вагітних жінок [23]. Згідно з останніми даними, досліджуваний нуклеотидний поліморфізм *CYP11B2 -344C/T* впливає на сайт прикріплення стероїдогенного фактора-1, підвищуючи альдостерон-ренінову активність в плазмі крові. Крім того, будучи основним регулятором активності альдостерону в плазмі крові, він здатний впливати не лише на рівень артеріального тиску, але й на процеси ремоделювання міокарда, й, зокрема, його фіброзування через стимуляцію синтезу колагену, а відтак, перспективним є дослідження для пошуку асоціацій між варіантами поліморфізму гена альдостеронсинтази та станом серцево-судинної системи за даними ультразвукового обстеження серця.

1.2 Асоціація поліморфізму гена альдостеронсинтази та структурно-функціональних змін у стані серцево-судинної системи. Значення альдостерону у виникненні та прогресуванні гіпертонічної хвороби

Останнім часом певний інтерес складає вивчення поліморфізму гена альдостеронсинтази, який являється компонентом системи РААС і відіграє значиму роль в процесах серцевого ремоделювання.

Альдостеронсинтаза являється ферментом, який каталізує кінцеві етапи біосинтезу альдостерону в клубочковому шарі наднирників. Вивчення альдостерону проводилося детально протягом останніх років, і було виявлено, що він чинить патогенетичний вплив на формування та перебіг АГ не тільки через водно-електролітний обмін, але й безпосередньо через вплив на рецептори,

локалізовані в цитозолі судинних фібробластів, активацію циклооксигенази-2 зі стимуляцією запалення і фіброзу [70]. У хворих на гіпертонічну хворобу було виявлено значно більшу продукцію альдостерону в лівому шлуночку, в порівнянні із нормотензивними особами [47, 15]. Крім того, було доведено, що він може індукувати процеси фіброзування в міокарді та судинах, а також надлишок альдостерону сприяє виникненню ендотеліальної дисфункції [57, 11]. До 15 % пацієнтів з гіпертонічною хворобою [148] та 22 % пацієнтів з резистентною гіпертензією [48, 58] мають неадекватний надлишок альдостерону, що призводить до збільшення ризику виникнення підвищеного артеріального тиску та серцево-судинних захворювань. Фремінгемське дослідження показало, що пацієнти з верхнього квартилю за значеннями альдостерону мають більш вагоме підвищення артеріального тиску протягом 5 років, ніж пацієнти з значеннями альдостерону в нижньому квартилі. Суб'єкти з рівнем альдостерону між цими межовими значеннями продемонстрували проміжне підвищення артеріального тиску [128, 133].

Альдостерон в більшій мірі синтезується клубочковою зоною коркової речовини надниркових залоз під впливом ангіотензину II (АТ II). Однак, певна його кількість виробляється в міокарді, головному мозку, ендотелії судин та в жировій тканині [154]. Експериментально було доведено, що в гіпертрофованих серцях щурів рівні кортикостерону були вищими у порівнянні з тими, які не мали ГЛШ [95]. В основному альдостерон впливає на рецептори, що знаходяться в дистальних ниркових каналцях і збірних трубочках нефронів, де він зв'язується з мінералокортикоїдними внутрішньоклітинними рецепторами (кортикоїдні рецептори 1-го типу), а потім взаємодіє з гормоночутливими компонентами ДНК і регулює транскрипцію специфічних білків [154]. В результаті цих процесів зростає реабсорбція натрію і води в ниркових каналцях, а також знижується реабсорбція калію та магнію. У той же час альдостерон збільшує всмоктування іонів натрію і води з просвіту кишечника в кров і зменшує виведення натрію з організму з потом і слиною. Альдостерон є важливим регулятором балансу натрію, калію і води в організмі. У здорових

людей альдостерон зумовлює реабсорбцію близько 10% від загальної кількості натрію. Однак, в умовах тривалої гіперактивації РААС, що спостерігається при АГ, хронічної серцевої недостатності (ХСН), хронічної хвороби нирок на стадії стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації, нефротичному синдромі, значення альдостерону в затримці натрію і води зростає в декілька раз [172]. Внаслідок цього відбувається надлишкова затримка йонів натрію в організмі, і, як наслідок – збільшення об'єму циркулюючої крові та підвищення АТ. Також існують літературні дані, які вказують на те, що альдостерон має патогенетичний вплив на формування та перебіг АГ не тільки через водно-електролітний обмін, але й безпосередньо. Зокрема, підвищення концентрації альдостерону в сироватці крові вище допустимого (при нормальних значеннях для дорослої людини в межах 30 – 355 пг/мл) зумовлює вплив не лише на епітеліальні ниркові клітини, але й на кардіоміоцити, серцеві фібробласти, гладком'язові клітини судин, які містять на собі мінералокортикоїдні рецептори. Так, альдостерон сприяє виникненню процесів фіброзування в міокарді [22]; профібротична, гіпертрофічна і запальна його дія на судини, а також зниження продукції NO-синтази сприяють виникненню ендотеліальної дисфункції. Альдостерон впливає на функції ендотеліальних клітин негативно, викликаючи набухання клітин і підвищення їхньої жорсткості через його вплив на антиоксидантний фермент глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназу і епідермальний фактор росту шляхом активації фосфоліпази С, а також за рахунок пригнічення ендотеліальних клітин-попередників [11].

Таким чином, альдостерон не тільки контролює сольовий і водний гомеостаз, але також впливає на судинну стінку і ремоделювання серця через його потужну судинозвужувальну дію на кровоносні судини, та шляхом сприяння профібротичним змінам в міокарді і кровоносних судинах, а також за рахунок збільшення окисного стресу і запалення [127].

Синтез альдостерону з дезоксикортикостерону в гломерульозному шарі кори наднирників каталізує фермент альдостеронсинтаза (18-гідроксилаза або цитохром P450 11B2), що є обмежує швидкість біосинтезу альдостерону [94].

Ген, що кодує фермент альдостеронсинтазу розташований на короткому плечі 8 хромосоми в 22 положенні і позначається CYP11B2 [79].

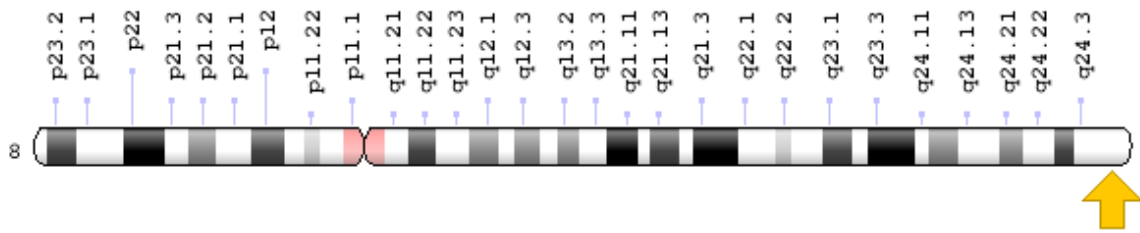


Рисунок 1.1 Положення гена альдостеронсинтази

Цей ген експресується в основному в корі наднирників та, певною мірою, в нирках, мозку та жировій тканині. У міокарді здорової людини мРНК гена CYP11B2 експресується від 100 до 10000 разів менше, ніж в наднирниках. Водночас при серцевій патології експресія значно зростає [45]. Генетична мінливість в гені CYP11B2 асоціюється із гетерогенною продукцією альдостерону, який впливає на гомеостаз натрію, внутрішньосудинний об'єм води і, тим самим, на регуляцію артеріального тиску. Крім того, підвищена секреція альдостерону може призводити до гіпертрофії міокарда, гіпертрофії артеріальної стінки (шляхом стимуляції синтезу колагену I та III типів), ендотеліальної дисфункції (шляхом пригнічення вивільнення NO) та ушкодження коронарних артерій (шляхом стимуляції запальної інфільтрації) [121]. Ген альдостеронсинтази містить 9 екзонів. На сьогоднішній день було вивчено кілька одонуклеотидних поліморфних варіантів гена CYP11B2. Найбільш повно вивчений поліморфізм, що проявляється зміною цитозину на тимін -344-му положенні послідовності нуклеотидів, що являється регуляторною ділянкою гена альдостеронсинтази. Було доведено, що даний поліморфізм асоціюється не лише із схильністю до формування гіпертонічної хвороби [151], але й в значній мірі впливає на ураження органів-мішеней при даному захворюванні. Зокрема, в метааналізі літературних джерел, присвячених вивченню поліморфізму CYP11B2 -344C/T та його впливу на

виникнення ішемічного інсульту, виявили, що наявність алелі Т була достовірно пов'язана з ішемічним інсультом в популяції Східної та Південної Азії [144]. Механізм, через який альдостерон здатний впливати на виникнення ішемічного інсульту на сьогоднішній день достеменно не вивчений, хоча існує думка, що він причетний до судинного запалення, ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судин. Перелічені фактори значно підвищують ризик прогресування атеросклерозу церебрального русла, виникнення структурних змін судин, і, як наслідок, ініціацію інсульту.

Альдостерон, діючи на мінералокортикоїдні рецептори, активує MR-p38 MAPK-залежний шлях, який призводить до підвищеної експресії білка кардіотропіна-1, прогіпертрофного цитокіну, IL-18 та викликає гіпертрофію кардіоміоцитів. Крім того, він може впливати на активність NAD(P)H-оксидази, яка індукує гіпертрофію та ремоделювання міокарда [113]. Можливо, цими механізмами пояснюються виявлені деякими дослідниками асоціації між поліморфізмом CYP11B2 та структурними змінами серця. Зокрема, Купарі та співавтори вперше повідомили про наявність зв'язку між поліморфізмом -344C/T (rs1799998) в CYP11B2 та розмірами і масою лівого шлуночка. Дослідження проводилося серед 120 пацієнтів без серцево-судинної патології, мешканців Хельсінкі, віком від 36 до 37 років. Було встановлено, що гомозиготи з генотипом 344 CC мали достовірно вищі значення кінцево-систолічного (КСР) та кінцево-діастолічного (КДР) розмірів ЛШ, а маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) була на 21% більшою, ніж у гомозигот з генотипом TT. Крім того, у гомозигот TT виявили кращі показники діастолічної функції ЛШ, в порівнянні з носіями генотипу CC [72]. Водночас Stella P. et al. повідомили, що саме пацієнти з генотипом TT мали найбільші значення ММЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки (МШП), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), а сама наявність алелі Т мала «аддитивний» ефект на вищевказані параметри [125]. В 2008р. дослідження, проведене у японській популяції, виявило залежність товщини стінок ЛШ від поліморфізму CYP11B2. Було встановлено, що носії генотипу TT мали на 2,4%

вищі значення товщини ЗСЛШ, в порівнянні з гомозиготними суб'єктами СС [122]. Розбіжності у результатах, з одного боку, можуть залежати від расових та популяційних особливостей, а, з іншого - від параметрів дизайну дослідження (розмір вибірки, стать, вік та ін.). Більш надійними є результати метааналізів, здатних урахувати вищезазначені обставини. Проведений у 2015 році метааналіз 20 досліджень, переважно проведених у Європейській популяції (6780 суб'єктів) [138] виявив, що в усіх дослідженнях гомозиготи з генотипом СС мали більші значення ММЛШ, іММЛШ, КСР та КДР, в порівнянні з гомозиготами за алеллю Т.

Враховуючи, що альдостерон активує каскад p38 MAPK (прогіпертрофної мітоген-активованої протеїнкінази), він здатний впливати через цей шлях не лише на ремоделювання і гіпертрофію міокарда, але й на процеси фіброзування. Каскад p38 MAPK, впливаючи на експресію фактора росту сполучної тканини, сприяє розвитку фіброзу [132]. Крім того, альдостерон потенціює проліферацію фібробластів, підвищує активність металопротеїназ, а також через TGF- β блокує синтез NO-синтази та NO, яка, згідно літературних даних, має антифібротичні властивості [113]. На даний час відсутні дані про те, чи існує зв'язок конкретних поліморфізмів гена альдостеронсинтази із маркерами фіброзу. Однак, наявні дослідження щодо асоціації поліморфізмів з вираженістю порушень діастолічної функції лівого шлуночка, як опосередкованого показника жорсткості міокарда. Так, було досліджено, що у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом з генотипом TT CYP11B2 зустрічались важчі форми порушення діастолічної функції ЛШ (псевдонормалізація, рестрикція), порівняно з даними пацієнтів із СС варіантом поліморфізму гена альдостеронсинтази [156].

Фундаментальні дослідження показують, що альдостерон може суттєво посилювати фіброз, активуючи фактор росту колагену (CTGF) різними шляхами: як через мінералокортикоїдні рецептори, так і через альтернативний каскад p38 MAPK (прогіпертрофної мітоген-активованої протеїнкінази) [132]. Альдостерон стимулює експресію профібротичних молекул, таких як

трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1), інгібітор активатора плазміногена 1 (PAI-1), ендотелін 1 (ET-1), фактор росту плаценти (PGF), фактор росту колагену (CTGF), остеопонтин і галектин-3.

Встановлено, також, здатність деяких речовин, зокрема, торасеміду, попереджати активацію CTGF і, таким чином, сповільнювати процес фіброзування міокарда [2].

Отже, цілком можливо, що фіброз міокарда може певною мірою визначатись поліморфізмом CYP11B2. Вивчення ролі альдостеронсинтази у виникненні фіброзу є важливим питанням, адже на сьогодні відомо, що фіброз передсердь є критичним фактором, що сприяє виникненню гетерогенності проведення імпульсів в серцевому м'язі і появі серцевих аритмій. Виражена експресія гена альдостеронсинтази може сприяти підвищенню концентрації альдостерону в тканинах та, в свою чергу, прогресуванню фіброзу. Так, було доведено, що у хворих з рецидивуючою фібриляцією передсердь (ФП) під час епізоду аритмії підвищується концентрація альдостерону в крові, а через добу після відновлення синусового ритму – зменшується. Призначення таким пацієнтам антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону в дозі 25-50 мг/добу протягом 6 місяців в доповнення до стандартної антиаритмічної терапії зменшувала частоту рецидивів ФП на 22,9% [93].

Метааналіз 2015 року, присвячений вивченню асоціацій поліморфних варіантів CYP11B2 з фібриляцією передсердь (ФП) у хворих на гіпертонічну хворобу виявив, що в переважній більшості досліджень алель С мала виражений зв'язок з підвищеним ризиком ФП, в порівнянні з алеллю Т (OR = 1,26; 95% CI = 1,09-1,45) [141].

У дослідженні, проведеному серед хворих, які перенесли інфаркт міокарда, з'ясовували причетність даного поліморфізму до антецеденту серцево-судинного ризику, серед яких брали до уваги вік при поступленні, рівень артеріального тиску, кліренс креатиніну, рівень BNP та NT-pro BNP (як маркерів серцевої недостатності), фракцію викиду ЛШ, а також факт лікування β -блокаторами та інгібіторами АПФ. В результаті, хоча попередньо генотип

ТТ асоціювався з підвищеним рівнем BNP та гіршими показниками гемодинаміки, при спостереженні впродовж 6 років виявили, що профіль виживання у пацієнтів з алеллю Т був кращим, аніж у носіїв алелі С. В результаті дійшли висновку, що асоціація певного генотипу CYP11B2 з фактом лікування інгібіторами АПФ та β -блокаторами впливає на показник виживання [6]. Результати деяких наукових досліджень підтверджують важливу роль альдостерону в патогенезі серцевої недостатності. Дослідження EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [149], у якому брали участь 6600 пацієнтів з тривалою задокументованою серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда доводить ефективність терапії блокаторами рецепторів альдостерону (еплереноном), в порівнянні із плацебо. Спостереження впродовж 16 місяців виявили, що прийом еплеренону в середній дозі 43 мг/добу знижував рівень загальної смертності на 21%, а серцево-судинної смертності – на 17%. Число смертей від гострої СН зменшилося на 21%. Також було розраховано, що кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності зменшилася на 23%.

Аналіз доступних джерел інформації показує, що ген CYP11B2 представляє собою важливу ланку ремоделювання міокарда і його наслідків, таких як гіпертензивне серце, серцева недостатність, фібриляція передсердь.

1.3 Мозковий натрійуретичний пептид як антагоніст системи РААС та маркер доклінічної серцевої недостатності

Відомо, що надлишок альдостерону в серці утворюється лише при розвитку дисфункції лівого шлуночка, і є відсутнім у здоровому серці [85]. Більша частка альдостерону синтезується під впливом ангіотензину-II, однак його продукція також контролюється адренкортикотропним гормоном, калієм і натрійуретичними пептидами, такими, як передсердний натрійуретичними пептид (ПНП) та мозковий натрійуретичними пептид (МНП). Було виявлено, що у пацієнтів з СН інфузія МНП зменшувала рівень альдостерону в плазмі. Враховуючи, що зміни концентрації реніну були відсутні, виявили, що МНП

впливає безпосередньо на юктагломерулярний апарат, інгібуючи продукцію альдостерону [146].

МНП продукується кардіоміоцитами шлуночків серця у відповідь на надмірне розтягнення клітин серцевого м'яза. Досліджено, що надлишок продукції альдостерону також являється стимулом для вивільнення МНП [147].

Досліджуючи за допомогою електронного мікроскопа передсердні кардіоміоцити ссавців, вчені помітили, що в передсердях наявні кардіоміоцити, які фенотипово подібні до ендокринних клітин: у них спостерігалися рясні ендоплазматичні ретикулуми, добре розвинений комплекс Гольджі і специфічні для передсердь накопичувальні гранули [131]. Враховуючи ці гістологічні відмінності, було встановлено здатність кардіоміоцитів продукувати поліпептидні гормони. Які саме це були гормони, не було відомо до 1981 р., поки де Болд із науковими співробітниками продемонстрували, що ін'єкційне введення екстракту м'язів передсердь щурам викликало сильний діурез, натрійурез та гіпотензію, що супроводжувалася збільшенням гематокриту [26]. Саме тому у 1983 році даний поліпептид був названий передсердним натрійуретичним фактором (ПНФ) і вже в наступному році такий пептид був виділений із передсердь людини [66].

Поліпептид, виділений з мозку свиней в 1988 році, мозковий натрійуретичний пептид (BNP), згодом був охарактеризований як другий гормон, що продукується передсердями ссавців. МНП та ПНП були пов'язані з підтримкою вмісту позаклітинної рідини та артеріального тиску і об'єднані в групу серцевих натрійуретичних пептидів (сNP). Натрійуретичні пептиди являють собою антигіпертензивну систему організму, що забезпечує компенсаторну рівновагу по відношенню до натрій-утримуючих гормонів, які активуються РААС. Синтез мозкового натрійуретичного пептиду модулюється іонами кальцію. Фізіологічна дія МНП включає: вазодилатацію, гальмування вироблення реніну і альдостерону, зниження навантаження на міокард, а також поліпшення колатерального коронарного кровотоку [13, 116]. МНП знижує

судинний тонус, розслабляючи гладку мускулатуру, що призводить до зменшення постнавантаження. Крім того, він викликає рух рідини в міжклітинний простір, що призводить до зменшення переднавантаження. BNP знижує проліферацію фібробластів і гладком'язових клітин, симпатичну нервову активність, затримку води та солі, гальмує вивільнення антидіуретичного гормону та синтез альдостерону і його вивільнення з наднирників. У нирках МНП збільшує швидкість клубочкової фільтрації та нирковий кровотік. Крім того, зменшується вивільнення реніну та реабсорбція натрію, що призводить до діурезу та натрійурезу [81]. Окрім натрійурезу та вазодилатації, МНП чинить пряму дію на міокард, оскільки здатний інгібувати апоптоз кардіоміоцитів, зменшувати явища гіпертрофії та фіброзу міокарда [41].

Дослідження, проведені на культурах кардіоміоцитів новонароджених щурів показали, що МНП здатний не лише інгібувати альдостерон через вплив на наднирники, але й зменшувати експресію мРНК CYP11B2 в серці [60], що, в свою чергу може сприяти сповільненню гіпертрофії міокарда та редукції фіброзу. В іншому експерименті локальне введення гена МНП щурам із подальшим гістологічним дослідженням міокарда показало, що через 2 тижні фіброз зменшувався за рахунок значної редукції рівня колагену III типу, оскільки помітного зниження експресії інших генів, відповідальних за фіброз, таких, як гена колагену II типу, фібронектину, трансформуючого фактору росту, виявлено не було [86].

У людини переважна кількість МНП синтезується в шлуночках серця. Частина даного активного поліпептиду виробляється в передсердях, в дузі аорти, а також в позасерцевих ділянках: в гіпоталамусі, гіпофізі та легенях [131]. ProBNP є попередником синтезу і складається з 134 амінокислот. Надалі він піддається процесу розщеплення і вивільняється в кров у вигляді двох кінцевих продуктів: N-термінального фрагмента, що складається з 76 амінокислот (NT-proBNP) та активного гормону, що містить 32 амінокислоти (власне МНП). МНП також зберігається в накопичувальних гранулах [170].

NT-proBNP є інертним поліпептидом і викликав великий інтерес через його зручність для контролю серцевої недостатності та розрізнення гострих коронарних синдромів. Рівні МНП є досить мінливими і залежать від віку, статі, індексу маси тіла, функції нирок і генетичної складової [33, 49, 67, 84].

Протягом останніх років МНП зарекомендував себе як високочутливий маркер ранньої (доклінічної) серцевої недостатності. В рамках міжнародного дослідження MONICA проводилося визначення МНП у 1678 пацієнтів, стратифікованих за статтю та віком. Достовірне підвищення рівня МНП спостерігалось у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ ($20,3 \pm 4,7$ нг/мл в порівнянні з контрольною групою $9,6 \pm 0,5$ нг/мл), гіпертрофією ЛШ ($37,3 \pm 49,1$ нг/мл) і систолічною дисфункцією ЛШ ($76,2 \pm 23,2$ нг/мл). Результати проведеного багатофакторного аналізу ряду клінічних показників у пацієнтів з ХСН дозволили виявити залежність рівня МНП від віку, розміру лівого передсердя, фракції викиду і ступеня дисфункції ЛШ [80, 101, 100].

У дослідженні Abbas W., Kasem A. et al., 2016 МНП проявив досить високу чутливість та специфічність: 77,6% та 95,5% відповідно, як біомаркер діастолічної дисфункції у пацієнтів з циротичною кардіоміопатією [1].

Когортне довгострокове дослідження у Німеччині (КОРА-S3) спостерігало 1223 пацієнтів від 25 до 74 років. Досліджували асоціацію базової NT-проМНП і МНП з серцево-судинною смертністю. Число смертей склало 52 випадки, медіана спостереження часу становила 12,9 років. Ризик серцево-судинної смертності збільшувався у хворих з більш високими рівнями NT-проМНП та МНП. Таким чином, NT-проМНП і МНП розглядають ще й як предиктор серцево-судинної смертності [32]. Стратифікація ризику є надзвичайно важливим аспектом, оскільки вимагає від лікаря більш активної тактики лікування та спостереження за пацієнтом. В цьому відношенні МНП є корисним маркером неблагоприємних серцево-судинних подій, оскільки така стратифікація ризику є швидкою, легко доступною, відносно маловартісною та здатною надати інформацію навіть у безсимптомних пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

В дослідженні D. Phelan, C. Watson et al. розглядали гіпотезу щодо асоціації рівнів МНП з субклінічним ремоделюванням міокарда, маркерами запалення та фіброзу. У дослідження ввійшли пацієнти з безсимптомною ГХ. Концентрацію МНП в коронарному синусі та периферичній сироватці крові порівнювали з даними трансторакальної ехокардіографії та маркерами фіброзування і запалення. Сироваткові рівні МНП були тісно пов'язані з рівнями МНП у коронарному синусі, який, в свою чергу, корелював з рівнями маркерів колагену типу I та III, карбокси-термінальним пептидом I типу та рівнями запальних цитокінів - TNF- α та IL-6 [105]. Таке підвищення фіброзапальних маркерів у пацієнтів з вищими значеннями МНП дають уявлення про механізми контррегуляції системи НУП та РААС і дають змогу вважати МНП корисним маркером раннього, субклінічного патологічного процесу ремоделювання, запалення та зміни позаклітинного матриксу в міокарді. При цьому, значення рівнів МНП нижче порогових, прийнятих для використання при діагностиці СН, дають змогу оцінювати прогноз у хворих з безсимптомним перебігом гіпертонічної хвороби.

В експериментальному дослідженні на щурах з моделюванням гіпертрофії лівого шлуночка шляхом перев'язки черевної аорти використовували МНП в якості маркера оцінки вираженості гіпертрофії серця. Вимірювання рівнів МНП з 3 по 6 тижнів після перев'язки черевної аорти показало помірне зростання його концентрації в сироватці крові на фоні збільшення у щурів товщини МШП, товщини ЗСЛШ, іММЛШ, а також гістологічно виявленого збільшення площі поперечної ділянки кмц та периваскулярного фіброзу, в той час як фракція викиду і серцевий викид зменшувалися. Максимальний пік концентрації МНП спостерігався на 4 тижні, в цей же термін і сама ГЛШ була найбільш вираженою [24]. Таким чином, МНП ще раз підтвердив свою важливість в якості біологічного маркера, плазмова концентрація якого збільшується за умов гемодинамічного стресу чи розширення порожнини шлуночків при ГЛШ та СН. Такі ж дані знаходять підтвердження у багатьох клінічних дослідженнях. Зокрема, доведено

наявність асоціації збільшених рівнів МНП в плазмі з іММЛШ. При підвищенні рівнів МНП ГЛШ була тісно пов'язана з рівнем артеріального тиску у пацієнтів з різними ступенями ГХ. Пацієнти з ГЛШ мали достовірно вищі рівні МНП, в порівнянні з групою контролю (87,8 пг/мл, відповідно, проти 28,8 пг/мл) [69].

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова проводився ряд досліджень, присвячених вивченню сімейства натрійуретичних пептидів. У попередніх роботах виявлено, що рівень натрійуретичного пептиду у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу більший, порівняно з таким у практично здорових осіб у 2,4 рази. Він збільшувався з віком (2,2 пг/мл на рік) і у найбільшій мірі асоційовався з розвитком діастолічної дисфункції міокарда. Концентрацію МНП більше 50 пг/мл використовували як додатковий діагностичний критерій діастолічної дисфункції [175].

Ряд клінічних досліджень було підтверджує дані, що рівні МНП корелюють із параметрами діастолічної функції. Зокрема, найвищі рівні МНП асоціювалися із найвищими значеннями E/e' , а на фоні підшкірного введення МНП протягом 12 тижнів цей параметр поліпшувався [136, 129]. У пацієнтів з СН зі зниженою систолічною функцією, що мали III та IV ФК за NYHA рівні МНП достовірно позитивно корелювали із КДР ($r=0,49$), об'ємними параметрами ЛШ ($r=0,51$), систолічним тиском ЛА ($r=0,43$) та E/E' ($r=0,1$), а достовірно негативно – з ФВ ЛШ ($r=-0,50$) та швидкістю e' ($r=-0,32$) [3].

Таким чином, визначення МНП має діагностичну і прогностичну цінність у пацієнтів з ГХ, адже дозволяє виявити контингенти хворих, які потребують медикаментозного лікування ще до виникнення систолічної СН, адже в субклінічній фазі діастолічної дисфункції ЛШ цей маркер виявив досить високу чутливість. Крім того, аналіз взаємодії МНП та РААС дає змогу більш глибоко зрозуміти патогенетичні шляхи, через які порушується рівновага між пресорними і депресорними системами організму, оскільки

відомо, що саме порушення балансу між цими факторами є основою патогенезу виникнення ГХ.

1.4 Альтернативні методики ехокардіографічного обстеження для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та міокардіофіброзу

Згідно з сучасними поглядами, між вмістом колагену, а отже, виразністю фіброзування міокарда, та його діастолічною дисфункцією існують патогенетичні зв'язки, оскільки збільшення вмісту колагену та інших складових фіброзної тканини тягне за собою зростання жорсткості міокарда і, як наслідок, погіршення діастолічних властивостей лівого шлуночка.

Проведення прижиттєвої біопсії міокарда з визначенням об'ємної фракції інтерстиційного колагену (ОФІК) є золотим стандартом в діагностиці міокардіального фіброзу [134]. Існують також біохімічні маркери фіброзу, такі як пропептид проколагену I типу (ППІ), телопептид колагена I типу (ТІК), тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази 1-го типу (ТІМП-1) та інші [109].

Відкладення колагену значно збільшує акустичний опір. Опір фіброзної тканини в 10000 разів вище, ніж у навколишніх тканин, а тому наявність фіброзної тканини значно впливає на ехокардіографічне зображення міокарда. Ехокардіографія вважається перспективним методом виявлення та оцінки ступеня міокардіального фіброзу. Існуючі ехокардіографічні методики оцінки міокардіального фіброзу включають метод зворотного розсіювання і кількісний метод відображення відбитого ехо-сигналу. Метод зворотного розсіювання забезпечує вимірювання морфологічних і функціональних властивостей міокарда шляхом оцінки максимальної інтенсивності та циклічної варіабельності (від систоли до діастоли) інтенсивності відбитого ультразвукового сигналу [135, 142]. За допомогою цього методу була виявлена хороша кореляція між інтенсивністю інтегрованого назад розсіяного сигналу і обсягом фракції колагену при різних захворюваннях серця, включаючи помірну і важку ГЛШ при артеріальній гіпертензії. У дослідженні,

проведеному серед 90 пацієнтів, у 50 з яких була серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду ЛШ, жорсткість міокарда оцінювали за допомогою методики визначення інтенсивності інтегрованого розсіяного ультразвукового сигналу. Результати показали здатність даного методу виявляти ділянки міокарда зі зниженою скорочувальною здатністю та підвищеною жорсткістю, при чому ці дані відповідали результатам 2Д спекл-трекінгу [14]. В дослідженні Liao C. та співавт. дану методику використовували для оцінки варіабельності серцевого циклу у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом. Було виявлено, що до оперативного втручання ці пацієнти характеризувалися більш вираженими фіброзними змінами міокарда, крім того, вони корелювали з рівнем галектину-3, який також являється біомаркером фіброзу [75].

Інший ехокардіографічний метод оцінки міокардіального фіброзу – метод відбитого ехо-сигналу (або відеоденситометрія) аналізує сіру шкалу окремих пікселів, отриманих від специфічних областей всередині ультразвукового зображення. Специфічне зображення оцінюється спеціальною програмою, що надає деталізовану гістограму частот. Дослідження ехо-відображення у людей продемонструвало прямий сильний зв'язок між індексами ехо-амплітуди і обсягом фракції колагену як у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, так і у здорових людей з нормальним артеріальним тиском. Експериментальні дані показали позитивний кореляційний зв'язок з даними ендоміокардіальної біопсії (з гістологічно вимірним об'ємом фракції колагену). Зокрема, Diez J. виявив, що ехорефлексивність збільшується по мірі накопичення колагену і корелює з рівнем колагену I типу [34]. Мохаммедалі П.К., відмічає, що щільність міокарда залежить від рівня АТ: у нормотензивних пацієнтів ехорефлексивність була значно нижчою, ніж у хворих з підвищеним АТ [168].

Ciulla M.M. et al., вивчали ехокардіографічні ознаки фіброзу міокарда у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і досліджували кореляцію цих параметрів із даними гістологічного дослідження та біопсії міокарда. У

дослідження було включено 9 пацієнтів (5 чоловіків і 4 жінки), що хворіли на гіпертонічну хворобу впродовж 10 років і більше. Біоптати у даної групи пацієнтів брали із верхівкової частини міжшлуночкової перетинки із подальшим визначенням ОФК, дослідженням гістологічних зрізів та порівнянням цих даних із параметрами стандартної Ехо-КГ та параметрами ехорефлексивності. Гістологічні дані біопсії показали підвищення ОФК (в нормі 2%) у всіх пацієнтів і показники становили від 2,6 до 7,6% (у середньому $4,3\% + 1,6\%$). Дані гістологічного дослідження зрізів показали зсув гістограм вліво у всіх пацієнтів, що також свідчило про підвищений вміст колагену. Зміни щільності розподілу пікселів протягом серцевого циклу спостерігалися у пацієнтів контрольної групи та у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без наявності діастолічної дисфункції, а у гіпертоніків із діастолічною дисфункцією такої варіабельності не визначалося [21].

Таким чином, міокардіальний фіброз – один з ключових патологічних процесів ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі. Він сприяє порушенню функції серця (як діастолічної, так і систолічної), зниженню резерву коронарного кровообігу та порушенню електричної активності серця.

Методика оцінки параметрів ехорефлексивності була запропонована ще в 70-х роках ХХ ст., але в Україні публікацій, щодо її практичного використання нам знайти не вдалося. Згідно існуючих даних літературних джерел, цей метод, заснований на властивостях міокарда по різному відбивати ультразвукові хвилі в залежності від його щільності, може надати корисну інформацію щодо виразності фіброзу.

Ще одна методика, яка показала додаткове діагностичне значення для пацієнтів з ремоделюванням міокарда – методика оцінки відповідності ММЛШ гемодинамічному навантаженню. Вперше дану формулу для оцінки індивідуальної адекватності маси міокарду до рівня АТ запропонував de Simone та співавтори [29]. У порівнянні із рутинною оцінкою типів ремоделювання ЛШ за Ganau, дана методика виявила, що пацієнти з неадекватною масою ЛШ мають більш високий серцево-судинний ризик. На

сьогодні дана формула не втрачає свого значення і активно використовується дослідниками. Зокрема, була спроба встановити її прогностичну цінність не лише для пацієнтів з ГХ, а й для хворих з ІХС. Із загальної кількості 1515 учасників 18,3% мали неадекватну масу лівого шлуночка. У пацієнтів з неадекватною масою лівого шлуночка спостерігався більш високий відсоток серцево-судинних подій у порівнянні з пацієнтами з відповідною масою лівого шлуночка (11,2 проти 6,6%, $p = 0,01$). Крім того, визначення надлишковості маси міокарда в такий спосіб було інформативнішим для прогнозу у порівнянні з когортою пацієнтів, яким визначали ГЛШ традиційним способом [56].

Дослідження Shemirani H. et al. показало, що рання діагностика неадекватності ММЛШ може призвести до запобігання діастолічної дисфункції лівого шлуночка та пов'язаної із цим захворюваності та смертності. Було виявлено різницю між ступенем діастолічної дисфункції та вираженістю неадекватності маси ЛШ ($p=0,065$). Проведення рангового аналізу Спірмена підтвердило достовірність кореляції між діастолічною дисфункцією та масою ЛШ ($p= 0,025$) [118].

Таким чином, застосування вище згаданих додаткових методик для доповнення стандартного протоколу ЕхоКГ обстеження може надати додаткову інформацію щодо стану міокарда, зокрема вираженості процесів гіпертрофії, фіброзування та стану діастолічної функції.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Для реалізації поставлених завдань був розроблений дизайн дослідження, згідно з яким потрібно було визначити особливості у стані серцево-судинної системи, притаманні хворим на ГХ з та без уражень органів мішеней, із різними варіантами поліморфізму гена CYP11B2. При цьому найменш чутливим до змін показником вважали ММЛШ, оскільки його отримання вимагає піднесення у третій степінь даних КДР і, таким чином, можлива помилка у визначенні КДР також підноситься у третій степінь. Тому об'єм вибірки пацієнтів з гіпертонічною хворобою був розрахований виходячи з припущення, що мінімальна різниця ММЛШ, яку потрібно було визначати у групах з різними варіантами генотипу CYP11B2, базуючись на даних попередніх досліджень, була встановлена приблизно рівною 10 г/м^2 з відомим середнім значенням SD, яке становило приблизно 16 г/м^2 . Виходячи з вище зазначених припущень та встановивши статистичну потужність β на рівні 0,85, а p – рівним 0,05, за допомогою номограми Альтмана було визначено мінімальний об'єм вибірки пацієнтів із гіпертонічною хворобою, який становив 90 осіб. З урахуванням можливого вибуття пацієнтів у процесі дослідження, було вирішено залучити 100 хворих на гіпертонічну хворобу.

Для набору такої кількості пацієнтів з жовтня 2016 року по вересень 2017 року було проскриновано 654 пацієнта чоловічої статі з есенціальною гіпертензією віком 45-60 років. У дослідження включали лише мешканців Подільського регіону України, що встановлювалося анамнестично на підставі того, що пацієнт був нащадком мешканців Подільського регіону не менш, ніж в третьому поколінні. Усі обстежувані спостерігалися амбулаторно у Вінницькому обласному спеціалізованому клінічному диспансері радіаційного захисту населення (ВОСКДРЗН). Серед відібраних учасників дослідження,

хворих на ГХ, 58 чоловіків не мали незворотних уражень органів-мішеней і, таким чином, були віднесені до I стадії ГХ. Ще у 42 була виявлена гіпертрофія лівого шлуночка, на підставі чого було діагностовано II стадію ГХ.

До групи контролю увійшли 50 нормотензивних чоловіків того ж самого віку, які не мали встановлених захворювань серцево-судинної системи і патологічних змін при проведенні ЕхоКГ. Набір цієї групи пацієнтів здійснювався паралельно з основною групою у той самий термін.

Протокол дослідження був затверджений локальною етичною комісією при ВОСКДРЗН. Всі процедури, пов'язані із дослідженням, проводилися після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні та обробку персональних даних.

Пацієнти, які брали участь у дослідженні, або взагалі раніше не отримували антигіпертензивну терапію (так звані наївні пацієнти), або тимчасово припинили лікування впродовж 1 місяця та більше. Кожному учаснику проводили загальне клінічне обстеження з обов'язковим формалізованим збором даних анамнезу захворювання та спадковості у вигляді стандартного набору запитань. Також аналізувались амбулаторні картки на предмет супутніх захворювань. У разі виявлення у пацієнтів, включених у дослідження, обтяженої щодо гіпертензії спадковості, досліджували (у разі доступності) свідчення та обставини перебігу захворювань їхніх родичів першого ступеня спорідненості.

Всім пацієнтам вимірювали офісний артеріальний тиск та виконували ехокардіографічне обстеження з аналізом ехорефлексивності. Вимірювання артеріального тиску проводили у відповідності до рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2013 р.). Під час першого візиту АТ вимірювали на обох руках для виявлення можливих розбіжностей в значеннях тиску між ними. На наступних візитах для вимірювань використовували руку з вищими значеннями АТ. Вимірювання виконували тричі з інтервалом 1-2 хв. між ними. Додаткові вимірювання проводили в тому випадку, якщо результати

попередніх відрізнялися більше, ніж на 10 мм рт. ст. Офісним значенням АТ вважали середнє значення останніх двох показників.

В той самий день проводили забір крові для визначення поліморфізму С-344Т гена альдостеронсинтази CYP11B2 та плазмової концентрації МНП.

Середній вік обстежуваних складав у групі контролю 49,4 (5,0) років, у групі хворих на ГХ I стадії – 49,6 (5,8) років, у групі хворих з ГХ II стадії середній вік становив 49,2 (5,8) років. Статистичних відмінностей за цим параметром між групами не було ($p > 0,05$).

Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювали згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів [176] та Європейської спілки кардіологів (2013, 2018 р.р.) [38, 139] на підставі скарг хворих, даних анамнезу, даних фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження. При відборі пацієнтів для проведення дослідження обов'язково враховували наступні критерії виключення із дослідження:

- Вроджені або набуті вади серця
- Системні захворювання сполучної тканини
- Ендокринні захворювання
- Хронічна хвороба нирок
- Вторинні артеріальні гіпертензії
- Захворювання міокарда
- Серцева недостатність будь-якого генезу та/або зниження ФВ до 40% чи менше у стані спокою
- Хронічне легеневе серце
- ХОЗЛ груп С та D за класифікацією GOLD (2016 р.)
- Гемодинамічно значущі аритмії (фібриляція або тріпотіння передсердь, АВ блокади 2 та 3 ступеня, екстрасистоля високих градацій)
- Незадовільна УЗД-візуалізація серця
- Цукровий діабет 1 та 2 типу
- Стабільна та нестабільна форми ішемічної хвороби серця

- Хронічні запальні процеси будь-якої етіології
- Генетично обумовлені дисліпідемії

Аналіз скарг у групі пацієнтів з ГХ I стадії показав, що 43 хворих (74 %) скаржилися на швидку втомлюваність та загальну слабкість, 17 хворих (29 %) – на порушення сну, 18 (31 %) – на емоційну лабільність. Головний біль та запаморочення відмічали 27 хворих (46 %), 4 хворих (7 %) висловлювали скарги на періодичний біль в ділянці серця колючого характеру, який не був пов'язаний із фізичним навантаженням, а ще у 4 такий зв'язок простежувався.

Середня тривалість гіпертонічного анамнезу у хворих з ГХ I стадії становила 9,6 років (міжквартильний діапазон від 4 до 13 р.). Вивчення анамнезу та даних медичної документації показало, що з 47 хворих цієї групи, у яких вдалося зібрати достовірні відомості щодо спадкового анамнезу, у 31 пацієнта (66 %) спадковість була обтяженою щодо артеріальної гіпертензії, при чому по лінії батька – у 7, по лінії матері – у 15, по лінії обох батьків – у 9. Хворих на АГ братів/сестер мали 8 пацієнтів. Супутня патологія у цієї групи хворих включала: ожиріння аліментарно-конституційного генезу I стадії – у 6 осіб, другої стадії – у 2. Екстрасистолія та нетривалі пароксизмальні суправентрикулярні аритмії виявлялися у 15 пацієнтів, ХОЗЛ (груп А та В за класифікацією GOLD) – в 3 пацієнтів, ГЕРХ – у 6 пацієнтів, виразкова хвороба 12 палої кишки – у 2. Захворювання опорно-рухової системи дисметаболічного характеру такі як остеохондроз, болі в спині та остеоартрит мали 11 осіб. Активними курцями були 25 осіб (43 %).

При фізикальному обстеженні пацієнтів з ГХ I стадії було виявлено відхилення меж відносної серцевої тупості ліворуч у 25 (43 %) хворих, 11 (19 %) хворих мали ослаблення I тону на верхівці серця, а у 9 (16 %) визначався акцент II тону над аортою. 8 хворих (14 %) мали початкові ознаки ангіопатії судин сітківки.

У групі хворих з ГХ II стадії на втомлюваність та загальну слабкість скаржилися 33 чоловіки (79 %), запаморочення та головний біль відмічали 28

осіб (48 %), 10 (17 %) пред'являли скарги на шум у вухах. Болі в ділянці серці турбували 18 (43 %) пацієнтів з ГХ II стадії. Задишку при помірному фізичному навантаженні відмічали 14 пацієнтів (33 %).

Середня тривалість гіпертонічної хвороби в даній групі склала 12,7 років, 25-75 % інтервал – від 6 до 15 р. Спадковий анамнез та дані медичної документації було вивчено у 36 хворих цієї групи. Спадковість була обтяженою щодо артеріальної гіпертензії у 24 хворих (67 %), при чому по лінії батька – у 5, по лінії матері – у 9, по лінії обох батьків – у 8, хворих на АГ братів/сестер мали 3 чоловіків. Супутня патологія у цієї групи хворих включала: ожиріння аліментарно-конституційного генезу у 10 осіб (першого ступеня – у 6 осіб, другого ступеня – у 3, третього ступеня – у 1 чоловіка). Екстрасистолія та нетривалі пароксизмальні суправентрикулярні аритмії виявлялися у 11 пацієнтів, ХОЗЛ (груп А та В за класифікацією GOLD) – в 7 пацієнтів, захворювання опорно-рухової системи дисметаболічного характеру такі як остеохондроз, болі в спині та остеоартрит мали 8 осіб. Активними курцями були 23 особи (55 %).

При фізикальному обстеженні було виявлено наступні зміни: зміщення лівої межі серця - у 36 (86 %) осіб, що статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізняється за критерієм χ^2 від поширеності цього симптома серед хворих на ГХ I. Розлитий серцевий поштовх визначався у 14 (33 %) хворих з ГХ II стадії. Аускультативно ослаблення I тону на верхівці серця спостерігалось у 27 (64 %) чоловіків, акцент II тону над аортою – у 31 (74 %) пацієнтів з ГХ II стадії.

За даними ЕКГ гіпертрофія лівого шлуночка була виявлена у 29 % пацієнтів. Синусова тахікардія реєструвалася у 12 % чоловіків цієї групи. Згідно даних ехокардіографії (Ехо-КГ), у всіх пацієнтів з ГХ II стадії були наявні ознаки ГЛШ. Типи ремоделювання ЛШ та характер діастолічних порушень обстежуваних детально відображені у відповідних розділах.

Основні антропометричні характеристики груп обстежуваних представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Антропометричні показники обстежуваних

	Група контролю (Група 1), М (SD) n=50	ГХ I стадії (Група 2), М (SD) n=58	ГХ II стадії (Група 3), М (SD) n=42
Середній вік, р.	49,4 (5,0)	49,6 (5,8)	49,2 (5,8)
Зріст, см	175,1 (11,4)	176,5 (6,8)	178,4 (5,5)
Маса тіла, кг	81,0 (14,0)	94,7 (19,2)*	103,6 (16,8)#
САТ, мм.рт.ст.	124,5 (16,4)	151,4 (18,2)*	160,1 (23,0)#
ДАТ, мм.рт.ст.	76,1 (9,9)	92,3 (12,0)*	96,1 (13,8)#

Примітка: * - достовірність відмінності від групи контролю $p \leq 0,05$;

- достовірність відмінності від групи хворих з ГХ I стадії і групи контролю $p \leq 0,05$.

Аналіз антропометричних параметрів виявив, що групи обстежуваних не відрізнялися за віком або зростом, однак маса тіла значно була більшою при зростанні номеру групи ($p < 0,001$ за результатами ANOVA) (рис.2.1).

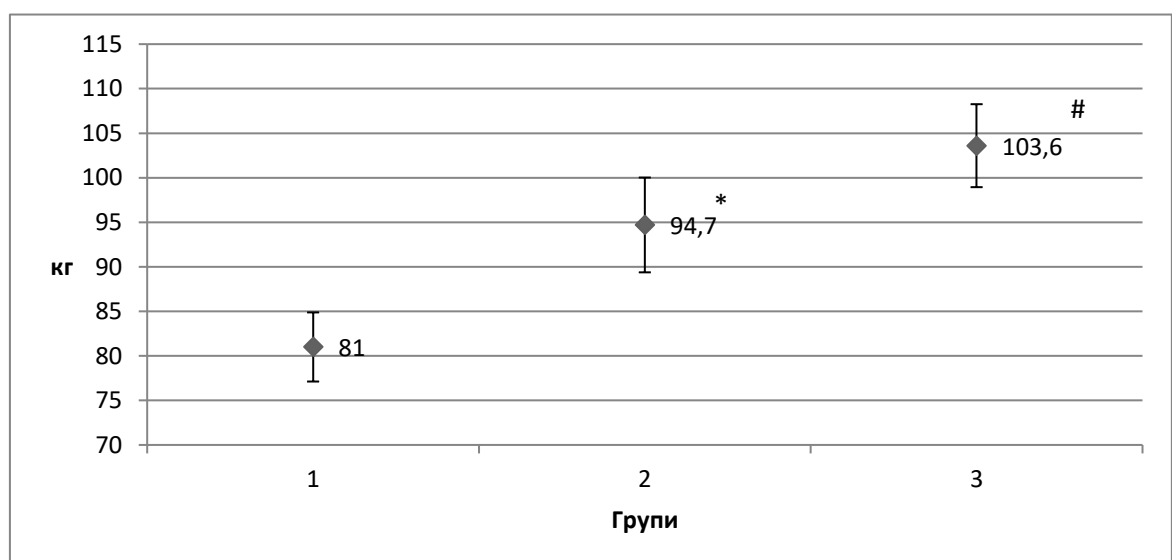


Рисунок 2.1 Показники маси тіла при 95% довірчому інтервалі (ДІ) в групах обстежуваних пацієнтів

Примітка: 1 – група контролю; 2 – група хворих з ГХ I стадії; 3 - група хворих з ГХ II стадії;

Рисками позначені 95% ДІ; * - достовірність відмінності від групи контролю $p \leq 0,05$;

- достовірність відмінності від групи хворих з ГХ I стадії та групи контролю $p \leq 0,05$.

Такі ж самі тенденції спостерігалися при аналізі показників САТ та ДАТ ($p < 0,001$) (рис.2.2).

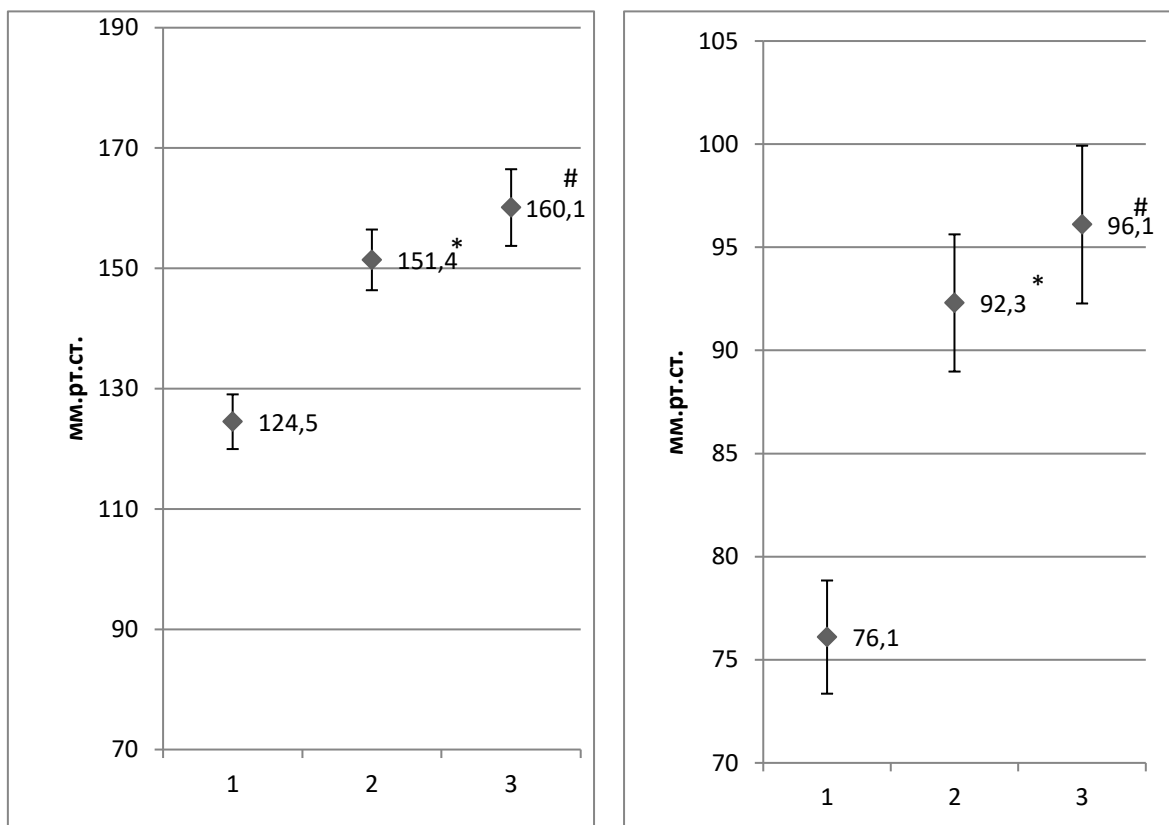


Рисунок 2.2 Середні значення і 95% ДІ САТ (права панель) та ДАТ (ліва панель) в групах обстежуваних пацієнтів

Примітка: 1 – група контролю; 2 – група хворих з ГХ I стадії; 3 - група хворих з ГХ II стадії.

Рисками позначені 95% ДІ; * - достовірність відмінності групи хворих з ГХ I стадії від групи контролю $p \leq 0,05$;

- достовірність відмінності групи хворих з ГХ II стадії від групи контролю $p \leq 0,05$.

Таким чином, групи обстежуваних за такими характеристиками, як вік та зріст були однорідними. В той же час, маса тіла та показники САТ і ДАТ були більшими в другій групі, порівняно з першою і в третій, порівняно з другою.

2.2. Методика визначення поліморфізму гена альдостеронсинтази

Вище зазначалося, що для визначення поліморфізму гена CYP11B2 використовували венозну кров, набрану в день візиту. Геномну ДНК виділяли із використанням набору реагентів для виділення геномної ДНК із цільної крові (ООО «НПФ Синтол», Росія).

Поліморфні ділянки гена CYP11B2 ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Кінцевий об'єм реакційної суміші склав 25 мкл та містив:

- специфічні олігонуклеотидні праймери : 5'- CAG GAG GAGACC CCA TGT GAC -3'; 5'- CCT CCA CCC TGT TCA GCC C -3';
- 2,5 мкл 10-кратний буфер для ампліфікації;
- 2 мМ хлориду магнію;
- 0,2 мМ суміші дезоксинуклеотидтрифосфатів (dNTP);
- 2,5 од. Таq ДНК-полімерази;
- 20-50 нг геномної ДНК.

У пробірки зверху нашаровували 25 мкл мінерального масла.

Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі “Терцик” (ООО „ДНК-Технология”, Росія) за допомогою програми ампліфікації, що включає початкову денатурацію 94⁰ – 5 хвилин, 35 циклів: денатурацію при 94⁰ - 60 секунд; відпал, при температурі 67⁰С впродовж 60 секунд; елонгацію ланцюга

при 72°C, 60 секунд, завершує програму фінальна елонгація при 72°C, 5 хвилини.

Для ідентифікації алелей проводили рестрикційний аналіз ампліконів за допомогою ендонуклеази рестрикції *Hae*III (СибЭнзим, Росія) при 37°C.

Продукти розщеплення поліморфних ділянок гена *CYP11B2* виявляли за допомогою електрофорезу в 5% агарозному гелі (Agarose SFR, AMRESCO, USA) в однократному TBE-буфері (50 мМ трис-Н₃ВО₃ та 2 мМ ЕДТА, рН 8.0), протягом 1 години при напрузі 3-4V на 1 см гелю. В якості маркеру молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/Alu I. Гелі фарбували етидіумом бромідом із наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

2.3. Методика визначення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду

Концентрацію МНП у сироватці крові обстежуваних проводили за допомогою імунофлуоресцентного аналізу (ІФА). Забір крові у пацієнтів проводили натще о 8-ій годині ранку із *v. subitalis*. Кров у кількості 2 мл набирали охолодженим до 0 °С вакутейнером у пробірки, які містили ЕДТА (1мг/1мл крові) та аprotинін (500 КОд на 1 мл крові). Цільну кров центрифугували протягом 15 хв. при 1600 об./хв. при температурі 0°C. Надалі 1 мл отриманої після центрифугування плазми переносили у епандорф. Хільозні та гемолізовані зразки із дослідження виключали.

Матеріал зберігали при температурі -32°C протягом максимум 6 місяців до початку проведення ІФА. Кількісну оцінку концентрації МНП (пг/мл) в плазмі проводили методом твердофазного ІФА з використанням моноклональних антитіл на автоматичному аналізаторі «StatFax303Plus» за допомогою комерційної тест-системи «EIA for BNP-32 (human)» Peninsula Laboratories Inc. (USA), у відповідності до рекомендацій виробника.

У лунки планшетів вносили по 25 мкл первинних антитіл до натрійуретичного пептиду та інкубували 60 хв. при температурі +18-25°C.

Потім вносили по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями натрійуретичного пептиду) та проб плазми крові. Після інкубації протягом двох годин при температурі $+18-25^{\circ}\text{C}$ вносили по 25 мкл розчину біотинільованого натрійуретичного пептиду. Після інкубації зразків надлишок біотинільованого натрійуретичного пептиду, що конкурентно не зв'язався, та надлишок реактивів видаляли шляхом промивання планшети і внесення у лунки 100 мкл ензиму (стрептавідин – пероксидази). Після повторної інкубації впродовж 60 хв. при температурі $+18-25^{\circ}\text{C}$ на твердій фазі утворювався комплекс АТ-АГ-АТ- ензим. Потім 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 30 хв. при температурі $+18-25^{\circ}\text{C}$, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 620 нм) на приладі Спектрофотометр СФ-26.

2.4. Методика дослідження стану системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки

Дослідження структурно-функціонального стану серця проводили за допомогою ехокардіографії з використанням обладнання «Imagic Sigma 5000» (Kontron Medical) трансторакальним методом в положенні лежачи на лівому боці в М- і В-режимах, відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE), з визначенням основних гемодинамічних показників.

Для визначення типу ремоделювання ЛШ розраховували показник відносної товщини стінки (ВТС), взявши за нормальний показник ВТС значення, менші за 0,42. З урахуванням іММЛШ та ВТС визначали тип ремоделювання серця:

- концентричну ГЛШ – при перевищенні межових рівнів іММЛШ ($50 \text{ г/м}^{2.7}$ для чоловіків) і ВТС понад 0,42

- концентричне ремоделювання – при нормальних показниках іММЛШ та ВТС більше 0,42
- ексцентричну ГЛШ – при нормальних показниках ВТС та збільшенні іММЛШ

Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка вважали показник ММЛШ, індексований до зросту пацієнта. Враховуючи, що у дослідженні приймали участь тільки чоловіки, межовий рівень дорівнював $50 \text{ г/м}^{2,7}$.

Згідно з отриманими ехокардіографічними параметрами, розраховували відповідність маси міокарда лівого шлуночка до рівня артеріального тиску за формулою, запропонованою De Simone et al. [29]:

$$LVMp = 55,37 + 6,64 \times \text{зріст(м)}^{2,7} + 0,64SW - 18,07 \times \text{стать}$$

де $LVMp$ – належна ММЛШ, SW – Stroke Work (гемодинамічне навантаження, або «ударна робота»), розрахована за формулою: $SW = \text{САТ} \times \text{УО} \times 0,0144 \times [\text{стать}]$, стать - для чоловіків коефіцієнт дорівнює 1. У разі перевищення прогнозованих значень маса міокарда вважається неадекватною гемодинамічному навантаженню.

Крім згаданих вище параметрів визначали, також, параметри трансмітрального діастолічного кровотоку з верхівкової 4-х камерної позиції імпульсно-хвильовим датчиком.

Аналіз руху фіброзного кільця мітрального клапана проводили з апікального доступу у 4-камерній позиції в режимі тканинної доплерографії. При цьому досліджували пікові швидкості діастолічної хвилі мітрального кільця E' у латеральній та септальній частині мітрального кільця. Для аналізу брали середнє арифметичне цих двох значень.

На основі даних швидкості ТМК та руху мітрального кільця розраховували показники E/A та E/E' . Для визначення наявності діастолічної дисфункції використовували оновлені рекомендації ASE/EACVI щодо ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка 2016 року

[90]. Згідно з ними, у пацієнтів з нормальною ФВ для цього використовують наступний алгоритм (рис.2.3):

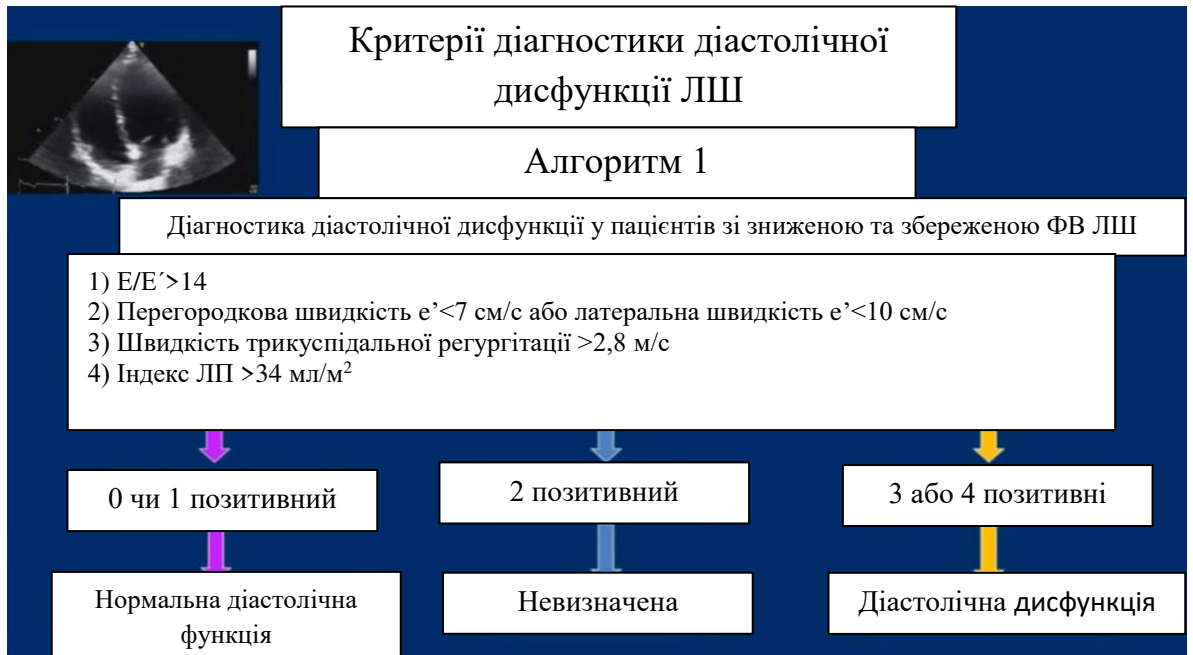


Рисунок 2.3 Критерії діагностики діастолічної дисфункції ЛШ за рекомендаціями ASE/EACVI, алгоритм 1

У разі невизначеної діастолічної функції або наявної діастолічної дисфункції проводилося уточнення за допомогою алгоритму, представленого на рис.2.4.



Рисунок 2.4 Критерії діагностики діастолічної дисфункції ЛШ за рекомендаціями ASE/EACVI, алгоритм 2

За результатами дослідження у жодного з пацієнтів контрольної групи діастолічної дисфункції не виявлено. Серед хворих на ГХ I ст. діастолічна дисфункція I супеня визначалася в 15 пацієнтів (26 %). Серед хворих на ГХ II ст. діастолічні порушення виявлялись значно частіше, у 23 осіб (55 %). При цьому перший ступінь було виявлено у 9 (21 %), друга – в 14 (33 %) пацієнтів.

2.5. Методика визначення ехорефлективності

Аналіз ехорефлективності проводили за методикою, описаною Hiremath P. et al. (2014) [54]. Протокол дослідження був наступним:

- 1) Підготовка зображення для аналізу
 - Спочатку в В-режимі отримували якісне зображення лівого шлуночка з парастерального доступу в повздовжньому перерізі у фазу діастолі.
 - Зображення зберігалось у базі даних в форматі файлів DICOM.
 - Рамки зображення вміщали репрезентативне зображення міокарда лівого шлуночка і перикарда. Роздільна здатність мала бути достатня для того, щоб дослідник міг чітко розрізнити межу перикарда, стінку

міокарда і межу ендокарда лівого шлуночка. Зображення із артефактами не використовували у дослідженні.

- Файл зображення імпортувався в програмну платформу ImageJ v1.46 як файл DICOM для подальшого аналізу.
- Потім файл DICOM перетворювали у формат 8-бітного зображення. І в форматі .jpg надалі проводили роботу із зображенням в програмі ImageJ.

2) Вибір ділянки інтересу (ROI – region of interest)

- Використовуючи інструмент для малювання прямокутника ImageJ, на зображенні міжшлуночкової перетинки виділялася прямокутна ділянка інтересу (ROI), розмірами 20×10мм, яка не межувала з ендокардом і найбільш чітко демонструвала гетерогенність міокарда. Положення прямокутника в межах МШП мало бути паралельним до перикарда, що досягалося за допомогою інструменту повороту ImageJ.
- Для оцінки репрезентативності обраної ділянки в якості контролю використовували ділянку в межах середньої третини перикарду розмірами 20×10мм для всіх обстежуваних.

3) Аналіз і обробка даних

- Встановлювали макрос ImageJ під назвою "getHistogramValues.txt"
- Встановлювали значення інтенсивності від 0 (найтемніший) до 255 (найсвітліший) одиниць кожного пікселя в межах обраної ділянки інтересу. Значення інтенсивності розташовували в порядку зростання інтенсивності, щоб створити розподіл інтенсивності сигналу.
- Нормалізували значення інтенсивності в межах ROI відповідно до інтенсивності в межах контрольної ділянки перикарду методом віднімання значень інтенсивності міокарда від відповідної інтенсивності відбитого ехо-сигналу в межах перикарда.

- За допомогою інструменту аналізу гистограми програми ImageJ отримували такі параметри, як Broad Band (BB) - ширина діапазону, Kurtosis (K) - крутизна нахилу та Skewness (Sk) – крутизна схилу спектральної кривої, Mean color scale value (mCSV) – середнє значення інтенсивності спектру.

Приклад зображення та отриманого спектру ділянки міжшлуночкової перетинки представлений на рис. 2.5.

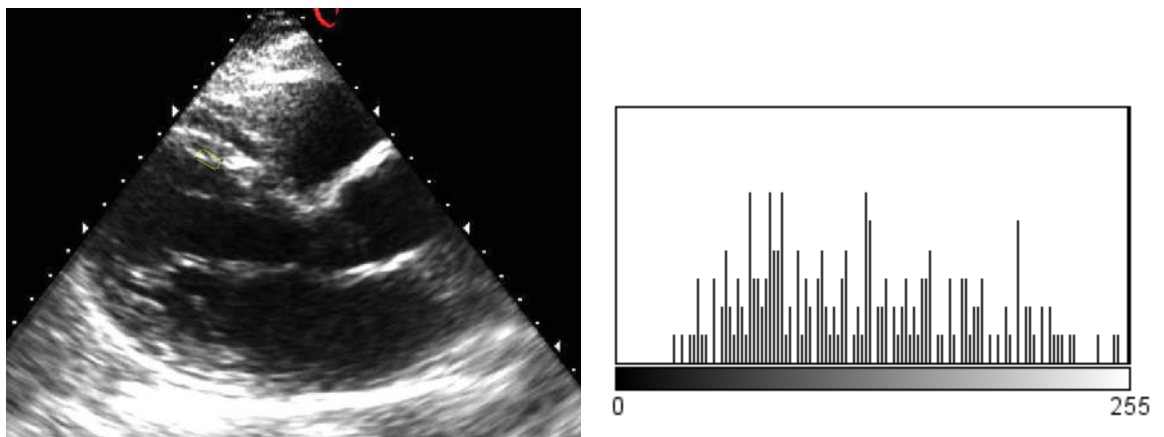


Рисунок 2.5 Методика аналізу ехорефлексивності

Примітка: Зліва – отримане зображення лівого шлуночка. Жовтим прямокутником виділена ділянка інтересу (ROI). Праворуч – спектр інтенсивності сірої шкали в межах ROI.

2.5. Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою спеціалізованого статистичного додатку “Statistica 12.0”. Отримані дані перевірялись на приналежність до нормального закону розподілення. У разі відповідності до нормального розподілення, отримані результати наводилися у вигляді середньої величини та середньоквадратичного відхилення. У разі невідповідності наводилася медіана із зазначенням 25-75% квантилів, що включають половину всіх значень параметра. При порівнянні груп за тим чи

іншим параметром при нормальному розподіленні використовували критерій t Стьюдента, а за відсутності нормального розподілення – його непараметричні аналоги: критерій Манна-Уїтні, або метод дисперсійного аналізу (ANOVA). Для зручності графічного представлення та порівняння даних використовувалося відображення 95% довірчих інтервалів. Для пошукового аналізу даних використовувався багатовимірний метод кластеризації k-means (k-середніх) із перевіркою якості кластеризації за допомогою дисперсійного аналізу внутрішньо- та міжгрупових відмінностей.

РОЗДІЛ 3

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗИ ТА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ БЕЗ ОЗНАК СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

3.1. Частота носійства поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази серед чоловіків, представників контрольної групи дослідження

Активність альдостерону плазми відіграє важливу роль у гомеостазі організму людини. Затримка води та електролітів є загальними механізмами підвищення артеріального тиску, які здатні не тільки впливати на рівень самого тиску, але й на ремоделювання міокарда. CYP11B2 належить до одного з генів, відповідальних за реалізацію ефектів альдостерону. Певною мірою активність та рівень альдостерону пов'язують з поліморфізмом цього гена. Найбільш відомим варіантом поліморфізму вважають С/Т -344 поліморфізм, що виражається у заміні цитозину на тимін у 344 положенні. Згідно даних літературних джерел, розподіл варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтази може суттєво відрізнятися у представників різних етнічних груп. Одним із поставлених завдань дослідження було визначення поліморфізму CYP11B2 у чоловіків, мешканців Подільського регіону України. Визначення поліморфізму проводилося у пробах крові за методикою, описаною у Розділі 2. При аналізі розподілу частот поліморфних варіантів гена CYP11B2 було виявлено, що в групі контролю 24 особи (48 %) мали генотип ТС, 12 чоловіків (24 %) – генотип СС, 14 осіб (28 %) – генотип ТТ. При вивченні частотного розподілу алелей гена альдостеронсинтази було виявлено, що в групі контролю у 24 (48 %) чоловіків зустрічається алель С, а в 26 (52 %) - алель Т, тобто алелі Т і С у групі контролю зустрічались з приблизно однаковою частотою, при цьому переважна кількість чоловіків без серцево-судинної патології були носіями генотипу ТС гена альдостеронсинтази.

Відомо, що рівень АТ в значній мірі визначається спадковістю. Будучи складовою частиною РААС, ген альдостеронсинтази може робити внесок у

формування фенотипу з нормальним або підвищеним АТ. Тому було досліджено, чи існує асоціативний зв'язок між обтяженою спадковістю по гіпертонічній хворобі та носійством певного поліморфного варіанту гена CYP11B2. Фактом обтяженої спадковості вважали наявність у сім'ї обстежуваних чоловіків родичів першого ступеня спорідненості задокументованого діагнозу гіпертонічної хвороби.

Було встановлено, що частка осіб з обтяженою спадковістю серед чоловіків-носіїв СС та ТТ поліморфізмів гена альдостеронсинтази складала по 25%, а серед носіїв ТС генотипу – 50%. Достовірних відмінностей у поширеності обтяженої спадковості за критерієм χ^2 між носіями різних поліморфізмів гена альдостеронсинтази не було виявлено ($p > 0,05$).

На активність РААС вказує не лише стан її компонентів, але й активність систем, здатних їй протидіяти. Однією з таких систем є сімейство натрійуретичних пептидів. Воно не тільки відіграє значиму роль в механізмі контррегуляції активності РААС, але й являється важливим маркером стану серцево-судинної системи. Як зазначалося у Розділі 1, мозковий натрійуретичний пептид (МНП) виявив високу чутливість для діагностики не тільки систолічної дисфункції, але й діастолічних порушень у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [42].

Визначення рівнів МНП у пацієнтів групи контролю показало, що середній рівень плазмової концентрації МНП склав 24,75 (3,66) пг/мл. Надалі було визначено плазмові рівні МНП у представників контрольної групи при носійстві різних поліморфних варіантів гена CYP11B2. Отримані дані представлені на рисунку 3.1

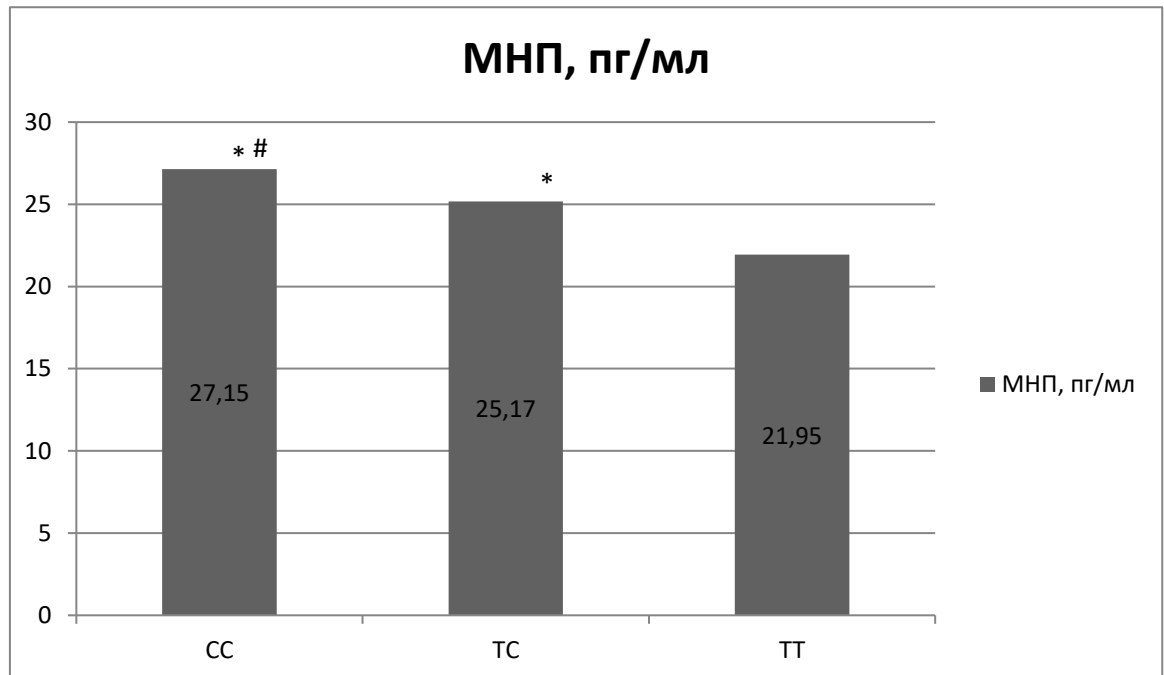


Рисунок 3.1 Плазмові концентрації МНП у пацієнтів контрольної групи з різними поліморфними варіантами СYP11B2

Примітка: * - достовірність відмінності від носіїв ТТ поліморфізму гена СYP11B2 за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$;

- достовірність відмінності від носіїв ТС поліморфізму гена СYP11B2 за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$.

Було встановлено, що у чоловіків без серцево-судинної патології, які були носіями генотипу СС плазмова концентрація МНП становила 27,15 (2,05) пг/мл, у носіїв ТС-генотипу – 25,17 (2,52) пг/мл, а у гомозигот ТТ – 21,95 (4,65) пг/мл. При цьому плазмові рівні МНП були достовірно ($p < 0,05$) вищими у чоловіків із генотипом СС гена альдостеронсинтази, в порівнянні з чоловіками-носіями генотипу ТТ, що можна вважати індикатором більшої активації РААС у носіїв генотипу СС порівняно з носіями інших поліморфізмів.

Існує велика кількість досліджень, що показали існування чіткої асоціації між збільшенням маси тіла та артеріального тиску. Було показано, що особи, які страждають на ожиріння, мають в 3,5 рази більшу ймовірність виникнення гіпертонічної хвороби і 60 % гіпертензії пояснюється збільшенням депо жирової тканини. Дані з NHANES свідчать, що поширеність ГХ серед

осіб з ІМТ >30 кг/м² становить 42,5 % порівняно з 15,3 % для тих, що не мають надлишкової ваги [117]. Розподіл вісцерального жиру певною мірою пов'язаний з генетичними факторами, якщо також сприяє підвищенню рівня артеріального тиску у осіб з ожирінням (наприклад, фактор некрозу пухлини α , β 3- адренергічний рецептор, субодиниця β 3 G-білка) [25, 117]. Тому було вирішено оцінити показники маси тіла за значенням індексу маси тіла (ІМТ) при носійстві різних поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази. Отримані результати для чоловіків контрольної групи представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл обстежуваних за ІМТ при успадкуванні різних поліморфних варіантів гена CYP11B2, представників контрольної групи

Генотип CYP11B2	Нормальна маса тіла (ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м ²)	Надмірна маса тіла (ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м ²)	p
CC (n=12)	83 % n=10	17 % n=2	
TT (n=14)	71 % n=10	29 % n=4	
TC (n=24)	87 % n=21	13 % n=3	
χ^2 (CC/TT)	0,52		0,47
χ^2 (TT/TC)	1,51		0,21
χ^2 (CC/TC)	0,11		0,73

Згідно з даними цієї таблиці, надлишкова маса тіла виявлялася у 9 пацієнтів, що складало 18 %. Слід зауважити, що ознак ожиріння, під яким розуміли перевищення ІМТ ≥ 30 кг/м², не спостерігалось. Було встановлено, що серед носіїв генотипу TT гена CYP11B2 29 % мали надлишкову масу тіла, тоді як у групах CC і TC – лише 17 та 13 % відповідно. Втім, низький рівень

достовірності відмінності не дозволяє говорити про більшу значимість ожиріння, як фактора, причетного до успадкування генотипу ТТ.

3.2. Структурно-функціональний стан та ехорефлексивність міокарда у чоловіків групи контролю при носійстві різних варіантів поліморфізму СУР11В2

Процес ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі являє собою цілий комплекс змін, що включає в себе не лише гіпертрофію кардіоміоцитів, але й зміни інтерстиційного простору та коронарної мікроциркуляторної системи [46]. Будучи самостійним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, ГЛШ значно погіршує стан самого серця і клінічний прогноз у пацієнтів з ГХ. Для вивчення особливостей структурно-функціонального серця обстежуваних чоловіків ми оцінювали основні ехокардіографічні параметри, що характеризують товщину стінок, значення кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного розмірів (КДР та КСР), розмір ЛП, ММЛШ та іММЛШ, індексований до зросту пацієнта, а також параметри трансмітрального кровотоку. В таблиці 3.2 представлені результати ехокардіографічного обстеження чоловіків, які увійшли до контрольної групи.

Таблиця 3.2

Показники ультразвукового обстеження серця чоловіків, представників групи контролю

Показник	Група контролю М (SD) n=50
КДР, мм	48,6 (5,2)
КСР, мм	32,7 (4,1)
ФВ, %	61,2 (7,7)
ММЛШ	160,4 (36,4)

Продовження табл. 3.2

iММЛШ, г/м ²	36,4 (14,5)
ЗСЛШ, мм	9,4 (1,3)
МШП, мм	9,1 (1,1)
ВТС	0,39 (0,06)
Е	0,78 (0,14)
А	0,61 (0,11)
Е'	0,16 (0,04)
Е/А	1,3 (0,27)
Е/Е'	5,1 (1,32)
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	19,5 (2,76)

Згідно з отриманими даними, у чоловіків групи контролю параметри товщини стінок міокарда та індексу маси міокарда не перевищували нормальних значень, фракція викиду лівого шлуночка була збережена, КДР та КСР були в нормальних межах. Значення індексу об'єму лівого передсердя та піків трансмітрального кровотоку і їх співвідношення вказують на відсутність діастолічних порушень. Відсутність серцево-судинних захворювань і нормальна геометрія серця у даної категорії пацієнтів відповідає критеріям формування групи контролю.

Численні дослідження показали, що виникнення різних типів ремоделювання міокарда пов'язане не лише з гемодинамічним навантаженням, але й з впливом на серце нейрогуморальних чинників, ступінь активності яких є генетично детермінованою. Зокрема, велику увагу приділяють вивченню кандидатних генів, що кодують компоненти РААС, гени ключових симпатичних рецепторів і гени, дефекти яких можуть бути пов'язані з дисфункцією ендотелію [159, 7]. Попередні дослідження ролі гена альдостеронсинтази у ремоделюванні міокарда показали, що з його поліморфізмом асоціюються величини ММЛШ, iММЛШ, товщини стінок,

КДР, КСР [138, 145]. Тому надалі було проведено аналіз структурно-функціонального стану серця у чоловіків групи контролю у залежності від поліморфних варіантів гена СУР11В2 (Табл. 3.3)

Таблиця 3.3

**Показники ультразвукового обстеження серця чоловіків,
представників групи контролю, носіїв поліморфних варіантів
гена СУР11В2**

	ТТ (n=14)	ТС (n=24)	СС (n=12)
КДР, мм	47,6 (5,4)	48,0 (4,1)	50,7 (4,4)
КСР, мм	31,9 (3,8)	32,4 (3,7)	34,3 (4,7)
ФВ, %	61,4 (6,0)	60,3 (8,6)	59,9 (8,5)
ММЛШ, г	154,9 (44,2)	160,5 (34,0)	166,6 (33,2)
iММЛШ, г/м ^{2,7}	37,1(15,4)	39,4 (14,6)	39,7 (14,9)
МШП, мм	9,2 (1,8)	9,4 (1,4)	9,2 (1,1)
ЗСЛШ, мм	9,3 (1,1)	9,6 (1,2)	9,1 (1,7)
ВТС	0,39 (0,05)	0,40 (0,05)	0,37 (0,07)
Е, м/с	0,79 (0,14)	0,77 (0,14)	0,77 (0,16)
А, м/с	0,62 (0,15)	0,61 (0,1)	0,6 (0,09)
Е', м/с	0,17 (0,03)	0,15 (0,05)	0,16 (0,04)
Е/А	1,34 (0,38)	1,29 (0,23)	1,28 (0,18)
Е/Е'	4,73 (0,84)	5,4 (1,55)	4,97 (1,24)
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	18,7 (2,1)	19,6 (2,6)	20,3 (3,6)

Примітка: достовірність відмінності між групами за критерієм Мана-Уїтні $p > 0,05$.

При аналізі отриманих результатів достовірних відмінностей у межах групи контролю при носійстві різних поліморфізмів CYP11B2 виявлено не було ($p > 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні), а отже, поліморфізм гена альдостеронсинтази не має асоціацій із структурними параметрами у нормотензивних чоловіків. З іншого боку, це вказує на однорідність групи контролю з точки зору стандартних показників структурно-функціонального стану серця.

Як зазначалося вище, протокол ехокардіографічного дослідження доповнювався аналізом ехорефлексивності міокарда лівого шлуночка, яка залежить від присутності у міокарді щільних елементів, в першу чергу – колагену. Згідно з сучасними поглядами, між вмістом колагену, а отже, виразністю фіброзування міокарда, та його діастолічною дисфункцією існують патогенетичні зв'язки, оскільки збільшення вмісту колагену та інших складових фіброзної тканини тягне за собою зростання жорсткості міокарда і, як наслідок, погіршення діастолічних властивостей лівого шлуночка. Тому одним з завдань даного дослідження було вивчення ехорефлексивності, як індикатора фіброзування міокарда. Оскільки щільність фіброзної тканини відрізняється від щільності міокарда, ультразвук по різному відбивається від цих елементів. Таким чином, аналізуючи спектр сигналу, відбитого від таких структур серця, як стінки лівого шлуночка, можна визначати їх насиченість фіброзною тканиною.

Як і при інтегрованому каліброваному аналізі зворотного розсіювання, для отримання більш об'єктивної інформації обирали 2 ділянки інтересу (ROI): одна знаходилася в середині міжшлуночкової перегородки, а інша - в задній стінці лівого шлуночка. Значення MCSV, BB, Sk та K розраховували як середнє значення від двох отриманих. Оцінку ехорефлексивності проводили у всіх учасників дослідження вищезгаданим способом у якості обов'язкового доповнення до протоколу стандартного УЗД-обстеження. Отримані результати визначення ехорефлексивності у чоловіків контрольної групи наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Параметри ехорефлексивності у чоловіків, представників групи контролю при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2 обстежуваних М (SD)

Параметр ехорефлексивності	М (SD)	Поліморфізм CYP11B2		
		ТТ	ТС	СС
mCSV	62,3 (28,7)	65,8 (10,7)	60,6 (10)	61,6 (11,8)
ВВ	105,3 (35,5)	98,6 (30,9)	108,8 (35)	106,3 (43)
Sk	0,5 (0,3)	0,5 (0,2)	0,5 (0,3)	0,6 (0,3)
К	-0,08 (0,54)	-0,16 (0,37)	-0,12 (0,56)	0,12 (0,64)

Примітка: достовірність відмінності між групами за критерієм Манна-Уїтні $p > 0,05$.

Як видно з таблиці 3.4, значимих відмінностей між параметрами ехорефлексивності у пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена CYP11B2 не спостерігалось, а отже можна вважати, що не тільки геометричні параметри, а й щільність міокарда (насиченість фіброзною тканиною) у нормотензивних чоловіків не мала асоціацій із будовою гена альдостеронсинтази.

Оскільки вміст колагену визначає діастолічну податливість міокарду, логічно припустити, що між параметрами діастолічної функції та параметрами ехорефлексивності можуть існувати зв'язки. Тому був проведений кореляційний аналіз Спірмена між цими показниками. Результати кореляційного аналізу в групі контролю загалом не виявили достовірного зв'язку між зазначеними параметрами. Втім, це могло бути пов'язано з відсутністю діастолічних розладів у цих пацієнтів. Водночас, при проведенні кореляційного аналізу між показниками ехорефлексивності та діастолічної

функції з урахуванням носійства певного поліморфізму гена CYP11B2 (таблиці 3.5, 3.6, 3.7), було виявлено, що у пацієнтів з генотипом CC між деякими параметрами відмічався слабкий, але достовірний зв'язок.

Таблиця 3.5

**Показники кореляційних зв'язків між параметрами
ехорефлективності та діастолічної функції у пацієнтів з генотипом CC
групи контролю**

	Е	А	Е'	Е/А	Е/Е'
BB	0,17	-0,13	0,38*	0,11	0,28*
MCSV	0,11	0,23	-0,15	0,24	0,07
Sk	0,05	0,18	0,43	-0,13	0,21
К	-0,32	0,24	0,63	-0,43	0,19

Примітка: * - достовірність коефіцієнта кореляції $p \leq 0,05$.

Таблиця 3.6

**Показники кореляційних зв'язків між параметрами
ехорефлективності та діастолічної функції у пацієнтів з генотипом TC
групи контролю**

	Е	А	Е'	Е/А	Е/Е'
BB	0,12	-0,12	0,24	0,15	0,24
MCSV	0,17	0,24	-0,11	0,22	0,06
Sk	0,04	0,18	0,42	-0,11	0,24
К	-0,31	0,22	0,65	-0,38	0,15

Таблиця 3.7

**Показники кореляційних зв'язків ехорефлективності та діастолічної
функції у пацієнтів з генотипом TT групи контролю**

	Е	А	Е'	Е/А	Е/Е'
BB	0,15	-0,15	0,21	0,12	0,19
MCSV	0,14	0,19	-0,15	0,21	0,04

Продовження табл. 3.7

Sk	0,05	0,17	0,43	-0,13	0,18
K	-0,31	0,23	0,52	-0,41	0,21

Не виключено, що подібні асоціації можуть мати місце в осіб з більш вираженими діастолічними порушеннями, що дає підстави для проведення аналогічного аналізу кореляцій у пацієнтів основної групи.

3.3. Показники ліпідного спектру у чоловіків групи контролю при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2

Гіпертонічна хвороба і гіперхолестеринемія дуже поширені в загальній популяції. Поєднання цих двох станів у одного пацієнта додатково підвищує ризик серцево-судинних захворювань. Відомо, що гіперхолестеринемія є фактором, що може сприяти підвищенню АТ, а також те, що зниження холестерину (в першу чергу – у ліпопротеїдах низької щільності) може поліпшити контроль рівнів артеріального тиску [9]. Існують дані, що гіперхолестеринемія сприяє підвищенню регуляції генів рецепторів AT1R через збільшення стабільності мРНК, що супроводжується структурною надекспресією судинних AT1 рецепторів для ангіотензину II [143]. Зокрема, японські вчені показали, що у пацієнтів з високими рівнями ЛПНЩ гіпертензія розвивалася швидше, ніж у пацієнтів без дисліпідемії [97]. Крім того, у пацієнтів з сімейною гіперліпідемією наявність підвищеного рівня аполіпопротеїну В (АpoВ) асоціювалася з підвищеним рівнем артеріального тиску [103]. Таким чином, РААС є посередником між дисліпідемією та проявами гіпертонічної хвороби. Відповідно, ген альдостеронсинтази також може бути причетним до описаних вище механізмів. Тому проводився аналіз ліпідного спектру у всіх обстежуваних пацієнтів при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2. Показники ліпідограми для чоловіків, представників групи контролю представлені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Ліпідний спектр чоловіків, представників групи контролю при носійстві поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази

Ліпідний спектр	M (SD)	Поліморфізм CYP11B2		
		ТТ (n=14)	ТС (n=24)	СС (n=12)
ХС загальний, ммоль/л	4,8 (1,46)	4,64 (1,75)	4,93 (1,4)	4,71 (1,32)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,05 (0,91)	2,19 (1,09)	2,03 (0,89)	1,93 (0,82)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,69 (0,37)	0,65 (0,34)	0,72 (0,37)	0,68 (0,44)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	2,06 (0,65)	1,8 (0,89)	2,18 (0,46)	2,09 (0,56)
ТГ, ммоль/л	1,51 (0,77)	1,42 (0,75)	1,58 (0,81)	1,45 (0,78)

Примітка: $p > 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні

Згідно із отриманими даними, показники ліпідограми у чоловіків, представників групи контролю знаходяться в межах вікової норми і достовірної відмінності між цими параметрами у носіїв різних поліморфних варіантів гена CYP11B2 виявлено не було.

3.4. Стан серцево-судинної системи за даними інструментально-лабораторного обстеження чоловіків групи контролю з різними показниками індексу маси тіла.

Деякі патогенні фактори здатні проявляти свою активність не лише у випадку патологічних станів, але й в осіб, які за своїми параметрами можуть бути віднесені до категорії здорових. Наприклад, було встановлено, що вже у підлітковому віці маса міокарда та рівень АТ є достовірно вищими у підлітків

з ожирінням, ніж у їхніх однолітків без ожиріння, навіть після поправки на зріст [5]. Тож не виключено, що пацієнти групи контролю з надлишком маси тіла відрізняються, крім того, за іншими показниками.

Як зазначалося вище, у 9 осіб контрольної групи виявлялася надлишкова маса тіла. При порівнянні зазначених 9 осіб із рештою групи контролю відмінності у віці були несуттєвими (50,3 (5,1) проти 48,7 (5,0); $p>0,05$). Частка курців у них також була приблизно однаковою (39 % проти 44 %). Водночас рівень САТ/ДАТ в ній виявився дещо вищим. Зокрема, в підгрупі із надлишковою масою тіла він дорівнював 127,8 (17,4) / 81,3 (11,2) мм.рт.ст., а у решти пацієнтів – 116,4 (16,8) / 74,8 (10,4) мм.рт.ст. Також у цій підгрупі були достовірно більшими маса та індекс маси лівого шлуночка, індекс ЛП. Крім того, ці пацієнти мали більший рівень МНП (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9

**Рівні АТ, ехокардіографічні показники, параметри ехорефлексивності,
рівні МНП та показники ліпідного спектру крові чоловіків групи
контролю з нормальною та надлишковою масою тіла**

Показник	Чоловіки групи контролю з ІМТ \leq 25 кг/м ² (n=41)	Чоловіки групи контролю з ІМТ 25-29 кг/м ² (n=9)	p
САТ, мм.рт.ст.	116,4 (16,8)	127,8 (17,4)	$\leq 0,05$
ДАТ, мм.рт.ст.	74,8 (10,4)	81,3 (11,2)	$\leq 0,05$
КДР, мм	47,4 (5,3)	50,1 (6,4)	$> 0,05$
КСР, мм	31,6 (4,3)	33,2 (4,8)	$> 0,05$
ФВ, %	59,4 (7,9)	62,3 (8,2)	$> 0,05$
ММЛШ, г	136,4 (38,8)	182,8 (43,3)	$\leq 0,01$
іММЛШ, г/м ^{2,7}	26,8 (15,6)	38,8 (16,2)	$\leq 0,05$
МШП, мм	8,9 (1,2)	9,2 (1,3)	$> 0,05$

Продовження табл. 3.9

ЗСЛШ, мм	9,0 (1,4)	10,6 (1,4)	>0,05
ВТС	0,37 (0,07)	0,40 (0,08)	>0,05
Е, м/с	0,94 (0,16)	0,9 (0,18)	>0,05
А, м/с	0,65 (0,12)	0,73 (0,13)	>0,05
Е', м/с	0,18 (0,04)	0,16 (0,05)	>0,05
Е/А	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)	>0,05
Е/ Е'	5,2 (1,3)	5,6 (1,4)	>0,05
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	18,2 (2,5)	20,4 (2,9)	≤0,05
МНП, пг/мл	24,43 (2,73)	27,11 (3,61)	≤0,05
mCSV	66,2 (27,6)	67,4 (31,2)	>0,05
ВВ	98,6 (52,1)	102,4 (57,3)	>0,05
Sk	0,6 (0,3)	0,7 (0,4)	>0,05
К	-0,05 (0,77)	-0,06 (0,56)	>0,05
ХС загальний, ммоль/л	4,58 (1,36)	4,61 (1,41)	>0,05
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	1,85 (0,81)	1,94 (0,96)	>0,05
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,71 (0,61)	0,69 (0,74)	>0,05
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,45 (0,77)	1,47 (0,79)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,58 (0,87)	1,57 (0,91)	>0,05

Примітка: р – достовірність відмінності за критерієм Мана Уїтні.

За сукупністю виявлених відмінностей можна припустити, що пацієнти із надлишковою масою тіла мають особливості як фенотипу, так і генотипу, у

т.ч. гена CYP11B2. У зв'язку із цим варто врахувати, що серед носіїв генотипу TT надлишкова маса тіла зустрічалася майже вдвічі частіше, ніж у групах чоловіків, що є носіями CC і TC поліморфізмів гена альдостеронсинтази.

Загалом за антропометричними параметрами, показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки, параметрами ехорефлективності чоловіки, що увійшли до групи пацієнтів без серцево-судинної патології, носії поліморфних варіантів гена CYP11B2, не мали достовірних відмінностей, а, отже, вибірка виявилася однорідною, що відповідає критеріям формування групи контролю. При цьому з урахуванням того, що представники генотипа CC характеризувалися найвищими плазмовими концентраціями МНП, можна припустити, що вони можуть бути в більшій мірі схильні до активації РААС в умовах підвищеного артеріального тиску, а отже, до більш виразних змін серця, зумовлених експресією регуляторних генів, в тому числі, і гена альдостеронсинтази.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [161], [164].

РОЗДІЛ 4

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗИ ТА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ ОСНОВНОЇ ГРУПИ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ І СТАДІЇ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

4.1. Розподіл поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу І стадії та відповідні рівні плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду

Як зазначалося вище, на теперішній час не існує одностайної думки щодо ролі поліморфізму CYP11B2 у виникненні та прогресуванні захворювань серцево-судинної системи. При аналізі розподілу частот генотипів у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу І стадії, було виявлено, що половина з них (29 осіб) були носіями генотипу TC, 17 чоловіків (29 %) мали генотип TT. Решта 12 чоловіків (21 %) мали генотип CC. При цьому частота алелі T склала 54 %, а алелі C – 46 %.

Розподіл частот поліморфних варіантів гена CYP11B2 був наближеним до того, що спостерігався у групі контролю, і переважна більшість чоловіків були носіями TC поліморфізму гена альдостеронсинтази (рисунок 4.1).

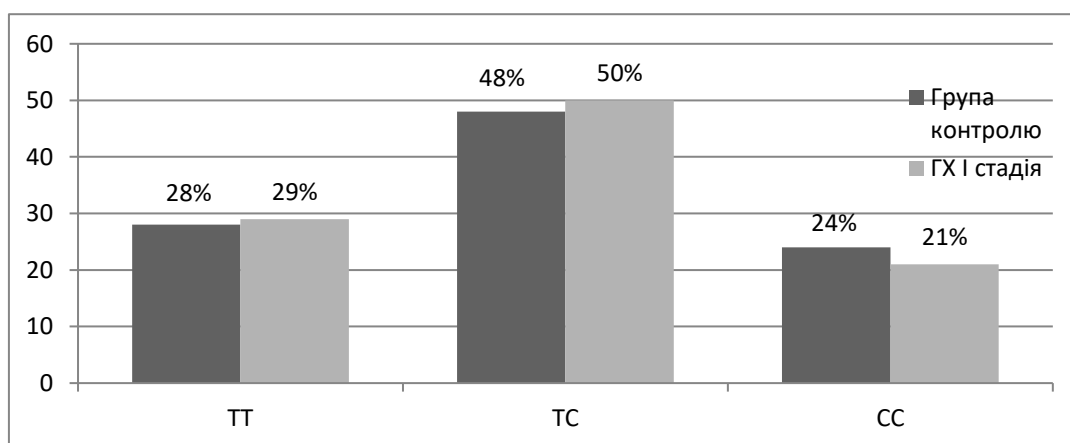


Рисунок 4.1 Розподіл частот (%) поліморфних варіантів гена CYP11B2 в групі контролю і групі чоловіків із ГХ І стадії

Примітка: $p > 0,05$ за критерієм χ^2 для всіх генотипів.

Кількість носіїв алелю Т в групі хворих на гіпертонічну хворобу І стадії складала 55% (32 чоловіків), а носіїв алелі С – 48% (26 чоловіків). Достовірних відмінностей у розподілі частот алелей для представників контрольної групи і чоловіків із ГХ І стадії не було виявлено. Розподіл частот алелей СYP11B2 приблизно на дві рівні частини в обстежуваній популяції відповідає даним попередніх досліджень, проведених у європейських популяціях, зокрема, в Австрії, Франції, Фінляндії, Італії та Німеччині, але відрізняється від країн Азії та популяції Мексики, де більшість пацієнтів із гіпертонічною хворобою є носіями алелі Т [4].

Вивчення спадкового анамнезу показало, що у групі хворих з ГХ І стадії, було більше осіб, які мали обтяжену спадковість, ніж у групі контролю: 31 (53%) проти 8 (16%) відповідно. Надалі було проаналізовано кількість осіб із обтяженою спадковістю при носійстві поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази у чоловіків із гіпертонічною хворобою І стадії (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Розподіл частот генотипів гена альдостеронсинтази серед чоловіків із ГХ І стадії при обтяженому і необтяженому анамнезі по ГХ (%)

Генотип СYP11B2	Необтяжена спадковість по ГХ	Обтяжена спадковість по ГХ	χ^2	p
СС (n=12)	11 % (n=3)	29 % (n=9)		
ТТ (n=17)	52 % (n=14)	10 % (n=3)	12,7	0,001
ТС (n=29)	37 % (n=10)	61 % (n=19)		

Даний аналіз показав, що частка пацієнтів з генотипом СС гена СYP11B2 серед хворих з обтяженою спадковістю більша, ніж у пацієнтів з

необтяженим сімейним анамнезом. Результатом цього стали суттєві відмінності у частотах поліморфізму даного гена в цілому при порівнянні з особами, що мали необтяжений анамнез (табл. 4.1).

При аналізі обтяженості анамнезу за частотою алелей С та Т виявилось, що хворі з необтяженою спадковістю (30 та 70 % відповідно) також достовірно ($p < 0,001$) відрізнялись від хворих з обтяженою спадковістю (58 та 42 %) за критерієм χ^2 , значення якого дорівнювали 15,9. У групі з необтяженою спадковістю переважала алель Т (співвідношення Т/С=19/8), а у хворих з обтяженою спадковістю алель С (співвідношення Т/С=13/18). Виходячи з цього можна зробити припущення, що присутність алелі С гена СYP11B2 збільшує ймовірність виникнення гіпертонічної хвороби.

Як зазначалося вище, для непрямой оцінки стану активності РААС в учасників дослідження визначалася концентрація МНП. При визначенні плазмових рівнів МНП у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу І стадії було виявлено, що середній рівень МНП в них складав 41,5 (4,96) пг/мл, що достовірно вище, ніж в групі контролю (рисунок 4.2). Це є ще одним свідченням того, що навіть на початкових етапах захворювання відбувається активація РААС.

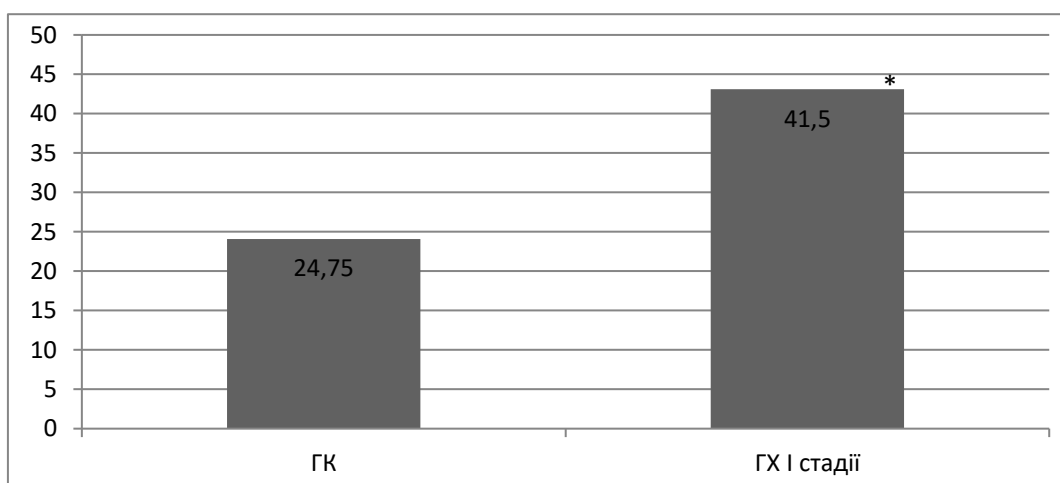


Рисунок 4.2 Плазмові рівні МНП у пацієнтів групи контролю та чоловіків із ГХ I стадії (пг/мл)

Примітка: * - достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні ($p \geq 0,01$).

Результати визначення відповідних рівнів МНП у чоловіків із ГХ I стадії та групи контролю при носійстві різних поліморфних варіантів гена CYP11B2 представлені на рисунку 4.3.

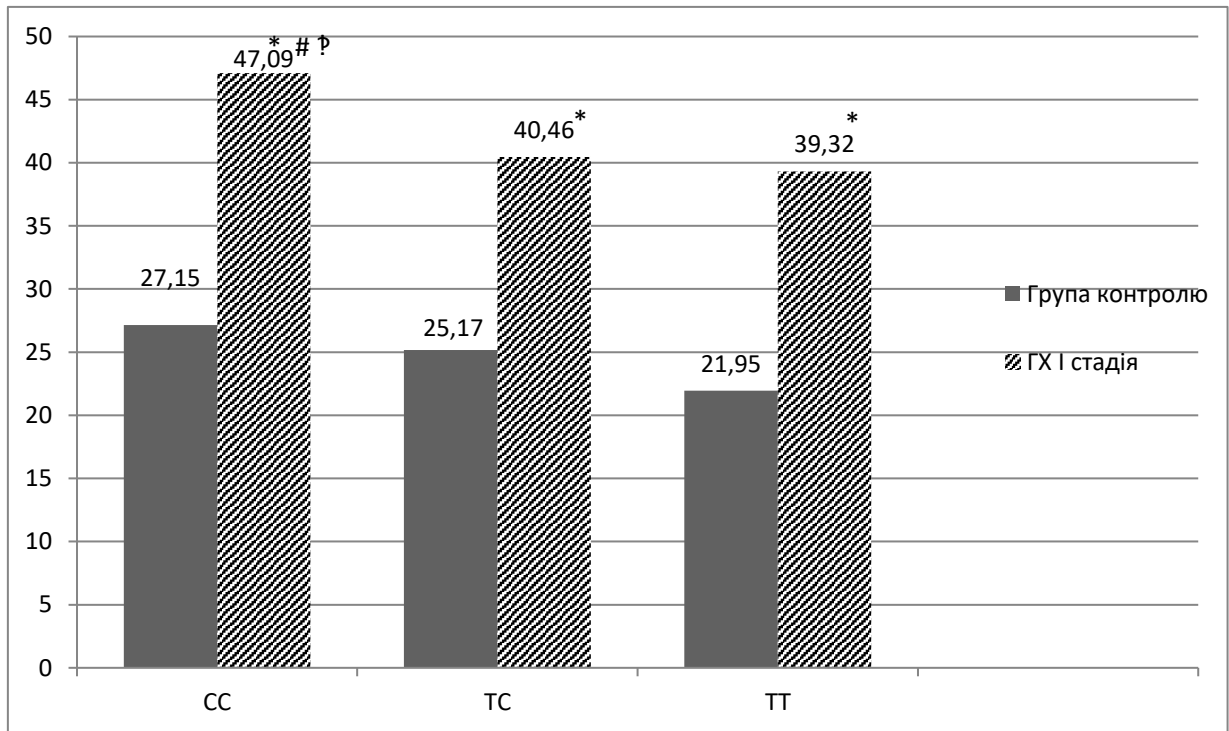


Рисунок 4.3 Плазмові концентрації МНП (пг/мл) у представників групи контролю та хворих на ГХ I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2

Примітка: * - достовірність відмінності концентрації МНП за критерієм Мана-Уїтні між групою хворих з ГХ I стадії та групою контролю;

- достовірність відмінності від носіїв ТТ поліморфізму гена CYP11B2 групи хворих з ГХ I стадії за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$;

?- достовірність відмінності від носіїв ТС поліморфізму гена CYP11B2 групи хворих з ГХ I стадії за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$.

Було виявлено, що у чоловіків із гіпертонічною хворобою I стадії, носіїв генотипу CC плазмова концентрація МНП була достовірно вищою за критерієм Мана-Уїтні (47,09 (3,65) пг/мл), ніж у носіїв генотипів TC і TT, у яких плазмові концентрації МНП становили 40,46 (3,9) пг/мл та 39,32 (4,62)

пг/мл відповідно, що може бути індикатором більшої активності РААС у носіїв генотипу СС. При цьому середній рівень МНП у пацієнтів з ГХ І стадії, незалежно від носійства певного поліморфізму СYP11B2, був вищими, ніж в контрольній групі.

Згідно із даними попередніх досліджень, циркулюючі в крові рівні BNP та NT-proBNP мають обернено пропорційний зв'язок з індексом маси тіла [108, 25]. З іншої сторони, ожиріння супроводжується змінами гормонального статусу, виникненням запальних змін в судинах і ендотеліальної дисфункції [117]. Ці фактори сприяють виникненню гіпертензивного стану та збільшують серцево-судинний ризик. Отже, ожиріння, будучи фактором ризику, може маскувати активацію РААС. Тому його наявності в учасників дослідження надавалося важливого значення.

Аналіз даних антропометрії показав, що серед хворих на ГХ І ст. поширеність надлишкової маси та ожиріння була більшою у порівнянні з групою контролю. Зокрема, серед 58 пацієнтів цієї групи 8 осіб мали надлишкову масу тіла, 6 – ожиріння першої, а 2 – другої стадії. Отже, всього 16 осіб мали надмірну масу тіла, що вдвічі більше, ніж серед пацієнтів групи контролю. При проведенні аналізу поширеності генотипів та алелей серед пацієнтів із ГХ І стадії було встановлено, що серед чоловіків-носіїв генотипу ТТ надлишкова маса тіла та ожиріння зустрічалися частіше, ніж нормальна маса тіла (50 % проти 21 %). Якщо ж розглядати частку осіб з ожирінням серед окремих генотипів СYP11B2, то в осіб з генотипом СС вона дорівнювала 25 %, ТС – 17 %, а ТТ – 47 %. За критерієм χ^2 відмінності частот генотипів були недостовірні ($p=0,09$). Частоти алелей Т та С також суттєво не відрізнялись ($\chi^2=0,73$; $p=0,39$). Таким чином, як у пацієнтів контрольної групи, так і у хворих на ГХ І стадії достовірних асоціацій між поширеністю генотипів СYP11B2 та надмірною масою тіла виявити не вдалося. Разом з тим, було встановлено, що носії генотипу ТТ гена СYP11B2 мали найнижчі рівні плазмової концентрації МНП як в групі контролю, так і в групі хворих на ГХ І

стадії. Таким чином, концентрації МНП були пов'язані в більшій мірі з масою тіла, а не з успадкуванням певного поліморфного варіанту гена CYP11B2.

4.2. Структурно-функціональний стан та ехорефлективність міокарда у чоловіків з поліморфізмом CYP11B2, представників основної групи хворих на гіпертонічну хворобу I стадії

Гіпертонічна хвороба являє собою захворювання, що супроводжується гемодинамічним перевантаженням, а тому визначення геометрії, функціонального стану та продуктивності роботи серця за допомогою ехокардіографії допомагає зрозуміти гемодинамічні механізми при даному захворюванні. Згідно із даними великої кількості клінічних та епідеміологічних досліджень [28, 71, 30], оцінка структурно-функціонального стану лівого шлуночка є одним з ключових елементів оцінки серцево-судинного ризику в пацієнтів з гіпертонічною хворобою, оскільки ЛШ являє собою один з найбільш досліджених органів-мішеней і за змінами його параметрів можна виявляти не лише доклінічні і клінічні ознаки захворювання, типи гемодинамічної дисфункції, але й проводити оцінку ефективності лікування.

Провівши аналіз основних ультразвукових параметрів у чоловіків із гіпертонічною хворобою I стадії було встановлено, що середні значення маси та об'єму ЛШ, товщини стінок, а також трансмітрального кровотоку не виходили за межі нормальних значень. Фракція викиду була збереженою у всіх пацієнтів даної групи. При оцінці параметрів трансмітрального кровотоку було виявлено, що у 9 чоловіків співвідношення E/E' становило >14 , а у 6 – індекс ЛП перевищував 34 мл/м^2 , що дозволило їх класифікувати як пацієнтів із діастолічними порушеннями I ступеня.

При порівнянні отриманих даних із Ехо-КГ параметрами представників групи контролю було виявлено, що за значеннями КДР, КСР, ФВ, ММЛШ, іММЛШ, значеннями товщини стінок міокарда групи не мали достовірних відмінностей. У групі чоловіків із ГХ I стадії було виявлено 26 осіб (45 %) з

концентричним ремоделюванням ЛШ без збільшення індексу маси міокарда. Крім того, хворі на ГХ чоловіки мали достовірно більші розміри лівого передсердя, достовірно нижчі значення швидкості руху мітрального кільця E' та достовірно вищі значення співвідношення E/E'. Відповідні дані відображені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Порівняльна характеристика показників ЕХО-КГ чоловіків контрольної групи та хворих на ГХ І стадії

	ГК, М (SD) n=50	ГХ1 М (SD) n=58	p
КДР, мм	48,6 (5,2)	48,9 (5,2)	>0,05
КСР, мм	32,7 (4,1)	33,3 (4,5)	>0,05
ФВ, %	61,2 (7,7)	59,9 (7,7)	>0,05
ММЛШ	160,4 (36,4)	172,9 (34,9)	>0,05
iММЛШ, г/м ^{2,7}	36,4 (14,5)	37,3 (7,0)	>0,05
ЗСЛШ, мм	9,4 (1,3)	9,9 (1,5)	>0,05
МШП, мм	9,1 (1,1)	9,8 (1,6)	>0,05
ВТС	0,39 (0,06)	0,41 (0,07)	>0,05
E	0,78 (0,14)	0,7 (0,14)	>0,05
A	0,61 (0,11)	0,61 (0,16)	>0,05
E'	0,16 (0,04)	0,08 (0,03)	≤0,05
E/A	1,3 (0,27)	1,25 (0,47)	>0,05
E/E'	5,1 (1,32)	9,91 (3,79)	≤0,05
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	19,5 (2,76)	30,3 (4,98)	≤0,05

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні.

Ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі обумовлене не лише підвищеним артеріальним тиском, а й низкою внутрішніх факторів, серед яких вагому роль відведено генетичним. Вони в значній мірі визначають фенотип артеріальної гіпертензії, тому було оцінено дані ехокардіографії у чоловіків з неускладненою ГХ при носійстві поліморфних варіантів досліджуваного гена CYP11B2. Результати представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Порівняльна характеристика показників ЕХО-КГ чоловіків контрольної групи та хворих на ГХ I стадії, носіїв поліморфних варіантів гена CYP11B2

Показники ЕХО-КГ	Група контролю (n=50) (1)			ГХ I стадії (n=58) (2)			p
	М (SD) ТТ (n=14)	М (SD) ТC (n=24)	М (SD) CC (n=12)	М (SD) ТТ (n=17)	М (SD) ТC (n=29)	М (SD) CC (n=12)	
КДР, мм	47,6 (5,4)	48,0 (4,1)	50,7 (4,4)	48,6 (4,8)	47,8 (4,4)	52,4 (5,6)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 CC ₁ -CC ₂ >0,05
КСР, мм	31,9 (3,8)	32,4 (3,7)	34,3 (4,7)	35,5 (4,7)	32,4 (4,2)	35,5 (5,5)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 CC ₁ -CC ₂ >0,05
ФВ, %	61,4 (6,0)	60,3 (8,6)	59,9 (8,5)	61,4 (6,0)	60,3 (8,6)	59,9 (8,5)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 CC ₁ -CC ₂ >0,05
ММЛШ	154,9 (44,2)	160,5 (34,0)	166,6 (33,2)	170,9 (34,2)	170,6 (34,7)	177,2 (34,4)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 CC ₁ -CC ₂ >0,05
іММЛШ, г/м ^{2,7}	37,1 (15,4)	39,4 (14,6)	39,7 (14,9)	34,8 (6,8)	36,3 (7,0)	41,7* (6,7)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 CC ₁ -CC ₂ >0,05

Продовження табл. 4.3

ЗСЛШ, мм	9,3 (1,1)	9,6 (1,2)	9,1 (1,7)	10,0 (1,4)	10,0 (1,27)	9,4 (0,7)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 СC ₁ -СC ₂ >0,05
МШП, мм	9,2 (1,8)	9,2 (1,4)	9,2 (1,1)	9,9 (1,6)	10,0 (1,6)	8,9 (1,3)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 СC ₁ -СC ₂ >0,05
ВТС	0,39 (0,05)	0,40 (0,05)	0,36 (0,07)	0,42 (0,08)	0,43 (0,08)	0,35 (0,04)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 СC ₁ -СC ₂ >0,05
Е	0,79 (0,14)	0,77 (0,14)	0,77 (0,16)	0,68 (0,16)	0,72 (0,14)	0,7 (0,11)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 СC ₁ -СC ₂ >0,05
А	0,62 (0,15)	0,61 (0,1)	0,6 (0,09)	0,58 (0,18)	0,65 (0,15)	0,6 (0,13)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 СC ₁ -СC ₂ >0,05
Е'	0,17 (0,03)	0,15 (0,05)	0,16 (0,04)	0,09 (0,04)	0,08 (0,03)	0,09 (0,03)	ТТ ₁ -ТТ ₂ ≤0,05 ТC ₁ -ТC ₂ ≤0,05 СC ₁ -СC ₂ ≤0,05
Е/А	1,34 (0,38)	1,29 (0,23)	1,28 (0,18)	1,32 (0,63)	1,18 (0,36)	1,34 (0,47)	ТТ ₁ -ТТ ₂ >0,05 ТC ₁ -ТC ₂ >0,05 СC ₁ -СC ₂ >0,05
Е/Е'	4,73 (0,84)	5,4 (1,55)	4,97 (1,24)	9,52 (4,3)	10,6 (3,96)	8,67 (2,09)	ТТ ₁ -ТТ ₂ ≤0,05 ТC ₁ -ТC ₂ ≤0,05 СC ₁ -СC ₂ ≤0,05
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	18,7 (2,1)	19,6 (2,6)	20,3 (3,6)	31,4 (5,42)	30,04 (5,07)	29,4 (4,22)	ТТ ₁ -ТТ ₂ ≤0,05 ТC ₁ -ТC ₂ ≤0,05 СC ₁ -СC ₂ ≤0,05

Примітка: * – достовірність відмінності носіїв генотипу СС від носіїв генотипу ТТ гена СУР11В2, що належали до групи хворих з ГХ І стадії за критерієм Мана-Уїтні ($p \leq 0,05$).

При аналізі отриманих даних було виявлено, що чоловіки з СС генотипом гена альдостеронсинтази групи хворих із ГХ I стадії мали достовірно вищі значення іММЛШ, у порівнянні з чоловіками, що були носіями ТТ генотипу.

Фенотипово за сукупністю УЗД параметрів група пацієнтів з ГХ I стадії була близькою до пацієнтів контрольної групи. Всі чоловіки, які належали до групи пацієнтів з ГХ I стадії, незалежно від носійства певного поліморфізму, мали достовірно вищі показники співвідношення Е/Е', що вказує на присутність діастолічних порушень у представників цієї групи. Вірогідно, в даному випадку це було пов'язано зі зниженням швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану в фазу раннього наповнення, оскільки параметр Е' був достовірно нижчим у чоловіків з неускладненою ГХ. Крім того, гіпертензивні пацієнти мали достовірно більші розміри ЛП, хоча у переважної їх більшості (89,7 %) ІЛП не перевищував допустимих значень.

Надалі було проведено аналіз параметрів ехорефлексивності, як додаткового маркера гіпертензивного серця, а саме фіброзу міокарда, у чоловіків із гіпертонічною хворобою I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Параметри ехорефлексивності у групі чоловіків із гіпертонічною хворобою I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2

Параметр ехорефлексивності	М (SD)	Поліморфізм CYP11B2			p
		СС (n=12)	ТС (n=29)	ТТ (n=17)	
mCSV	59,9 (9,5)	62,3 (11,0)	60,7 (10,0)	56,9 (7,1)	СС-ТТ >0,05 СС-ТС >0,05 ТТ-ТС >0,05
ВВ	109,0 (30,6)	148,3* (13,4)	104,3 (27,8)	89,4 (15,9)	СС-ТТ ≤0,05 СС-ТС >0,05 ТТ-ТС >0,05

Продовження табл. 4.4

Sk	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)	CC-TT >0,05 CC-TC >0,05 TT-TC >0,05
K	-0,12 (0,47)	-0,13 (0,43)	-0,08 (0,5)	-0,17 (0,45)	CC-TT >0,05 CC-TC >0,05 TT-TC >0,05

Примітка: * – достовірність відмінності носіїв генотипу CC від носіїв генотипу TT гена CYP11B2 за критерієм Мана-Уїтні ($p \leq 0,05$).

Аналіз параметрів ехорефлексивності показав, що носії генотипу CC мали достовірно вищі значення ширини діапазону відбитого УЗ сигналу (BB), що може бути свідченням більш виражених процесів фіброзування і меншої податливості міокарда. Враховуючи, що чоловіки групи контролю та чоловіки з ГХ I стадії відрізнялися за показниками діастолічної функції міокарда, було проведено порівняння даних груп за параметрами ехорефлексивності. Однак, достовірних відмінностей за параметрами ехорефлексивності між представниками групи контролю та хворих на ГХ I стадії загалом та при носійстві поліморфізмів гена альдостеронсинтази виявити не вдалося.

Враховуючи роль фіброзу у порушеннях діастолічної податливості міокарда, існує ймовірність, що параметри ехорефлексивності можуть бути пов'язані із стандартними УЗ параметрами діастолічної функції міокарда. Тому було проведено кореляційний аналіз Спірмена між показниками ехорефлексивності та параметрами діастолічної функції. Відповідні результати наведені у таблицях 4.5, 4.6, 4.7 та 4.8.

Таблиця 4.5

**Показники кореляційного аналізу між параметрами
ехорефлективності та діастолічної функції у чоловіків із гіпертонічною
хворобою I стадії**

	E	A	E'	E/A	E/ E'
BB	-0,66	0,87	-0,24	0,81	0,18
mCSV	0,14	-0,22	0,44	-0,26	0,11
Sk	0,05	-0,31	-0,49	0,12	0,22
K	0,36	-0,42	0,11	-0,74	0,56

Таблиця 4.6

**Показники кореляційного аналізу між параметрами
ехорефлективності та діастолічної функції у пацієнтів з гіпертонічною
хворобою I стадії при носійстві генотипу CC гена CYP11B2**

	E	A	E'	E/A	E/ E'
BB	0,21	-0,17	0,38*	0,12	0,32*
MCSV	0,13	0,22	-0,17	0,22	0,09
Sk	0,04	0,17	0,46	-0,12	0,27
K	-0,31	0,19	0,62	-0,41	0,21

Примітка: * - достовірність коефіцієнта кореляції $p \leq 0,05$.

Таблиця 4.7

**Показники кореляційного аналізу між параметрами
ехорефлективності та діастолічної функції у пацієнтів з гіпертонічною
хворобою I стадії при носійстві генотипу TC гена CYP11B2**

	E	A	E'	E/A	E/ E'
BB	0,15	-0,14	0,34	0,19	0,27
MCSV	0,19	0,29	-0,12	0,24	0,11
Sk	0,03	0,19	0,24	-0,11	0,24
K	-0,32	0,22	0,65	-0,38	0,15

Таблиця 4.8

**Показники кореляційного аналізу між параметрами
ехорефлексивності та діастолічної функції у пацієнтів з гіпертонічною
хворобою I стадії при носійстві генотипу ТТ гена СYP11B2**

	E	A	E'	E/A	E/E'
BB	0,21	-0,14	0,23	0,11	0,21
MCSV	0,18	0,21	-0,22	0,27	0,05
Sk	0,05	0,19	0,39	-0,14	0,16
K	-0,31	0,23	0,52	-0,41	0,24

Згідно з отриманими даними, в групі хворих на ГХ I стадії, так само, як і в групі контролю, виявлявся достовірний слабкий кореляційний зв'язок параметру ширини відбитого УЗ-сигналу (BB) із швидкістю руху мітрального кільця E' і співвідношенням E/E'. Враховуючи, що у даної когорти пацієнтів гіпертрофія ЛШ відсутня, діастолічна дисфункція не є значно вираженою. Тому виявлені тенденції потребують перевірки у хворих з наявністю ураження органів-мішеней, у яких процеси ремоделювання, фіброзування та перебудови мікроциркуляторного русла міокарда повинні бути більш вираженими. Проте, аналіз сукупності отриманих ехокардіографічних показників та параметрів ехорефлексивності вказує на їх асоціацію зі зміною концентрацій МНП в плазмі крові. Отримані дані представлені у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Показники кореляційного аналізу рівнів МНП у плазмі крові та показників структурно-функціонального стану міокарда у чоловіків групи контролю та ГХ I стадії

Показник	Група контролю (n=50)		ГХ I стадії (n=58)	
	r	p	r	p
КДР, мм	+0,35	≤0,05	+0,39	≤0,05
КСР, мм	+0,38	≤0,05	+0,43	≤0,05
ФВ, %	-0,24	>0,05	-0,22	>0,05
ММЛШ, г	+0,14	>0,05	+0,21	>0,05
iММЛШ, г/м ²	+0,16	>0,05	+0,26	>0,05
МШП, мм	+0,21	>0,05	+0,25	>0,05
ТЗСЛШ, мм	+0,22	>0,05	+0,21	>0,05
ВТС	+0,24	>0,05	-0,19	>0,05
Е, м/с	-0,07	>0,05	-0,06	>0,05
А, м/с	+0,1	>0,05	+0,002	>0,05
Е'	-0,23	>0,05	-0,47	≤0,05
Е/А	-0,26	>0,05	-0,27	>0,05
Е/ Е'	-0,17	>0,05	-0,31	≤0,05
ЛП, мл/м ²	+0,29	<0,05	+0,32	≤0,05
ВВ	+0,32	≤0,05	+0,47	≤0,05
mCSV	+0,21	>0,05	+0,26	>0,05

Примітка: r – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Результати кореляційного аналізу Спірмена показали, що у групі контролю МНП вірогідно позитивно корелює із величиною параметрів КДР, КСР та ширини діапазону відбитого УЗ спектру. У чоловіків із ГХ I стадії рівні МНП достовірно позитивно корелювали з КДР, КСР, індексом ЛП і параметром ехорефлективності ВВ та достовірно негативно із параметрами

трансмітрального кровотоку E' та E/E' . Таким чином, у групі контролю і, в більшій мірі, у групі хворих на ГХ I стадії МНП виявив асоціативні зв'язки із об'ємними параметрами ЛШ і параметром ехорефлексивності ВВ, що характеризує діастолічну податливість міокарда, а з параметрами маси ЛШ таких асоціацій не було виявлено. Це певним чином пояснює той факт, що вказані групи пацієнтів не мали виражених процесів гіпертензивного ремоделювання міокарда, проте у тієї частини хворих на неускладнену ГХ, у яких були наявні діастолічні порушення I стадії, відбувалася активація РААС і контролюючих її генів. Попередні дослідження виявляли чутливість МНП не лише для діагностики діастолічної дисфункції на ранніх стадіях СН, але й при різній вираженості гіпертрофії міокарда. Тому наступним кроком став аналіз усіх вихідних параметрів і їх взаємозв'язків у хворих з наявністю гіпертрофії лівого шлуночка.

4.3. Показники ліпідного спектру у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2

Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих людей часто супроводжується дисліпідемією. Така коморбідність значно погіршує прогноз у хворих на гіпертонічну хворобу і збільшує ризик смертності на 30% [65]. Артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, як незалежні фактори ризику серцево-судинних захворювань, мають особливий інтерес для пошуку кандидатних генів та їх комбінацій, що необхідні для виникнення цих станів. Аналіз взаємодії гіпертензії та дисліпідемії має важливе значення, оскільки при поєднанні цих факторів відбувається ряд метаболічних зрушень, які можуть посилювати один одного, що відображається формуванням нових фенотипів гіпертонічної хвороби. Наприклад, нещодавно було виявлено, що кандидатний ген гіпертонічної хвороби ACE2 SNP rs4646188 асоціювався не лише з ризиком виникнення гіпертонічної хвороби, але й з виникненням дисліпідемії за рахунок підвищення рівнів ЛПНЩ та ТГ та вищим ризиком кардіо-васкулярних подій, зокрема - ішемічного інсульту [98].

Попередні дослідження з приводу вивчення можливих асоціацій в успадкуванні різних варіантів поліморфізму і ліпідного спектру не проводились. Слід зауважити, що серед 58 чоловіків із гіпертонічною хворобою I стадії, що були включені в дане дослідження, 8 пацієнтів мали ожиріння (6 – першого та 2 – другого ступеня). Тому не виключалося, що в даній групі пацієнтів могли бути чоловіки із дисліпідемією. Наявність генетично обумовлених дисліпідемій вважалася критерієм виключення із дослідження. Значення рівнів загального холестерину в даній групі обстежуваних коливалися від 3,2 ммоль/л до 8,9 ммоль/л. Серед обстежуваних чоловіків було виявлено 11 осіб (19 %) з дисліпідемією. Факт наявності дисліпідемії встановлювали при підвищенні рівня ХС ЛПНЩ вище 2,6 ммоль/л, ТГ вище 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л. Показники ліпідного спектру чоловіків з гіпертонічною хворобою I стадії з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена CYP11B2 представлені в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Ліпідний спектр чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази

Ліпідний спектр	M (SD)	Поліморфізм CYP11B2		
		ТТ (n=17)	ТС (n=29)	СС (n=12)
ХС загальний, ммоль/л	5,23 (1,59)	5,52 (1,83)	5,18 (1,37)	4,9 (1,82)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,81 (0,94)	3,0 (0,98)	2,76 (0,7)	2,67 (1,39)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,75 (0,23)	0,87 (0,31)	0,67 (0,16)	0,75 (0,4)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,67 (0,74)	1,65 (0,85)	1,75 (0,73)	1,49 (0,6)

Продовження табл. 4.10

ТГ, ммоль/л	1,65 (0,59)	1,92 (0,67)	1,48 (0,35)	1,67 (0,83)
-------------	-------------	----------------	----------------	----------------

Примітка: $p > 0,05$ за критерієм Мана-Уїтні

Згідно з даними, представленими у таблиці, достовірних відмінностей в показниках ліпідного спектру у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2 не було виявлено.

Незважаючи на те, що були наявні пацієнти з дисліпідемією, середні значення показників ліпідограми знаходилися в межах нормальних значень, а отже, більшість пацієнтів, які не мають стійких уражень серця, і, в першу чергу, найпоширенішого з них, - ГЛШ, також не мають дисліпідемії.

Аналіз частотного розподілу генотипів у чоловіків з наявністю дисліпідемії представлений на рисунку 4.4.

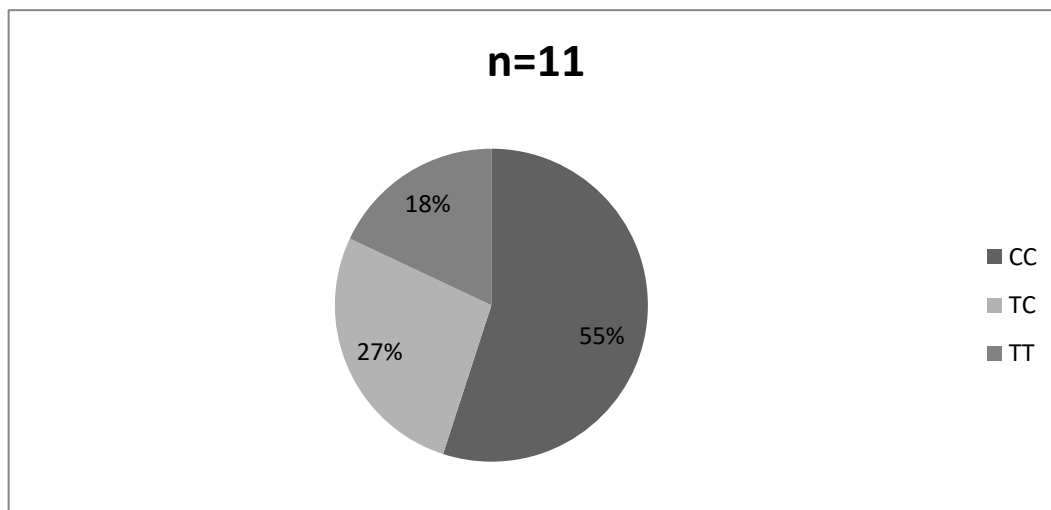


Рисунок 4.4 Наявність дисліпідемії у носіїв поліморфних варіантів гена CYP11B2 в групі чоловіків із ГХ I стадії

Як показано на діаграмі, 55 % чоловіків із ГХ I стадії, що мали дисліпідемію були носіями CC поліморфізму гена CYP11B2, в той час, як у носіїв TT і TC варіантів гена дисліпідемія зустрічалась рідше (18 % і 27 % відповідно).

Таким чином, аналіз сукупності всіх параметрів, описаних в Розділі 4 дає змогу зробити висновок, що чоловіки з ГХ І стадії, носії СС поліморфізму гена СYP11B2 характеризувалися достовірно вищими концентраціями МНП, іММЛШ, показником ширини діапазону відбитого УЗ сигналу, у порівнянні з представниками ТТ поліморфізму гена СYP11B2, у яких дані параметри виявилися найнижчими. Можна припустити, що саме носії СС поліморфного варіанту гена альдостеронсинтази в більшій мірі схильні до ремоделювання міокарда (зокрема, таких його компонентів, як гіпертрофія кардіоміоцитів та фіброз) при гіпертонічній хворобі. Було встановлено, що в групі хворих з ГХ І стадії частка осіб з діастолічною дисфункцією становила 26%. При цьому, за даними кореляційного аналізу Спірмена, показник ширини діапазону відбитого УЗ сигналу достовірно корелював з параметром E/E' та з концентрацією МНП, що може вказувати на додаткову інформативність цього показника для оцінки діастолічної податливості міокарда за рахунок визначення непрямих ознак фіброзування. Аналіз показників плазмових рівнів МНП у носіїв різних варіантів гена альдостеронсинтази показав, що у носіїв СС генотипу плазмові концентрації МНП були найнижчими, а у носіїв ТТ генотипу - найнижчими. Така ж тенденція спостерігалася і в групі контролю, а, отже, припущення щодо більшої активності РААС у представників СС генотипу гена СYP11B2 знаходить ще одне підтвердження.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [165], [163], [76], [164], [160].

РОЗДІЛ 5

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗИ ТА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ, МЕШКАНЦІВ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Процеси ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі, в першу чергу такі, як збільшення розмірів кардіоміоцитів та фіброзування міокарда призводять до виникнення ГЛШ з прогресуючою діастолічною та систолічною дисфункцією серця [150]. Гени, що є детермінантами ГЛШ водночас можуть слугувати прогностичними факторами для пацієнтів з ГХ. На сьогодні наявні свідчення того, що альдостерон і ген альдостеронсинтази, який контролює його продукцію, причетні до виникнення і прогресування ГЛШ [145, 43, 138]. Проте, роль поліморфізму даного гена у процесах ремоделювання та гіпертрофії ЛШ у представників різних етнічних груп відрізняється.

5.1. Розподіл поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії та відповідні рівні плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду

Серед обстежуваних чоловіків із ГХ II стадії, які є мешканцями Подільського регіону України, більшість (57 %), як і в інших досліджуваних групах, були носіями ТС поліморфізму гена CYP11B2, решта – носіями ТТ (26 %) і СС (17 %) поліморфізмів (рисунок 5.1). Частота зустрічаємості алелей С і Т склала 55 % та 45 %.

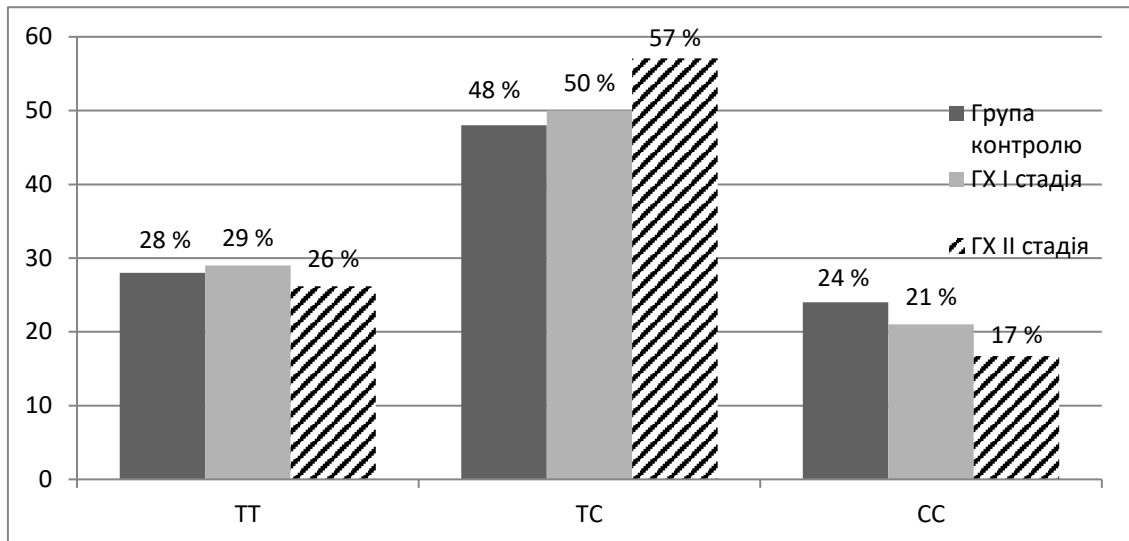


Рисунок 5.1 Розподіл частот (%) генотипів гена CYP11B2 в групах обстежуваних

Примітка: $p > 0,05$ за критерієм χ^2 .

Отримані дані було проаналізовано на відповідність розподілу, згідно з рівнянням Харді-Вайнберга, для виключення мутаційного процесу, дрейфу генів, і переконання в тому, що частота розподілу алелей знаходиться в рівновазі, у відповідності до рівняння:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

де p — частота в популяції домінантної алелі, q — частота в популяції рецесивної алелі.

Для порівняння розподілу частот використовували χ^2 тест. Було встановлено, що між фактичними даними та теоретично розрахованим розподілом відмінності були несуттєві ($\chi^2=0,04$; $p=0,98$). Це вказує на те, що розподіл частот у взятій нами вибірці відповідає розподілу частот у популяції.

При проведенні аналізу обтяженої спадковості по ГХ було встановлено, що 24 чоловіки з ГЛШ (67 %) мали родичів першого ступеня спорідненості із задокументованою ГХ. Серед них було достовірно більше носіїв СС поліморфізму гена CYP11B2, ніж носіїв ТТ поліморфізму (25 % проти 12 %). Результати частотного аналізу поліморфізму представлені у таблиці 5.1. У ній відображені дані 36 осіб групи 2, в яких вдалося з'ясувати спадковий анамнез.

Таблиця 5.1

Розподіл частот генотипів гена альдостеронсинтази серед чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії в залежності від обтяженості анамнезу по ГХ

Генотип CYP11B2	Необтяжена спадковість по ГХ (n=12)	Обтяжена спадковість по ГХ (n=24)	χ^2	p
CC (n=7)	8 % (n=1)	25 % (n=6)		
ТТ (n=11)	42 % (n=5)	12 % (n=3)	6,62	0,04
ТС (n=24)	50 % (n=6)	63 % (n=15)		

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм χ^2 .

У обстежуваних чоловіків частка осіб з обтяженою спадковістю зростала по мірі збільшення стадії ГХ (16 % в групі контролю, 53 % у чоловіків із ГХ I стадії та 67 % у чоловіків із ГХ II стадії). Серед осіб з обтяженою спадковістю в групі чоловіків із ГХ I стадії і групі чоловіків із ГХ II частка осіб, що були носіями генотипу CC була достовірно вищою, ніж носіїв генотипу ТТ CYP11B2.

Відомо, що такі фактори, як обтяжена спадковість, паління, зловживання кухонною сіллю, ожиріння сприяють підвищенню артеріального тиску і погіршують прогноз у хворих на гіпертонічну хворобу. За даними попередніх досліджень, плазмові концентрації альдостерону позитивно корелюють з індексом маси тіла, а втрата ваги у пацієнтів із ожирінням супроводжувалася зниженням рівня альдостерону [35]. Це пояснюється тим, що альдостерон синтезується не лише у наднирниках, а й в жировій тканині під впливом факторів, що секретуються адипоцитами.

У групі пацієнтів з ГЛШ 17 чоловіків (41 %) мали ІМТ, який не перевищував 25 кг/м^2 , 14 осіб (33 %) мали надлишок маси тіла, ожиріння I, II, III ступеня – 6 (14 %), 3 (7 %) та 2 (5 %) чоловіків відповідно. Практично всі чоловіки-носії поліморфізму CC гена CYP11B2 мали нормальну масу тіла (86 %). Водночас, у чоловіків-носіїв TT поліморфізму, які мали ГЛШ, в більшості випадків спостерігалася надлишкова маса тіла або ожиріння (36% та 45 % відповідно). Проте, у групі обстежуваних з надлишковою масою тіла більшість склали чоловіки-носії TC поліморфізму гена альдостеронсинтази, оскільки частота носійства даного генотипу переважала загалом у обстежуваній популяції. Таким чином, в усіх трьох групах обстежуваних спостерігалася тенденція до більшої частоти надлишкової маси тіла і ожиріння серед представників TT поліморфізму гена CYP11B2. Частка осіб з перевищенням нормальних значень ІМТ прогресивно збільшувалася: в групі контролю 18 % осіб мали надлишкову масу тіла, серед чоловіків із ГХ I стадії ця частка збільшилася і становила 28 %, а в групі пацієнтів з ГХ II стадії 60 % мали надлишкову масу тіла або ожиріння. Вище зазначалося, що у пацієнтів з надлишком маси тіла існують певні особливості метаболізму МНП, що пов'язано з елімінацією натрійуретичних пептидів з крові за допомогою рецепторів типу C, що містяться в жировій тканині і деградацією їх ектоензимом, що має назву неприлізин [140]. Загалом порівняльний аналіз плазмових рівнів МНП показав, що його концентрація була більшою у осіб з ГХ II стадії, ніж у пацієнтів з ГХ I стадії та представників групи контролю (рисунок 5.2).

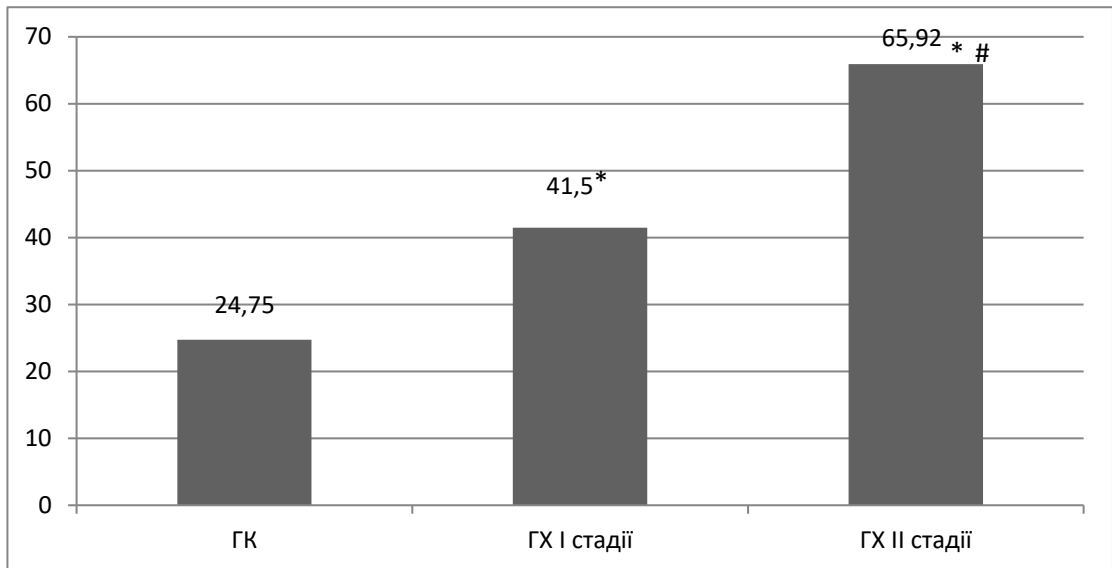


Рисунок 5.2 Плазмові концентрації МНП (пг/мл) у групах обстежуваних чоловіків

Примітка: * - достовірність відмінності від групи контролю за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$;

- достовірність відмінності від групи хворих з ГХ I стадії за за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$.

При цьому в усіх групах обстежуваних носії СС поліморфізму гена СYP11B2 мали достовірно вищі рівні плазмових концентрацій МНП в порівнянні з носіями поліморфізму ТТ (рисунок 5.3).

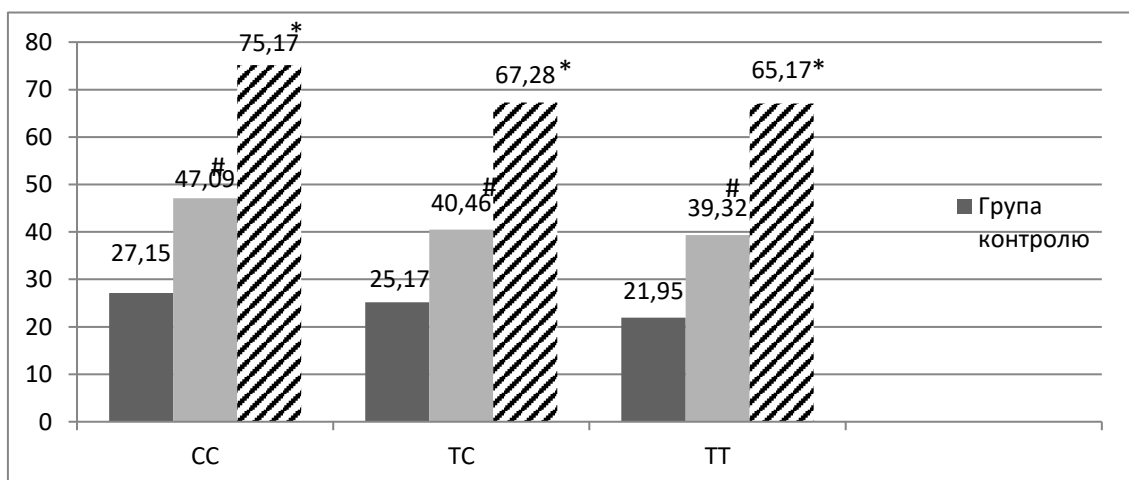


Рисунок 5.3 Плазмові концентрації МНП (пг/мл) у групах обстежуваних, носіїв поліморфних варіантів гена СYP11B2

Примітка: # - достовірність відмінності від групи контролю за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$;

* - достовірність відмінності від групи хворих з ГХ I стадії та контрольної групи за за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$.

Як згадувалося вище, існують дані про інформативність МНП у пацієнтів з діастолічними порушеннями та ГЛШ [59, 53, 8]. Зокрема, в попередніх дослідженнях було встановлено межові рівні МНП, які дозволяють діагностувати діастолічну дисфункцію та виражену ГЛШ. На наявність ДД вказує рівень МНП вище 53 пг/мл для чоловіків та 57 пг/мл для жінок. Референтні значення, що вказують на наявність вираженої ГЛШ становлять 75 пг/мл та 71 пг/мл для чоловіків і жінок відповідно [155, 100, 83]. Враховуючи, що у групі обстежуваних чоловіків із ГХ II стадії середнє значення концентрації МНП становило 75,92 (8,77) пг/мл, можна припустити, що ця когорта чоловіків характеризувалася вираженими порушеннями діастолічної функції міокарда, причому найбільш вираженими вони були у носіїв СС поліморфізму гена альдостеронсинтази. Для з'ясування складових, що обумовлюють ДД у цих пацієнтів та оцінки причетності процесів ремоделювання міокарда до плазмових концентрацій МНП був потрібний аналіз архітекtonіки серця за допомогою ЕХО-КГ.

5.2. Структурно-функціональні показники стану міокарда та його ехорефлективності у чоловіків з різними поліморфними варіантами СYP11B2 у хворих на ГХ II стадії

Як було зазначено вище, групи обстежених не відрізнялись за віком та зростом, хоча маса тіла у хворих на ГХ була достовірно більшою, ніж у групі контролю. Тому використовувались показники, індексовані або до площі тіла, або до зросту пацієнта, що давало змогу порівнювати масу міокарда та інші параметри ехокардіографії для встановлення особливостей структурно-функціональних змін, викликаних серцево-судинним захворюванням,

виключаючи при цьому зміни, пов'язані із антропометричними параметрами. Результати ЕХОКГ для обстежуваних груп загалом представлені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Показники ЕХО-КГ у групах обстежуваних

Показник	Група контролю (n=50) М (SD)	ГХ I стадія (n=58) М (SD)	ГХ II стадія (n=42) М (SD)	p
КДР, мм	48,6 (5,2) (1)	48,9 (5,2) (2)	52,1 (5,6) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
КСР, мм	32,7 (4,1) (1)	33,3 (4,5) (2)	34,3 (5,6) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ФВ, %	61,2 (7,7) (1)	59,9 (7,7) (2)	59,7 (10,6) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ММЛШ	160,4 (36,4) (1)	172,9 (34,9) (2)	287,4 (36,1) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-3} \leq 0,05$
iММЛШ, г/м ^{2,7}	36,4 (14,5) (1)	37,3 (7,0) (2)	60,3 (12,0) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-3} \leq 0,05$

Продовження табл. 5.2

ЗСЛШ, мм	9,4 (1,3) (1)	9,9 (1,5) (2)	12,5 (4,7) (3)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}\leq 0,05$ $p_{2-3}\leq 0,05$
МШП, мм	9,1 (1,1) (1)	9,8 (1,6) (2)	13,5 (2,1) (3)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}\leq 0,05$ $p_{2-3}\leq 0,05$
ВТС	0,39 (0,06) (1)	0,41 (0,07) (2)	0,52 (0,11) (3)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}\leq 0,05$ $p_{2-3}\leq 0,05$

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні.

Чоловіки з ГХ II стадії мали значно вищі значення ММЛШ, іММЛШ, товщини ЗСЛШ, МШП, ВТС, індексу об'єму ЛП та співвідношення E/E' , ніж чоловіки з ГХ I стадії та представники контрольної групи. Це може вказувати на те, що пацієнти з ГХ та ГЛШ мали якісно іншу архітектуру міокарда, в той час як пацієнти без ураження органів-мішеней за структурно-функціональним станом серця майже не відрізнялися від практично здорових чоловіків.

Враховуючи можливу неоднорідність ЕхоКГ показників у групах, пов'язану не тільки із приналежністю до різних груп, але й до різних генотипів гена *CYP11B2*, був проведений двофакторний дисперсійний аналіз (MANOVA), коли залежними величинами виступали досліджувані параметри: КДР, ВТС, МЛШ, іММЛШ і т.д. а у якості предикторів виступали приналежність до певної групи та генотипу.

Аналіз виявив, що вплив окремо кожного з названих факторів на КДР був статистично значущим ($p<0,001$), але у поєднанні їх вплив був несуттєвим

($p=0,34$). В усіх трьох групах КДР був найбільшим у представників генотипу СС, але для групи контролю та групи хворих з ГХ I стадії ці відмінності були несуттєвими, тоді як в групі чоловіків із ГХ II стадії – статистично значущими, на що вказують межі 95 % ДІ (рис. 5.4).

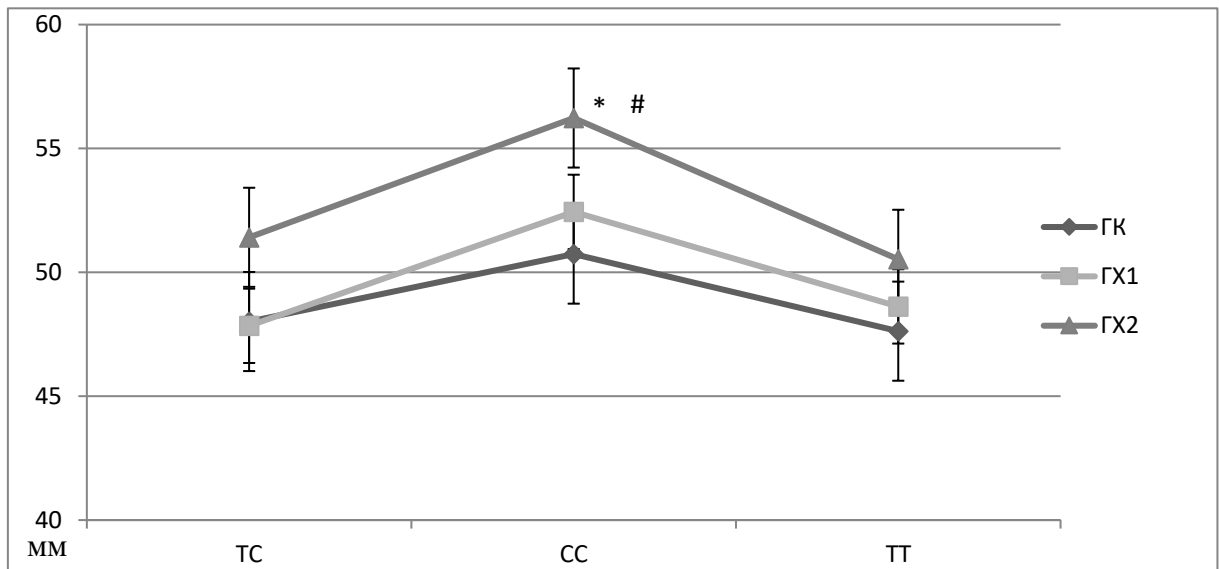


Рисунок 5.4 Значення та 95 % ДІ для величини КДР ЛШ у групах дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена СYP11B2

Примітка: ГК – група контролю; ГХ1 – хворі на ГХ I стадії; ГХ2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні риси позначають 95 % ДІ; * - достовірність відмінності представників групи з ГХ2, носіїв генотипу СС від представників відповідних генотипів груп ГХ1 та ГХ2 ($p<0,05$); # - достовірність відмінності носіїв СС генотипу гена СYP11B2, представників групи з ГХ2 від носіїв генотипу ТТ даної групи.

Водночас значення ВТС були найнижчими у представників СС поліморфізму, хоча виявлені розбіжності були статистично незначущими всередині груп ($p>0,05$). При цьому відмінність значень ВТС між групою хворих на ГХ II стадії та рештою груп була значущою ($p<0,001$) (рис. 5.5).

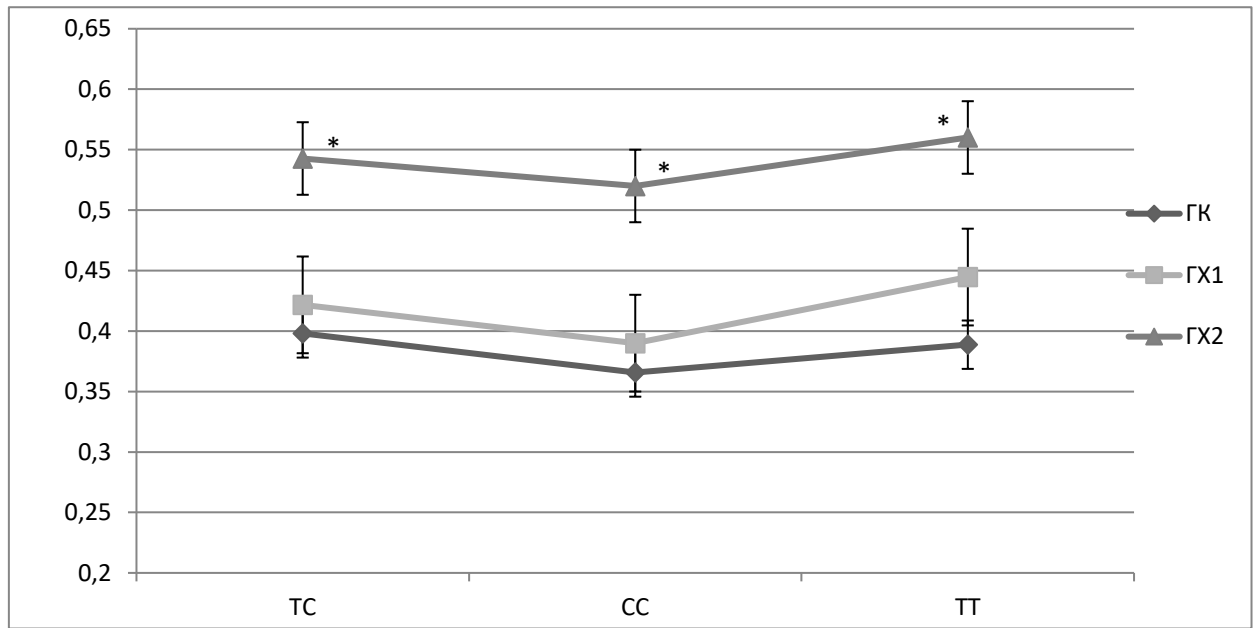


Рисунок 5.5 Значення та 95 % ДІ для ВТС у групах дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена СУР11В2

Примітка: ГК – група контролю; ГХ1 – хворі на ГХ I стадії; ГХ2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні ризики позначають 95 % ДІ. * - достовірність відмінності групи ГХ2 від представників відповідних генотипів груп ГХ1 та ГХ2 ($p < 0,05$).

Розширення порожнини ЛШ у носіїв генотипу СС супроводжувалось зростанням маси та індексу маси ЛШ, особливо помітне у хворих з ГХ II стадії, що ілюструють рис. 5.6 та 5.7. Згідно зазначеної на графіках інформації, у хворих з ГХ II стадії визначалась достовірно більша ММЛШ та іММЛШ, ніж у представників інших груп ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно). Всередені груп відмінності за цими параметрами були несуттєвими, за виключенням МЛШ у хворих з ГХ II стадії ($p = 0,03$), що, напевно, пов'язано із більшими її значеннями у носіїв генотипу СС (рис. 5.6).

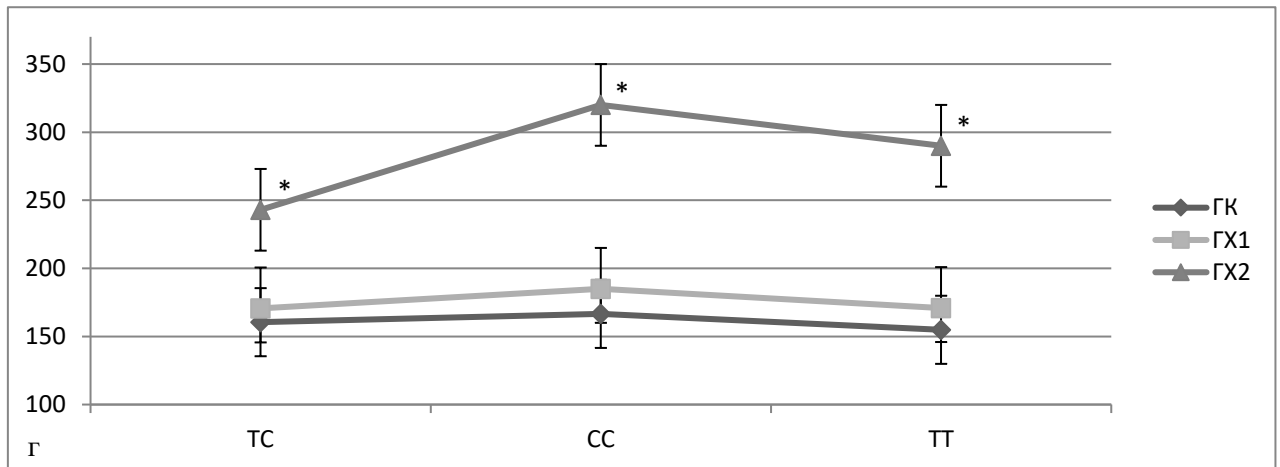


Рисунок 5.6 Значення та 95 % ДІ для ММЛШ у групах дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена СУР11В2

Примітка: ГК – група контролю; ГХ1 – хворі на ГХ I стадії; ГХ2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні риси позначають 95 % ДІ. * - достовірність відмінності від представників відповідних генотипів груп ГХ1 та ГХ2 ($p < 0,05$).

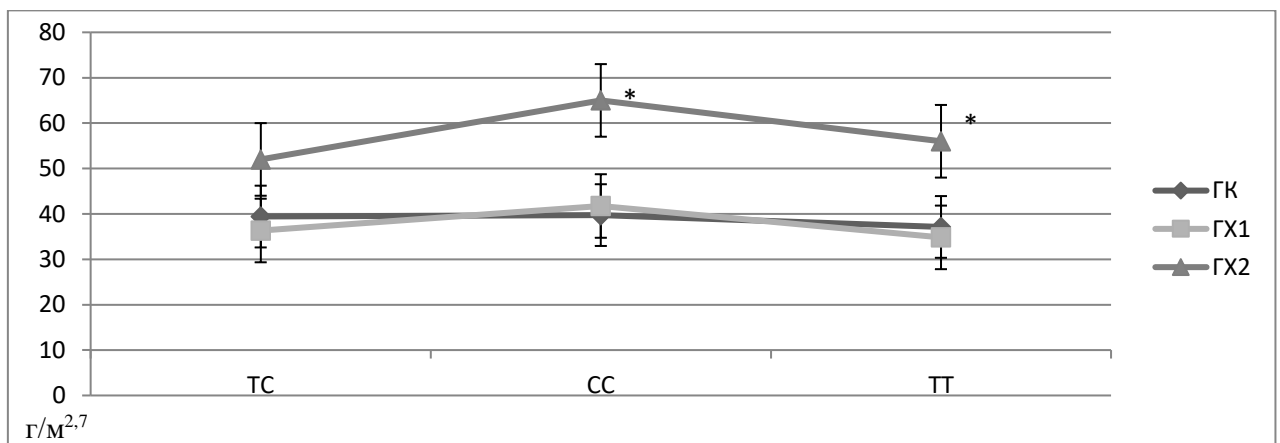


Рисунок 5.7 Значення та 95 % ДІ для іММЛШ у групах дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена СУР11В2

Примітка: ГК – група контролю; ГХ1 – хворі на ГХ I стадії; ГХ2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні риси позначають 95 % ДІ. * – достовірність відмінності від представників відповідних генотипів груп ГХ1 та ГХ2. * – достовірність відмінності групи ГХ2 від групи ГХ1 та ГК ($p < 0,05$).

Таким чином, не дивлячись на те, що частотна характеристика зустрічаємості різних варіантів генотипу гена СУР11В2 не відрізнялась в

досліджуваних групах, у пацієнтів з ГХ II стадії носійство генотипу СС асоціювалося з вищими значеннями ММЛШ, іММЛШ, КДР та найнижчими значеннями ВТС.

Надалі було проведено оцінку вираженості діастолічних порушень в групах хворих на ГХ I та II стадій. Ступінь ДД визначали за алгоритмом оновлених рекомендацій Американської спілки ехокардіографії і Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації [90]. Із запропонованих критеріїв для оцінки ДД у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ ми визначали E/A , E/E' та індекс об'єму ЛП. Обстежувані чоловіки, що відповідали критерію $E/A \leq 0/8$ за швидкості $E \leq 50$ см/с і не мали симптомів серцевої недостатності, були віднесені до групи пацієнтів з діастолічною дисфункцією I ступеня. Наступним кроком, згідно алгоритму, оцінювали співвідношення E/E' та індекс об'єму ЛП. У разі, якщо один із показників: або співвідношення E/E' становило >14 , або індекс ЛП був >34 мл/м², такі пацієнти також оцінювалися як ті, що мають ДД I ступеня. Якщо ж обидва параметра перевищували межові значення, то у таких осіб діагностували ДД II стадії. У хворих, що мали $E/A \geq 2$ також брали до уваги індекс об'єму ЛП. Якщо об'єм відповідав нормативним значенням, то встановлювали ДД II ступеня, а в разі перевищення референтного значення – ДД III ступеня. Розподіл обстежуваних за ступенем порушення діастолічної функції ЛШ наочно представлений на рис. 5.8.

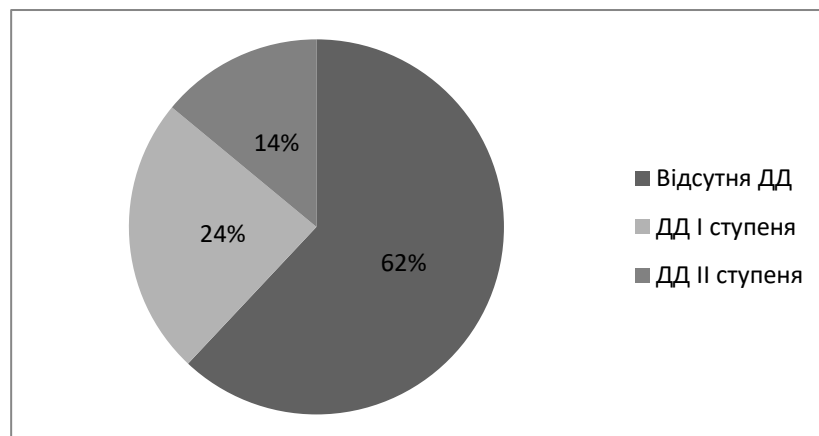


Рисунок 5.8 Розподіл хворих на гіпертонічну хворобу I та II стадії (%) за ступенями діастолічної дисфункції (n=100)

Виявилося, що більшість обстежуваних з ГХ (62 чоловіка) не мали діастолічних порушень. ДД I ступеня спостерігалася у 24 чоловіків, а в 14 чоловіків – ДД II ступеня. Частка пацієнтів, які мали діастолічні порушення загалом склала 25 %, що узгоджується з даними інших дослідників. Зокрема, за результатами Фремінгемського дослідження, ДД була присутня приблизно у 25-30 % осіб у відповідних вікових групах [92]. Розподіл за ступенями ДД виявився досить наближеним до загальнопопуляційного, оскільки, згідно попередніх даних, асимптоматична діастолічна дисфункція ЛШ легкого ступеня зустрічається у 21 %, а середня або тяжка діастолічна дисфункція – у 7% населення [62].

При оцінці параметрів трансмітрального кровотоку було виявлено, що групи обстежуваних достовірно відрізнялися за максимальними значеннями швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (E), швидкість руху мітрального кільця (E'), а також за співвідношенням цих двох параметрів. При цьому спостерігалася рівномірне зменшення амплітуди піків A та E по мірі збільшення стадії гіпертонічної хвороби. Відмінності співвідношення амплітуди піку кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ до кровотоку під час систоли передсердь (E/A) виявилися недостовірними. Співвідношення E/E' в групі хворих з ГХ II стадії було достовірно вищим, ніж у хворих з ГХ I стадії і чоловіків групи контролю, що свідчить про наявність більш виражених діастолічних порушень у пацієнтів з ГХ II стадії. Індекс об'єму лівого передсердя достовірно відрізнявся у групах обстежуваних із тенденцією до його збільшення по мірі зростання стадії гіпертонічної хвороби (табл. 5.3)

Таблиця 5.3.

Параметри діастолічної функції у групі контролю та у групах хворих з гіпертонічною хворобою

Показник	Група контролю (n=50) М (SD)	ГХ I стадія (n=58) М (SD)	ГХ II стадія (n=42) М (SD)	р
Е	0,78 (0,14) (1)	0,7 (0,14) (2)	0,66 (0,14) (3)	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
А	0,61 (0,11) (1)	0,61 (0,16) (2)	0,57 (0,14) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Е'	0,16 (0,04) (1)	0,08 (0,03) (2)	0,06 (0,03) (3)	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Е/А	1,3 (0,27) (1)	1,25 (0,47) (2)	1,22 (0,37) (3)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Е/ Е'	5,1 (1,32) (1)	9,91 (3,79) (2)	13,1 (4,35) (3)	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-3} \leq 0,05$
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	19,5 (2,76) (1)	30,3 (4,98) (2)	34,9 (3,1) (3)	$p_{1-2} \leq 0,05$ $p_{1-3} \leq 0,05$ $p_{2-3} \leq 0,05$

Примітка: р – достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні.

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу, аналогічного тому, що був описаний для ЕхоКГ параметрів, показало, що середні значення E' були нижчими у хворих з ГХ II стадії, ніж в хворих з ГХ I стадії та групі контролю. При цьому між групою контролю та обома групами хворих спостерігались значущі відмінності ($p < 0,001$). Відмінності ж, пов'язані з поліморфізмом CYP11B2 були несуттєвими ($p > 0,05$). Відмінності співвідношення E/E' також залежали від стадії захворювання більше, ніж від варіанта поліморфізму CYP11B2 (рис. 5.9, 5.10).

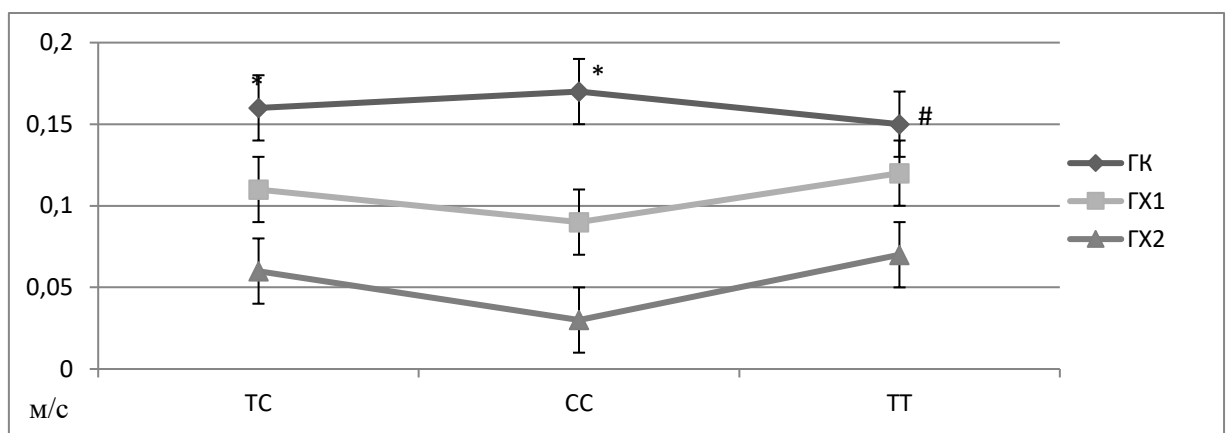


Рисунок 5.9 Значення та 95 % ДІ для параметру E' у групах дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена CYP11B2

Примітка: GK – група контролю; GX1 – хворі на ГХ I стадії; GX2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні риси позначають 95 % ДІ. * - достовірність відмінності групи GX2 від групи GX1 та GK; # - достовірність відмінності групи GX2 від групи контролю.

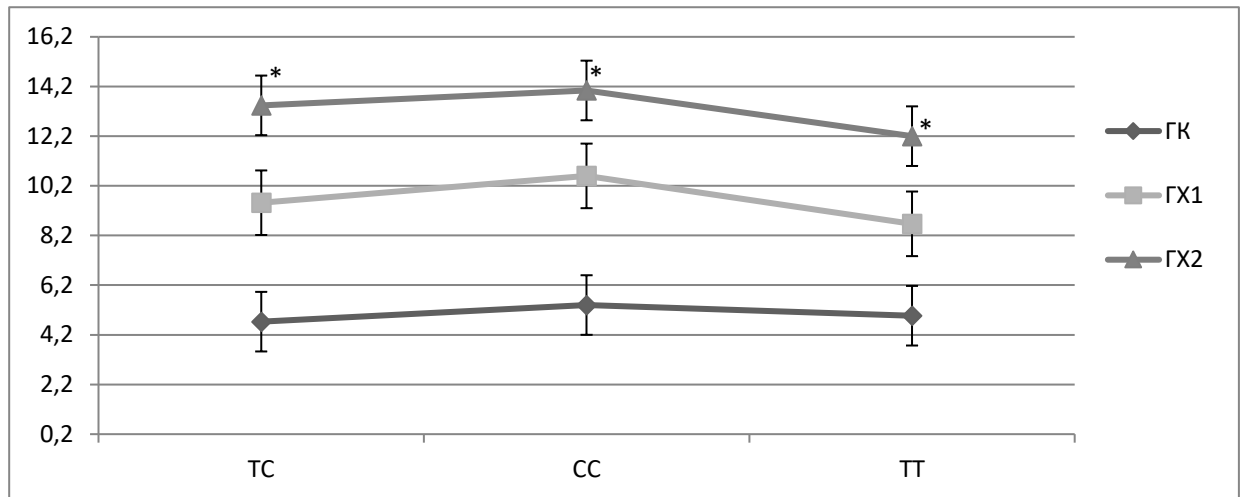


Рисунок 5.10 Значення та 95 % ДІ для параметру E/E' у групах дослідження у носіїв поліморфних варіантів гена **CYP11B2**

Примітка: ГК – група контролю; ГХ1 – хворі на ГХ I стадії; ГХ2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні риси позначають 95 % ДІ; * - достовірність відмінності групи ГХ2 від групи ГХ1 та ГК ($p < 0,05$).

Значення іЛП у хворих з ГХ II стадії були вищими, ніж у чоловіків із ГХ I стадії та групи контролю, однак значимих відмінностей у розмірах іЛП між представниками окремих генотипів для жодної з досліджуваних груп виявлено не було (рис. 5.11).

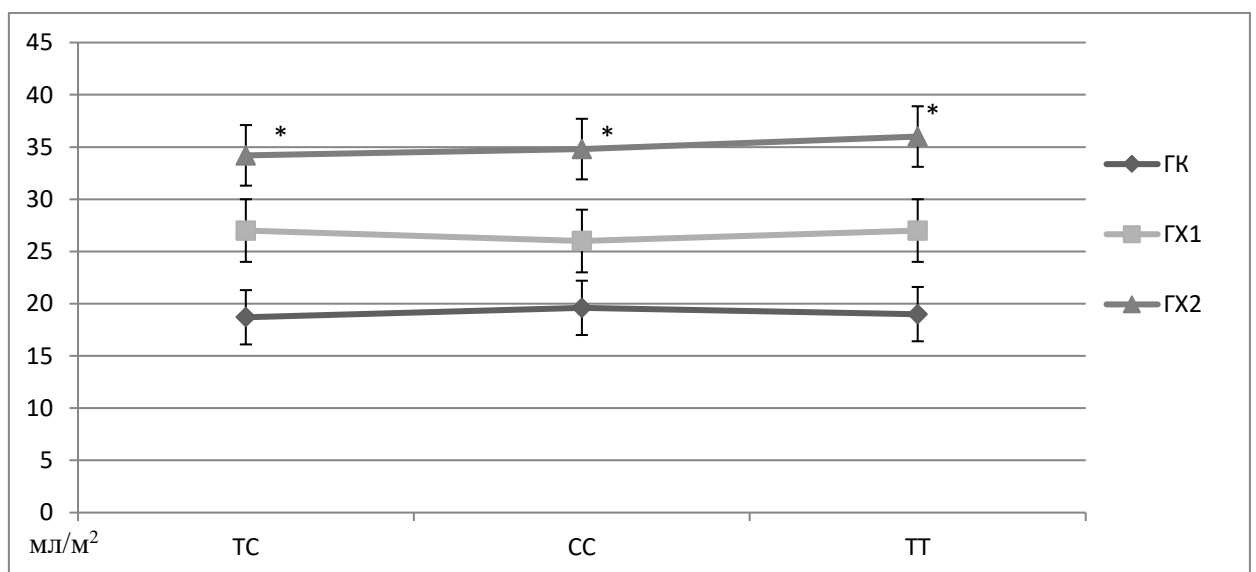


Рисунок 5.11 Значення та 95 % ДІ для ІЛП у групах дослідження в залежності від приналежності до поліморфних варіантів гена **CYP11B2**

Примітка: ГК – група контролю; ГХ1 – хворі на ГХ I стадії; ГХ2 – хворі на ГХ II стадії. Вертикальні риси позначають 95 % ДІ; * - достовірність відмінності групи ГХ2 від групи ГХ1 та ГК ($p < 0,05$).

У підсумку, за допомогою двофакторного аналізу даних ехокардіографії було виявлено міжгрупові відмінності за структурними та функціональними параметрами, особливо між хворими на ГХ II стадії та рештою груп. Також виявлено певні структурні відмінності у представників генотипу СС, зокрема, більший розмір порожнини та маса міокарда лівого шлуночка, які були більш притаманні хворим на ГХ II стадії. Водночас, порушення діастолічної функції асоціювалися із стадією ГХ (чоловіки з ГЛШ мали достовірно нижчі значення параметру E' та достовірно вищі E/E' та іЛП) і практично не відрізнялися при носійстві того, чи іншого варіанту генотипу гена альдостеронсинтази.

Таблиця 5.4

Показники ультразвукового обстеження серця чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв поліморфних варіантів гена CYP11B2

	ТТ (n=11)	ТС (n=24)	СС (n=7)
КДР, мм	51,1 (2,2)	51,4 (4,4)	58,9 (4,1)*
КСР, мм	32,4 (4,3)	34,5 (4,9)	38,8 (4,1)
ФВ, %	61,2 (11,2)	59,7 (10,7)	58,4 (11,5)
ММЛШ, г	310 (43)	243 (53)	290 (50)
іММЛШ, г/м ^{2,7}	65,1 (10,0)	63,1 (13,2)	56,5 (5,2)
МШП, мм	13,4 (1,1)	14,1 (2,2)	11,7 (0,9)*
ЗСЛШ, мм	15,2 (2,0)	13,4 (1,8)	11,3 (1,3)*
ВТС	0,56 (0,06)	0,54 (0,11)	0,39 (0,05)*

Продовження табл. 5.4

E, м/с	0,66 (0,18)	0,64 (0,13)	0,7 (0,11)
A, м/с	0,57 (0,13)	0,59 (0,16)	0,51 (0,09)
E', м/с	0,07 (0,02)	0,06 (0,37)	0,03 (0,03)*
E/A	1,19 (0,33)	1,17 (0,4)	1,41 (0,32)
E/E'	12,01 (4,1)	12,61 (4,43)	16,44 (4,7)*
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	36,00 (2,94)	34,82 (2,91)	34,22 (3,53)

Примітка: * - достовірність відмінності носіїв СС генотипу від носіїв ТТ генотипу гена альдостеронсинтази за критерієм Мана-Уїтні ($p < 0,05$).

Традиційно використовують визначення типів ремоделювання ЛШ в залежності від маси ЛШ та ВТС (Gannau). При проведенні аналізу типів ремоделювання ЛШ у обстежуваних пацієнтів було виявлено, що у хворих на ГХ по мірі зростання ступеня гіпертензії відбувається зростання ймовірності гіпертензивного ремоделювання серця, при чому серед різних геометричних варіантів найчастіше з ГХ асоціювалася концентрична ГЛШ (Рисунок 5.12).

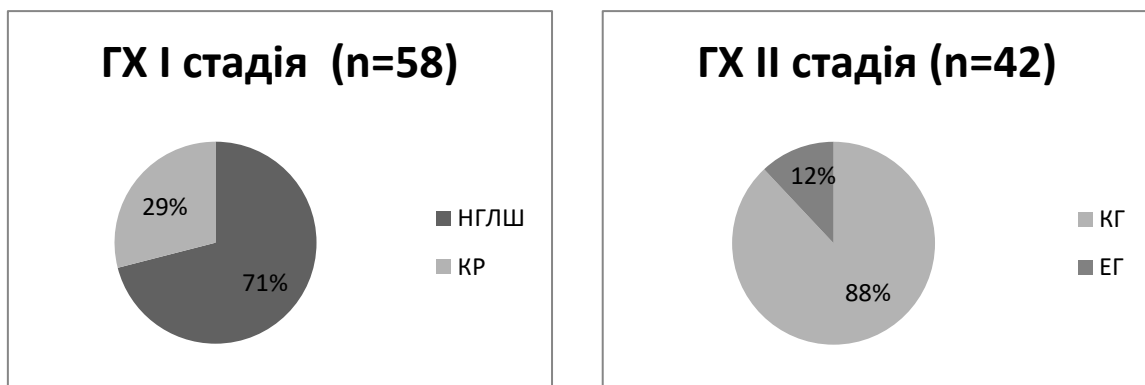


Рисунок 5.12 Розподіл типів ремоделювання ЛШ у групах обстежуваних

Примітка: НГЛШ – нормальна геометрія лівого шлуночка; КР – концентричне ремоделювання; КГ – концентрична гіпертрофія; ЕР – ексцентрична гіпертрофія.

Таким чином, в групі контролю всі чоловіки не мали патологічних змін серця при проведенні УЗД.

У групі хворих на ГХ I стадії 71 % обстежуваних (41 особа) мали нормальну геометрію ЛШ, а у 29 % чоловіків (17 осіб) було виявлено ознаки концентричного ремоделювання ЛШ (при нормальних показниках іММЛШ значення ВТС становило більше 0,42)..

Серед чоловіків із ГХ II стадії більша частка мала ознаки концентричної ГЛШ (37 хворих), яку встановлювали при перевищенні межових рівнів іММЛШ вище $50 \text{ г/м}^{2,7}$ і ВТС понад 0,42; 5 хворих даної групи мали ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка.

Численними роботами показано, що концентрична ГЛШ є найбільш несприятливим типом ремоделювання у хворих на ГХ . Проте робилися спроби покращити прогностичну цінність результатів ЕхоКГ. В результаті de Simone et al. розробили формулу, згідно якої можна виділити адекватну/неадекватну рівню АТ масу лівого шлуночка. Згідно з даними попередніх досліджень, мінливість ММЛШ в значній мірі обумовлена розмірами тіла при народженні. Надалі зміни ММЛШ відбуваються під впливом збільшення зросту, а також внаслідок прогресивного збільшення ступеня об'ємного навантаження та навантаження тиском. De Simone та співавтори запропонували формулу для розрахунку належної ММЛШ, яка враховує такі параметри, як робоче навантаження лівого шлуночка, стать та зріст у широкому діапазоні віку [29]. Неадекватна ММЛШ (НММЛШ) пов'язана з концентричною геометрією, високим периферичним опором і порушенням скоротливої здатності міокарда і може надати важливу інформацію про компенсаторний характер збільшення ММЛШ як відповідь на гемодинамічне перевантаження. Важливо, що неадекватна маса ЛШ асоціювалась із більшим ризиком несприятливих подій, особливо у пацієнтів з нормальною масою ЛШ (відповідає концентричному ремоделюванню).

Для обстежуваних груп було розраховано належні значення ММЛШ за формулою (de Simone, 2002), які, згідно отриманих даних, зростали відносно рівномірно (рис. 5.13).

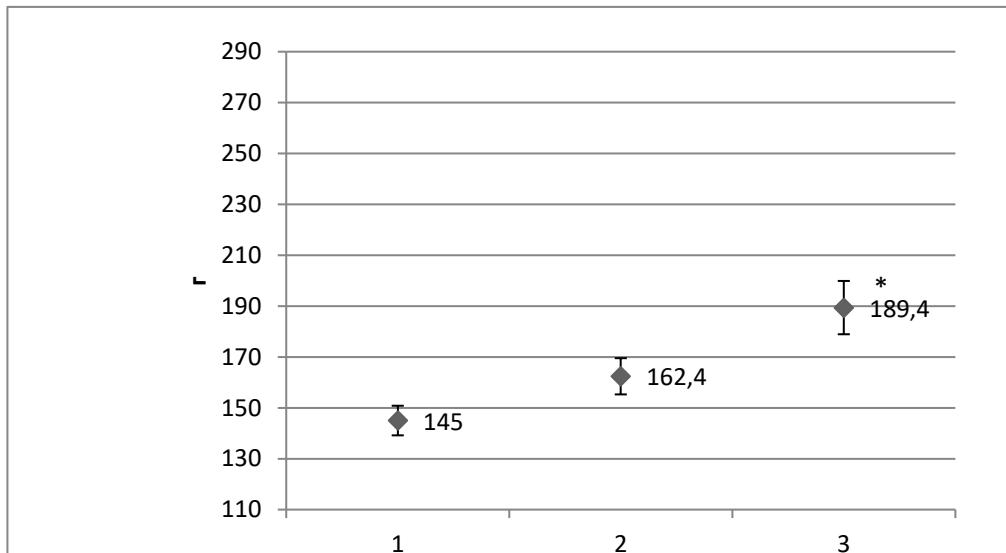


Рисунок 5.13 Значення і 95 % довірчий інтервал для належної ММЛШ у групах обстежуваних

Примітка: 1 – група контролю; 2 – ГХ I стадія; 3 – ГХ II стадія;

* – достовірність відмінності групи хворих з ГХ2 від групи контролю ($p < 0,05$ за критерієм Мана Уїтні).

На відміну від належних, фактичні значення ММЛШ змінювалися нерівномірно. При цьому відмінності між групами хворих на ГХ II стадії і ГХ I стадії були набагато більш помітними і значними у порівнянні з відмінностями між групою хворих на ГХ I стадії і групою контролю. (рис. 5.14).

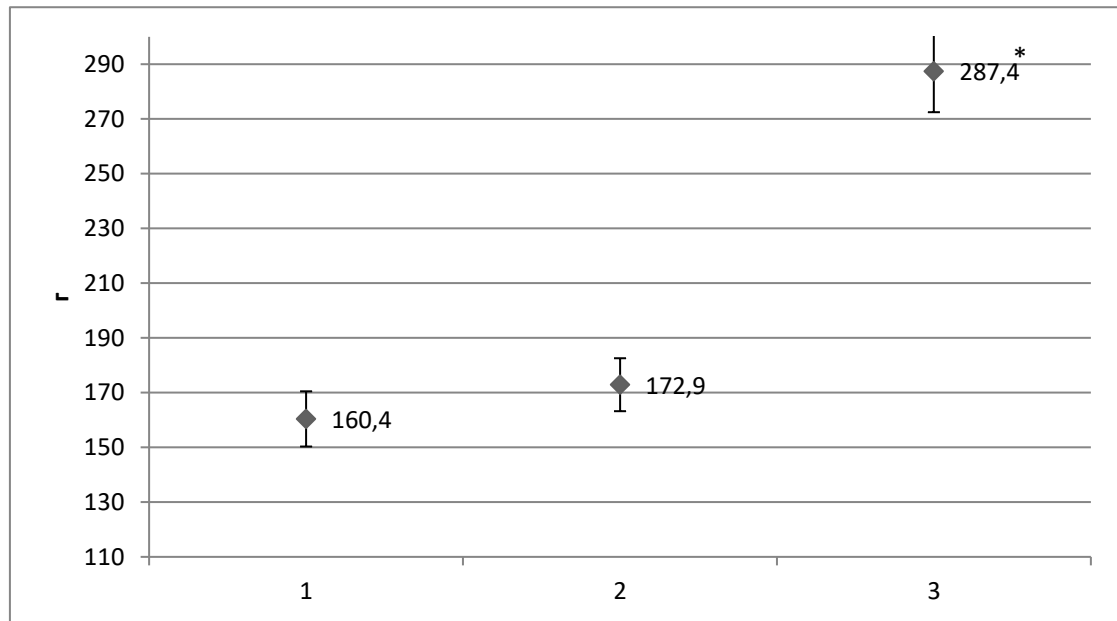


Рисунок 5.14 Значення і 95 % довірчий інтервал для фактичних значень ММЛШ у групах обстежуваних

Примітка: 1 – група контролю; 2 – GX I стадія; 3 – GX II стадія;

* - достовірність вдмінності групи хворих з GX II стадії від групи контролю та групи хворих з GX I стадії ($p < 0,05$ за критерієм Мана Уїтні).

Незважаючи на дуже схожі значення артеріального тиску у групах 2 і 3, група хворих з GX II стадії мала значно більші значення ММЛШ. Більше того, різниця між фактичними значеннями ММЛШ і належними ММЛШ в групі хворих з GX I стадії була незначною (172,9 (34,9) проти 162,4 (25,7) г; $p > 0,05$), тоді як у групі хворих з GX II стадії реальні значення ММЛШ були істотно вище, ніж належні значення ММЛШ (287,4 (53,9) проти 189,4 (37,8) г, $p < 0,001$ за парним тестом Вілкоксона). Це є вірогідним свідченням внутрішньої, можливо, – генетичної різниці між пацієнтами з і без ГЛШ. А отже, деякі додаткові маркери потребують вивчення для більш точного прогнозування відповідних значень ММЛШ у цих пацієнтів.

Тому надалі було визначено частоти поліморфізму гена альдостеронсинтази, базуючись на розподілі обстежуваних пацієнтів на групи в залежності від адекватності ММЛШ. Всіх обстежених нами пацієнтів було розділено на 2 підгрупи: 45 було віднесено до тих, що мали адекватну, а 105 –

до пацієнтів з неадекватною ММЛШ. Серед хворих із адекватною ММЛШ 8 чоловіків були носіями генотипу ТТ, генотип СС зустрічався вдвічі частіше (16 чоловіків) і майже половина пацієнтів цієї групи (21 чоловік) мали генотип ТС (рис. 5.15).

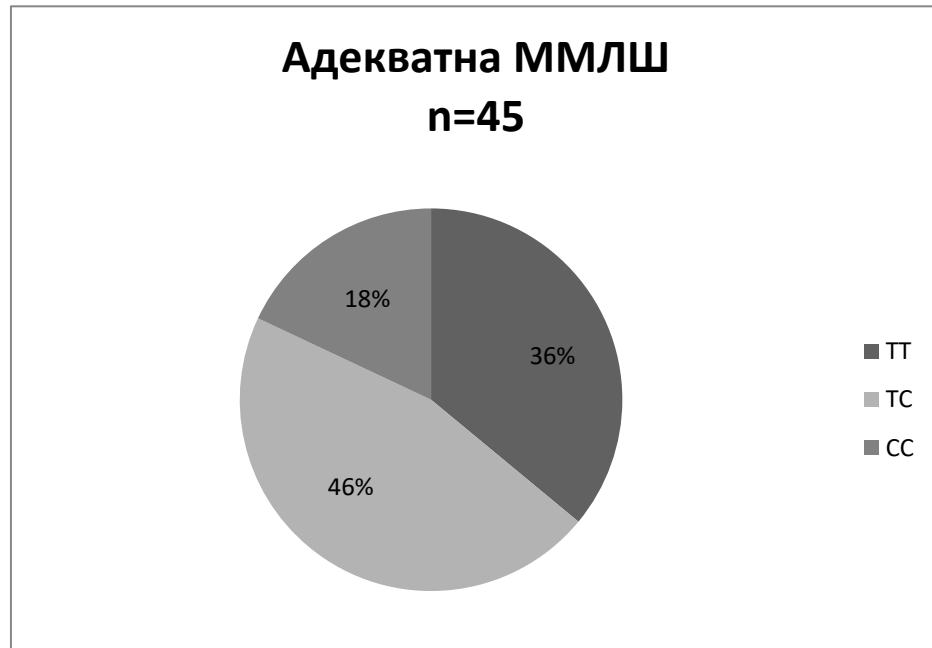


Рисунок 5.15 Частота (%) адекватної ММЛШ при різних варіантах генотипу СУР11В2

Переважає більшість обстежуваних нами пацієнтів мали неадекватну ММЛШ. Серед них 23 обстежуваних були носіями генотипу ТТ, а частота генотипів ТС і СС була однаковою і становила по 41 чоловіку відповідно (рисунок 5.16).



Рисунок 5.16 Частота (%) неадекватної ММЛШ при різних варіантах генотипу СYP11B2

Як показано на діаграмах, поширеність СС-поліморфізму гена СYP11B2 у чоловіків з неадекватною ММЛШ була майже вдвічі вищою, ніж серед тих, які мають адекватну гемодинамічному навантаженню ММЛШ. Ці відмінності були статистично значущими за критерієм χ^2 ($p = 0,015$).

Але залишалось невідомим, чи існують асоціації між неадекватною масою лівого шлуночка та/чи варіантами поліморфізму СYP11B2. З метою з'ясування цього питання був проведений ранговий кореляційний аналіз Спірмена між показниками коефіцієнта надлишковості (КН) маси ЛШ та частотами окремих видів поліморфізму. Для цього всі обстежені були ранжовані у відповідності до їхнього коефіцієнта надлишковості. Всіх ранжованих пацієнтів розділили на десятки, в результаті чого утворилось 15 груп пацієнтів. У кожній з 15 груп було визначено середнє значення коефіцієнта надлишковості та частоту кожного з поліморфізмів гена СYP11B2. В результаті отримали матрицю даних, що представлена у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

**Розподіл частот поліморфізму СУР11В2 серед обстежуваних,
ранжованих за коефіцієнтом надлишковості**

КН	ТТ	ТС	СС
0,74	1	8	1
0,88	4	6	0
0,95	5	4	1
1,01	2	8	0
1,05	4	3	3
1,1	2	6	2
1,14	4	4	2
1,18	2	6	2
1,22	4	3	3
1,26	3	5	2
1,35	4	6	0
1,44	3	4	3
1,54	1	6	3
1,75	1	5	4
2,08	2	3	5

Проведення аналізу виявило помірну пряму ($r=0,7$), достовірну ($p<0,05$) кореляцію між КН та частотою генотипу СС. При цьому з генотипами ТС та ТТ кореляції були недостовірні ($r=-0,30$ та $r=-0,36$; $p>0,05$). Отже, частота алелі С достовірно зростає по мірі зростання КН.

За допомогою описаної вище методики був проведений кореляційний аналіз між частотами поліморфізму та індексом ММЛШ. Однак, він показав відсутність достовірної кореляції для жодного з варіантів поліморфізму. Для генотипу СС $r=-0,04$, для ТС – $r=0,16$; ТТ – $r=-0,36$ ($p>0,05$ для всіх коефіцієнтів). Отримані результати дозволяють припустити, що присутність

алелі С в гені CYP11B2 асоціюється не стільки із самою масою міокарда, скільки з її надлишковістю (неадекватністю).

Згідно доповненого протоколу ЕхоКГ обстеження, було проведено оцінку ехорефлексивності міокарда. Аналіз параметрів ехорефлексивності виявив внутрішньогрупові відмінності у хворих з ГХ II стадії при носійстві різних поліморфізмів гена CYP11B2. Носії СС поліморфізму мали достовірно вищі значення mCSV і ширший діапазон спектру відбитого УЗ-сигналу (ВВ) (таблиця 5.6). Подібні тенденції були виявлені, також, в групі хворих з ГХ I стадії.

Таблиця 5.6

Параметри ехорефлексивності у групі чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2

Параметр ехорефлексивності	М (SD)	Поліморфізм CYP11B2			p
		СС	ТС	ТТ	
mCSV	74,5 (14,4)	102,0 (5,9)	72,1 (6,6)	62,4 (4,9)	СС-ТТ ≤0,05 СС-ТС >0,05 ТТ-ТС >0,05
ВВ	135,4 (28,9)	177,1 (6,87)	136,7 (19,7)	106,0 (18,0)	СС-ТТ ≤0,05 СС-ТС >0,05 ТТ-ТС >0,05
Sk	0,54 (0,22)	0,67 (0,22)	0,5 (0,22)	0,57 (0,2)	СС-ТТ >0,05 СС-ТС >0,05 ТТ-ТС >0,05
К	-0,19 (0,4)	-0,1 (0,5)	-0,23 (0,35)	-0,15 (0,37)	СС-ТТ >0,05 СС-ТС >0,05 ТТ-ТС >0,05

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні.

Порівняльний аналіз параметрів ехорефлексивності в групах обстежуваних представлений у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

**Середні значення параметрів ехорефлексивності у групах
обстежуваних М (SD)**

Параметр ехорефлексивності	Група контролю	ГХ I стадія	ГХ II стадія	p
mCSV	62,3 (28,7)	59,9 (9,5)	74,5 (14,4)	0,066
BB	105,3 (35,5)	109,0 (30,6)	135,4 (28,9)	0,001
Sk	0,5 (0,3)	0,6 (0,3)	0,54 (0,22)	0,4
K	-0,08 (0,54)	-0,12 (0,47)	-0,19 (0,4)	0,08

Примітка: BB – ширина діапазону спектру відбитого сигналу; mCSV – середнє значення інтенсивності спектру відбитого сигналу; p – достовірність відмінності за множинним критерієм Краскала-Уоліса.

Отримані дані показали, що у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю ГЛШ значення mCSV були вищі, ніж у нормотензивних чоловіків без серцево-судинної патології та у хворих на гіпертонічну хворобу без наявності ГЛШ, хоча статистична достовірність відмінностей була низькою (p = 0,066).

Діапазон ширини спектру відбитого ультразвукового сигналу (BB) у хворих з ГЛШ (група пацієнтів з ГХ II стадії) був значно вищим (p < 0,001), ніж в інших групах обстежуваних чоловіків (рис. 5.17 та рис. 5.18) і мав схожу тенденцію з характеристикою маси лівого шлуночка серед обстежуваних чоловіків. Цей факт певною мірою також підтверджує гіпотезу про внутрішні відмінності між пацієнтами з і без гіпертрофії лівого шлуночка.

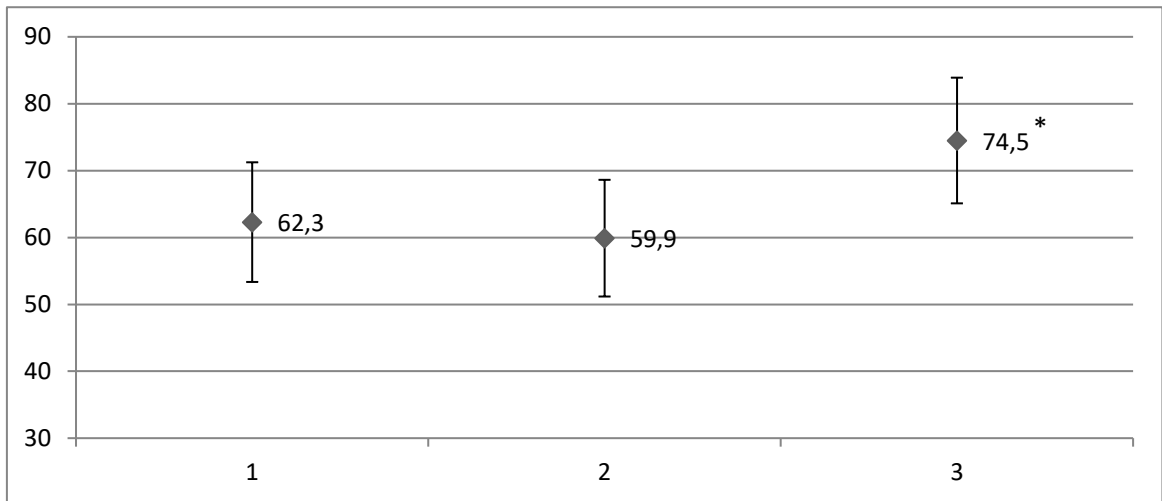


Рисунок 5.17 Значення і 95 % довірчий інтервал для середнього значення інтенсивності спектру відбитого сигналу (mCSV) у групах обстежуваних

Примітка: група 1 – контрольна група, група 2 – хворі з ГХ I стадії, група 3 - ГХ II стадії;

* – достовірність відмінності $p < 0,005$ за парним тестом Вілкоксона.

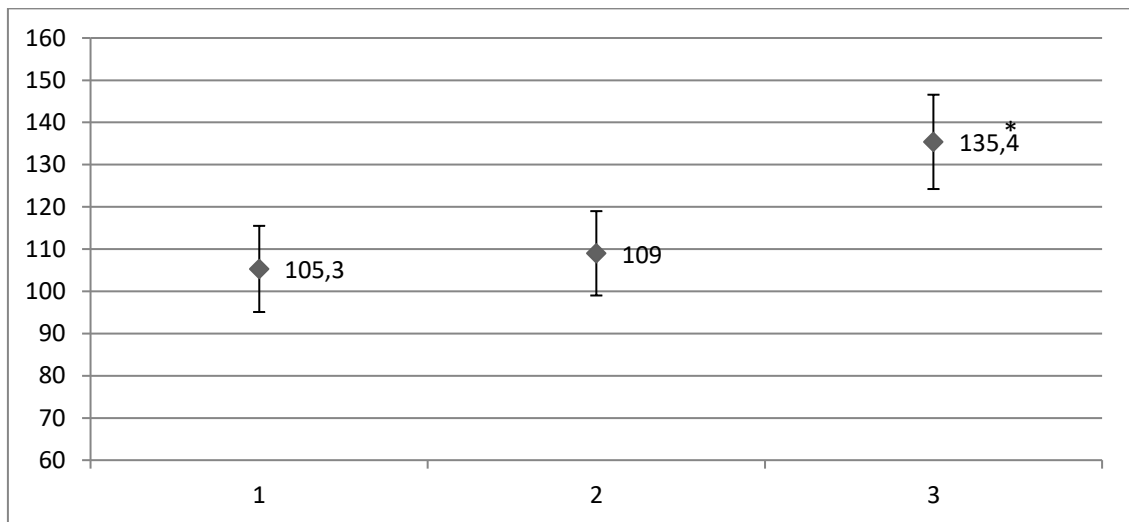


Рисунок 5.18 Значення і 95 % довірчий інтервал для ширини діапазону спектру відбитого сигналу (BB) у групах обстежуваних

Примітка: група 1 – контрольна група, група 2 – хворі з ГХ I стадії, група 3 - ГХ II стадії; * – достовірність відмінності $p < 0,001$ за парним тестом Вілкоксона.

Аналіз ехорефлексивності був також проведений в групах, створених на основі прогнозованих і фактичних значень маси міокарда лівого шлуночка. Як вже згадувалося раніше, ці групи склалися з 45 і 105 чоловіків відповідно. Отримані дані представлені на рисунках 5.19 і 5.20.

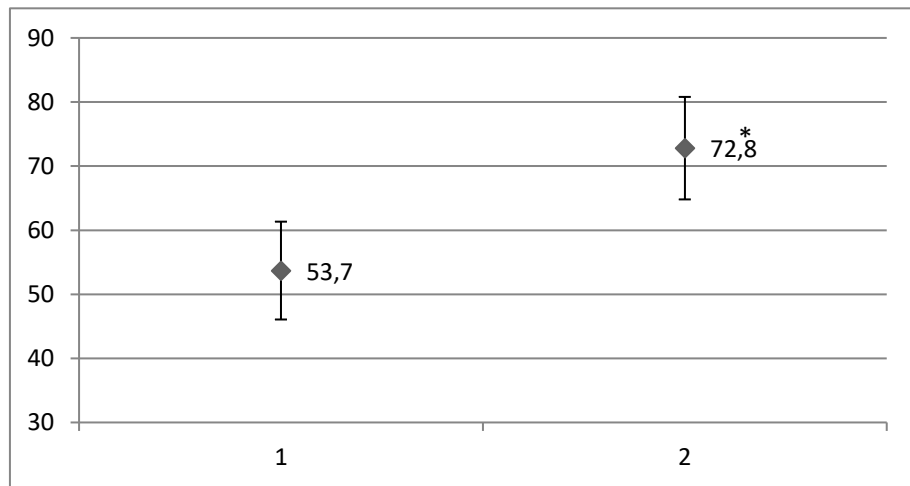


Рисунок 5.19 Значення і 95 % довірчий інтервал для ширини діапазону спектру відбитого сигналу (BB) у групі хворих з адекватною (група 1) і неадекватною (група 2) масою міокарда лівого шлуночка

Примітка: * - достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$

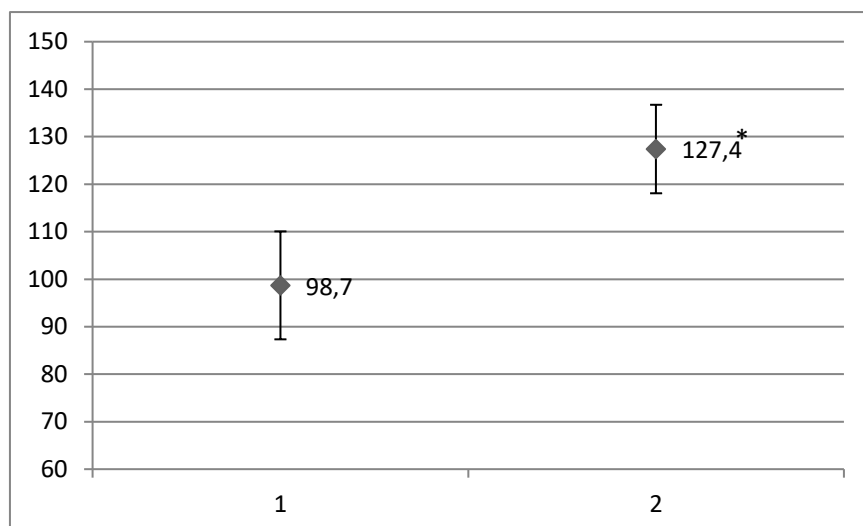


Рисунок 5.20 Значення і 95 % довірчий інтервал інтенсивності спектру відбитого сигналу (mCSV) у групі хворих з адекватною (група 1) і неадекватною (група 2) масою міокарда лівого шлуночка

Примітка: * - достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні $p < 0,05$.

В попередніх розділах зазначалося, що деякі параметри ехорефлексивності виявили асоціативні зв'язки із стандартними ехокардіографічними параметрами оцінки ДД. Зокрема, в контрольній групі і групі чоловіків із ГХ I стадії показник ширини спектру відбитого УЗ сигналу корелював із швидкістю руху мітрального кільця і відношенням E/E'. Враховуючи наявність більш глибоких діастолічних порушень у хворих з ГХ II стадії, подібний аналіз був проведений для даної категорії хворих (таблиці 5.8, 5.9, 5.10, 5.11).

Таблиця 5.8

Показники кореляції між параметрами ехорефлексивності та діастолічної функції у чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії

	E	A	E'	E/A	E/E'
BB	-0,54	0,72	0,67*	0,53	0,64*
mCSV	0,14	-0,26	0,33	-0,27	0,24
Sk	0,06	-0,31	-0,47	0,11	0,27
K	0,46	-0,38	0,17	-0,67	0,46

Примітка: * - достовірність коефіцієнта кореляції $p \leq 0,05$.

Таблиця 5.9

Показники кореляції між параметрами ехорефлексивності та діастолічної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії при носіїв генотипу CC гена CYP11B2

	E	A	E'	E/A	E/E'
BB	0,27	-0,19	0,58*	0,19	0,62*
mCSV	0,14	0,22	-0,36*	0,23	0,11
Sk	0,04	0,16	0,36	-0,16	0,24
K	-0,31	0,19	0,42	-0,38	0,26

Примітка: * - достовірність коефіцієнта кореляції $p \leq 0,05$.

Таблиця 5.10

Показники кореляції параметрами ехорефлексивності та діастолічної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв генотипу TC гена CYP11B2

	E	A	E'	E/A	E/E'
BB	0,12	-0,12	0,44*	0,15	0,51*
mCSV	0,17	0,24	-0,11	0,22	0,06
Sk	0,04	0,18	0,42	-0,11	0,24
K	-0,31	0,22	0,65	-0,38	0,15

Примітка: * - достовірність коефіцієнта кореляції $p \leq 0,05$.

Таблиця 5.11

Показники кореляції між параметрами ехорефлексивності та діастолічної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії, носіїв генотипу TT гена CYP11B2

	E	A	E'	E/A	E/E'
BB	0,15	-0,15	0,41*	0,12	0,48*
mCSV	0,14	0,19	-0,15	0,21	0,04
Sk	0,05	0,17	0,43	-0,13	0,18
K	-0,31	0,23	0,52	-0,41	0,21

Примітка: * - достовірність коефіцієнта кореляції $p \leq 0,05$.

Кореляційний аналіз показав, що у пацієнтів з ГЛШ параметр ширини спектру відбитого УЗ-сигналу має достовірний зв'язок середньої сили з ЕхоКГ параметрами E' та E/E' у представників всіх поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази, а параметр середньої інтенсивності спектру відбитого УЗ-сигналу мав достовірну слабку кореляцію з тими ж самими параметрами стандартного УЗ обстеження лише у представників CC поліморфізму. Таким чином, серед показників ехорефлексивності BB найкраще корелює зі станом діастолічної функції. Параметр mCSV виявився менш чутливим і

демонстрував зворотну кореляцію з параметрами діастолічної функції лише у хворих із СС генотипом, які мали найбільшу масу міокарда.

Аналіз змін параметрів ехорефлексивності залежно від стадії ГХ та генотипу СYP11B2 (двофакторний дисперсійний аналіз) показав, що пацієнти із СС генотипом мали достовірно вищі показники ВВ у хворих на ГХ I стадії та ГХ II стадії (рис. 5.21). В той самий час, достовірних відмінностей з показником mCSV знайдено не було (рис. 5.22).

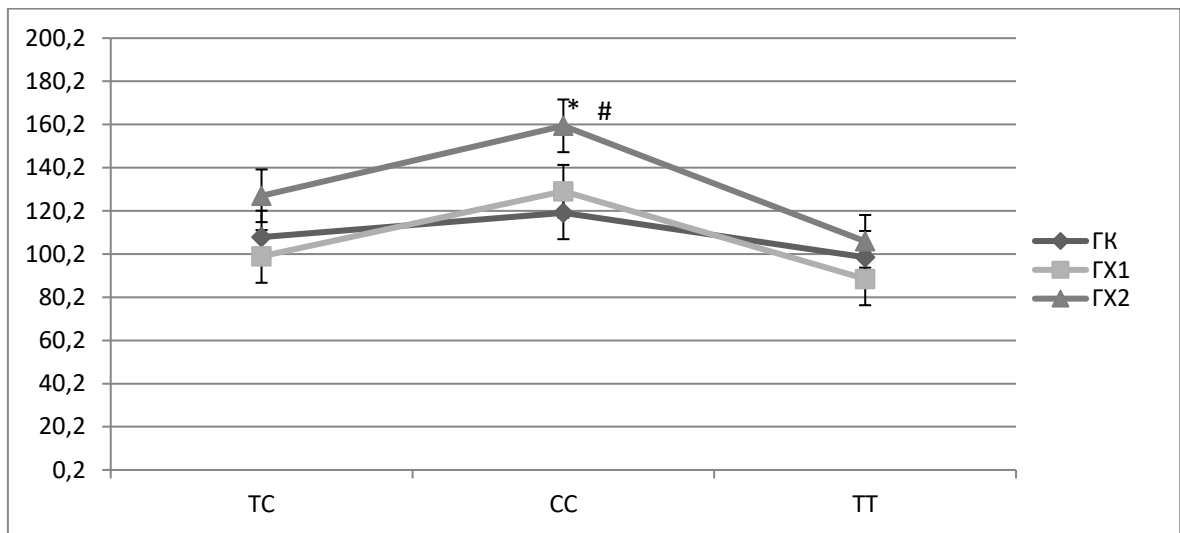


Рисунок 5.21 Значення та 95 % ДІ для ВВ у групах дослідження в залежності від приналежності до поліморфних варіантів гена СYP11B2

Примітка: * - достовірність відмінності носіїв генотипу СС гена СYP11B2 групи ГХ2 від решти груп ($p \leq 0,05$); # - достовірність відмінності носіїв генотипу СС гена СYP11B2 групи ГХ2 від носіїв генотипу ТТ даної групи ($p \leq 0,05$).

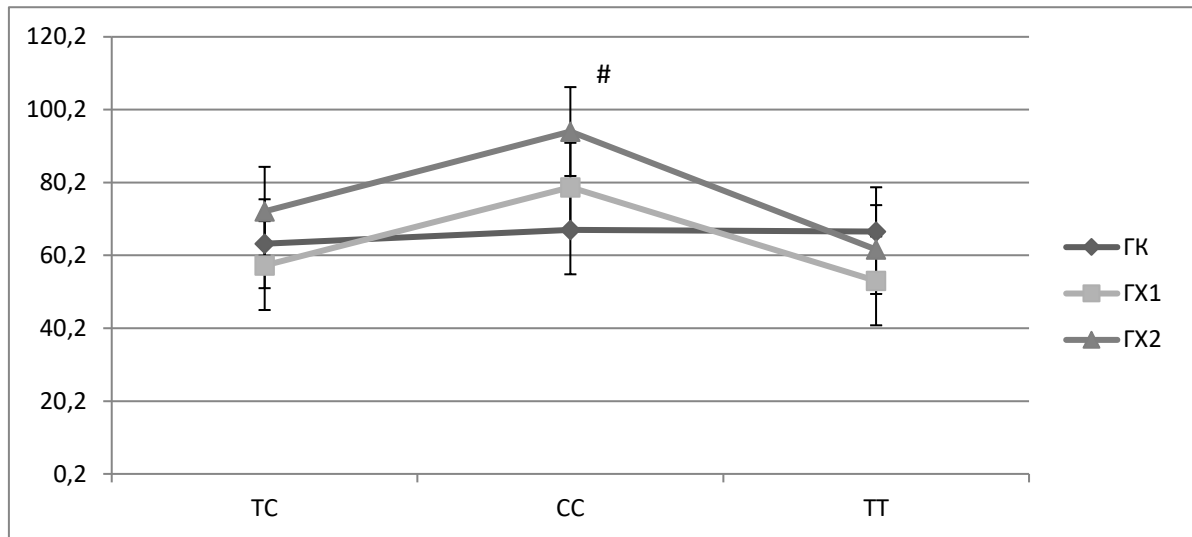


Рисунок 5.22 Значення та 95 % ДІ для mCSV у групах дослідження в залежності від приналежності до поліморфних варіантів гена CYP11B2

Примітка: # - достовірність відмінності носіїв генотипу СС гена CYP11B2 групи GX2 від носіїв генотипу ТТ даної групи ($p \leq 0,05$).

Враховуючи виявлену іншими авторами асоціацію між параметрами ТМК, що характеризують діастолічну функцію та рівнем МНП [96], був проведений кореляційний аналіз рівнів цього пептиду з параметрами ехокардіографії та доплерографії.

При проведенні кореляційного аналізу Спірмена було встановлено, що у пацієнтів з GX II стадії МНП достовірно позитивно корелював з КДР, КСР, ІЛП, ЗСЛШ, МШП, ММЛШ, іММЛШ, ВВ та mCSV, а достовірно негативно з E' та E/E' (таблиця 5.12)

Таблиця 5.12

Показники кореляції МНП у плазмі крові та показників структурно-функціонального стану міокарда у чоловіків із GX II стадії

Показник	r	p
КДР, мм	+0,44	$\leq 0,05$
КСР, мм	+0,56	$\leq 0,05$
ФВ, %	-0,22	$> 0,05$
ММЛШ, г	+0,32	$\leq 0,05$

Продовження табл. 5.12

iММЛШ, г/м ²	+0,35	≤0,05
МШП,мм	+0,45	≤0,05
тЗСЛШ,мм	+0,41	≤0,05
ВТС	-0,19	>0,05
Е, м/с	+0,006	>0,05
А, м/с	+0,002	>0,05
Е'	-0,48	≤0,05
Е/А	-0,29	>0,05
Е/Е'	-0,36	≤0,05
ІЛП, мл/м ²	+0,34	≤0,05
ВВ	+0,48	≤0,05
mCSV	+0,35	≤0,05

Примітка: r – кореляційний коефіцієнт Спірмена.

Таким чином, у пацієнтів з ГЛШ МНП виявив асоціацію не лише із об'ємними параметрами, як це було у контрольній групі та групі пацієнтів з ГХ I стадії, але і з параметрами товщини стінок та маси міокарда. З параметрами ехорефлексивності ВВ та mCSV також був виявлений достовірний позитивний зв'язок, що є додатковим свідченням того, що зростання ехорефлексивності також асоціюється з наявністю діастолічної дисфункції міокарда.

5.3. Показники ліпідного спектру у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії при носійстві поліморфних варіантів гена СУР11В2

При аналізі показників ліпідного спектру у чоловіків із ГХ II стадії не було виявлено відмінностей при носійстві різних поліморфних варіантів гена СУР11В2. Частка осіб із дисліпідемією в даній групі становила 57 % і була достовірно вищою, ніж в групі хворих з ГХ I стадії ($\chi^2=7,1$, $p=0,03$).

При порівнянні показників ліпідного спектру у обстежуваних групах загалом виявилось, що група хворих з ГХ II стадії мала достовірно вищі рівні

загального ХС, ніж представники контрольної групи та групи хворих з ГХ I стадії (5,89 (2,26) ммоль/л проти 4,83 (1,31) ммоль/л та 5,02 (1,39) ммоль/л відповідно), а також рівні ХС ЛПНЩ (3,74 (1,19) ммоль/л проти 1,87 (0,83) ммоль/л в контрольній групі та 2,78 (0,7) ммоль/л у групі чоловіків із ГХ I стадії). При порівнянні інших показників ліпідного спектру таких відмінностей не було виявлено. Незалежно від носійства певного поліморфізму гена альдостеронсинтази, рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ були вище у пацієнтів з ГХ та ГЛШ (рисунок 5.23 та 5.24)

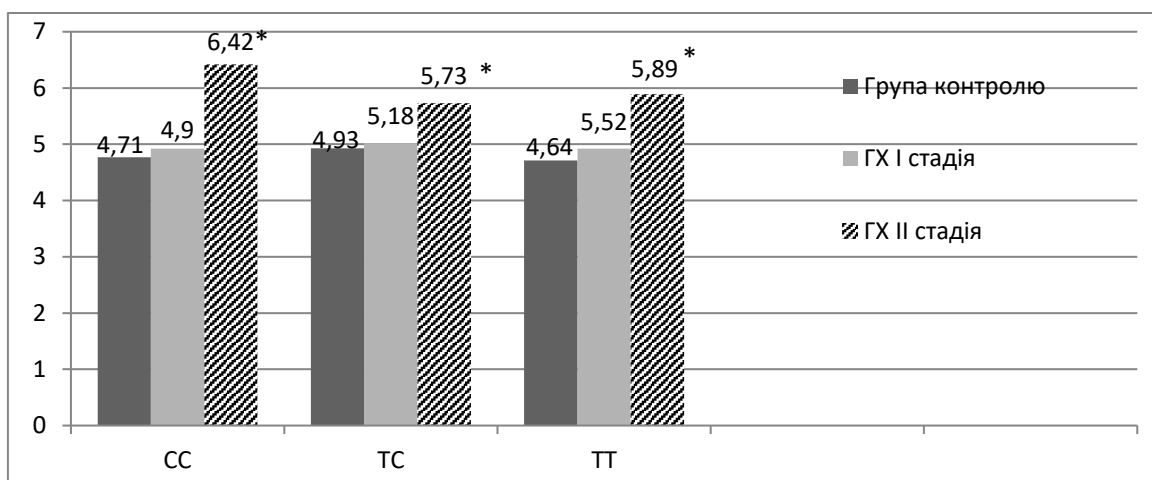


Рисунок 5.23 Носійство поліморфних варіантів гена CYP11B2 та показники рівнів загального ХС (ммоль/л) у обстежуваних групах

Примітка: * – $p \leq 0,05$ критерієм Мана-Уїтні.

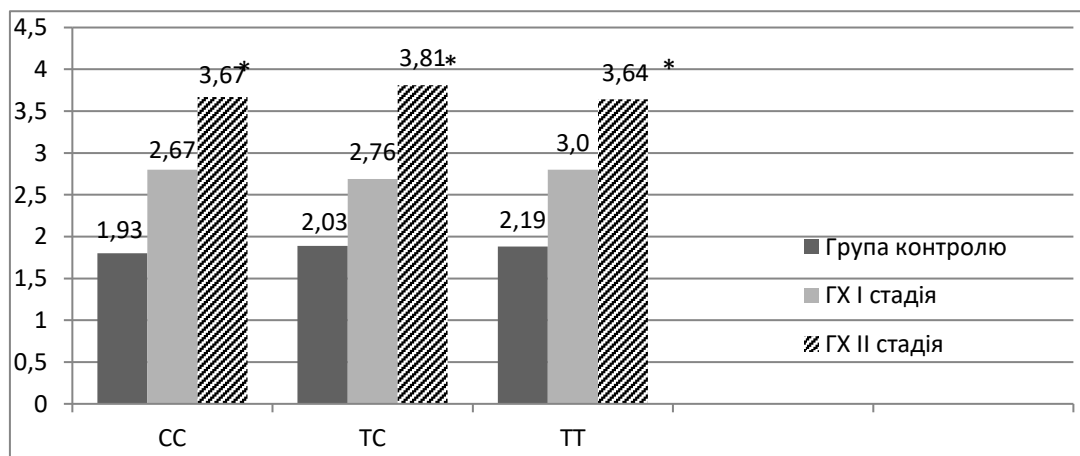


Рисунок 5.24 Носійство поліморфних варіантів гена CYP11B2 та показники рівнів загального ХС ЛПНЩ (ммоль/л) у обстежуваних групах

Примітка: * – $p \leq 0,05$ критерієм Мана-Уїтні.

5.4. Фенотипи гіпертонічної хвороби за даними кластерного аналізу

Серед можливих уражень органів-мішеней артеріальної гіпертензії найчастіше зустрічається так зване гіпертензивне серце. Його основним та найбільш відомим проявом є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Саме наявність ГЛШ у пацієнтів з ГХ була підставою для віднесення пацієнтів до групи ГХ II стадії у нашому дослідженні.

Кількісні критерії визначення ГЛШ при гіпертонічній хворобі добре відомі і використовуються вже тривалий час. Основним серед них є маса міокарда, визначена, як правило, за даними ЕхоКГ. Водночас, фіброзування міокарда, що є іншою загальновідомою складовою гіпертензивного серця, наразі не має запроваджених у клініку кількісних критерієв визначення. Тому розробка додаткових ультразвукових критеріїв, що дозволили б вдосконалити діагностику гіпертензивного серця, було одним з завдань даного дослідження.

Існує усталена (особливо серед практичних лікарів) думка, що ГЛШ є прямим наслідком АГ, хоча на даний час з'являється все більше доказів того, що між ними існує швидше асоціативний, ніж причинно-наслідковий зв'язок. Враховуючи вище наведені обставини є підстави вважати, що АГ та ГЛШ є лише двома з багатьох гіпотетичних елементів особливого фенотипу, нині відомого під терміном «гіпертонічна хвороба з переважним ураженням серця». Оскільки будь який фенотип контролюється певними генами, невеликі відмінності у будові деяких з них, відомі як одиничні поліморфізми, можуть мати відношення до формування того чи іншого фенотипу, зокрема, таких проявів як гіпертензивне серце. Поліморфізм гена альдостеронсинтази CYP11B2, враховуючи місце альдостерону у патогенезі як АГ, так і ГЛШ, можна вважати одним з кандидатів на роль контролюючого поліморфізму.

У попередніх підрозділах було показано, що пацієнтів з ГХ II стадії характеризує не лише більша маса лівого шлуночка, а й інші відмінності. Зокрема, в них була значимо більшою середня маса тіла та частка осіб з ожирінням, більшими були показники ехорефлективності, зокрема, mCSV та ВВ, розлади діастолічної функції були значно глибшими, що

супроводжувалось значно вищими рівнями МНП, а також частіше виявлялись дисліпідемії. Тому для більш повного врахування результатів обстеження було проведено кластерний аналіз. Для цього всі числові дані було перетворено у рангові. Зокрема, для ІМТ використовували коди від 1 до 5, де 1 – відповідає нормальній масі тіла, 2 – надлишкової масі тіла, а 3,4,5 – ожирінню I, II та III ст. відповідно. Для МЛШ використовували два коди: 1 – для адекватної МЛШ за формулою De Simone, та 2 – для неадекватної. Для параметрів ехорефлексивності ВВ: 1 – для значень ширини діапазону менше 130, 2 – 130-160, 3 – 160-190, 4 – більше 190 та для mCSV: 1 – для значень середньої інтенсивності відбитого УЗ-сигналу менше 40, 2 – 40-70, 3 – більше 70. Для характеристики діастолічної функції застосовували коди: 1 – для нормальної, 2-4 для дисфункції I-III ст. Для дисліпідемії використовували 2 коди, що позначали її відсутність, або наявність. Далі було проведено процедуру стандартизації значень зазначених параметрів, після чого провели кластеризацію методом k-means серед пацієнтів, хворих на ГХ I та II стадій (100 осіб). Кількість майбутніх кластерів при цьому дорівнювала 2. Тим самим було зроблено спробу рекласифікувати пацієнтів з урахуванням факторів, виділених під час аналізу розбіжностей у групах. В результаті було отримано 2 кластери, графічне представлення яких представлено на рис. 5.25.

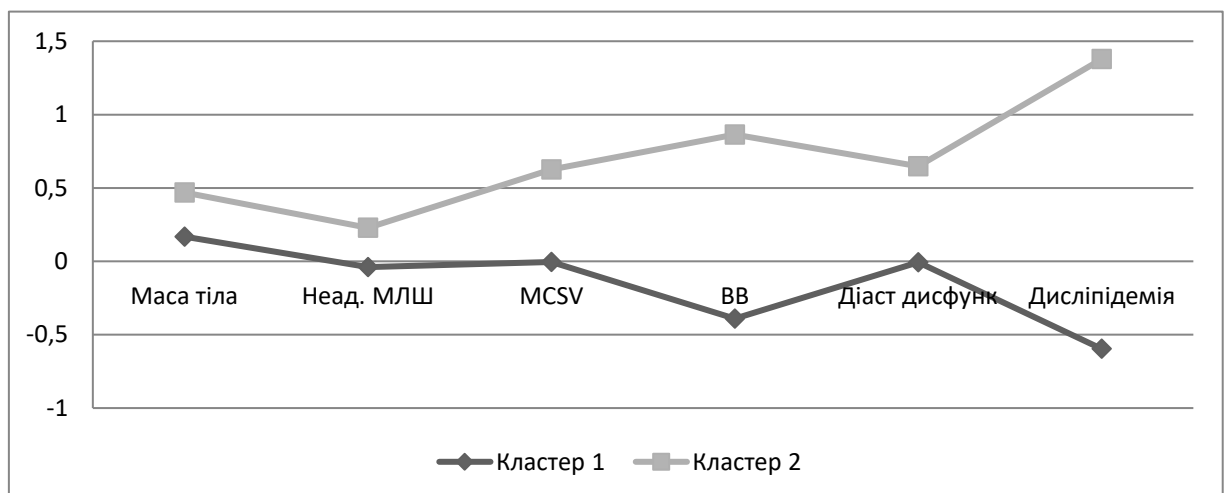


Рисунок 5.25 Значення параметрів виділених кластерів

До фенотипу 1 (кластер 1) увійшло 56 пацієнтів, до фенотипу 2 (кластер 2) – 44. Тобто, кількість пацієнтів у кластерах була подібною до раніше створених груп 2 та 3 (56 та 44 пацієнти відповідно). Проте за складом пацієнтів різниця була суттєвою. Зокрема, до кластеру 1 увійшли 38 хворих групи 2 та 18 – групи 3, а до кластеру 2 – 20 хворих групи 2 та 24 – групи 3. Перевірка якості кластеризації проводилася методом ANOVA. У разі наявності суттєвих відмінностей між кластерами якість кластеризації вважається прийнятною. Відмінності дисперсії усіх запропонованих параметрів показали високу достовірність за критерієм Фішера ($p < 0,01$), що вказує на доречність проведеної кластеризації.

Як показано на рисунку 5.25 до фенотипу 2 можна віднести пацієнтів з більшою масою тіла, неадекватною ММЛШ, більш виразними (за даними аналізу ехорефлексивності) проявами фіброзу, діастолічної дисфункції та дисліпідемії. Слід зазначити, що найбільша розбіжність між кластерами, згідно графічного зображення, спостерігалась за шириною діапазону відбитого сигналу та наявністю дисліпідемії.

Суттєві зміни у розподілі хворих на ГХ в результаті багатовимірної класифікації ставить питання про розподіл поліморфізму у створених нових групах-кластерах. Аналіз показав, що розподіл генотипів та алелей гена CYP11B2 відбувся наступним чином (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Розподіл частот генотипів та алелей гена CYP11B2 у кластерах

	СС	ТС	ТТ	χ^2	р	С	Т	χ^2	р
Кластер 1	9	30	17	11,7	0,003	24	32	6,4	0,01
Кластер 2	17	24	3			29	15		

Як видно, серед хворих із важчими симптомами захворювання варіант ТТ зустрічається рідше, так само, як і алель Т. Це було підтверджено результатами частотного аналізу за критерієм χ^2 (табл.5.13). Отже, присутність

алелі С та генотипу СС достовірно збільшує ймовірність несприятливого перебігу ГХ.

Отже, пацієнти з ГХ II стадії мали достовірно вищі значення ММЛШ, іММЛШ, товщини МШП, товщини ЗСЛШ, ВТС, співвідношення Е/Е', значення ІЛП і достовірно нижчі показники амплітуди руху мітрального кільця Е', ніж представники контрольної групи та групи хворих на ГХ I стадії. Частка осіб з діастолічною дисфункцією в групі хворих з ГХ II стадії була значно більшою, ніж в групі хворих з ГХ I стадії (55% проти 26% відповідно, $p < 0,05$). Носійство СС поліморфізму гена альдостеронсинтази у чоловіків із ГХ II стадії асоціювалося з більшими значеннями ММЛШ, іММЛШ, КДР, вищими значеннями ширини спектру відбитого УЗ сигналу (ВВ), вищими рівнями МНП та нижчими значеннями ВТС.

Рекласифікація всіх обстежуваних чоловіків із застосуванням методу кластерного аналізу дозволила виділити окремий фенотип ГХ, у яких алель С та генотип СС зустрічались достовірно частіше і асоціювалися з більшою масою тіла, неадекватністю гемодинамічному навантаженню ММЛШ, більш вираженим фіброзуванням, діастолічною дисфункцією та дисліпідемією.

Основні положення даного розділу відображені у публікаціях: [162], [77], [158], [163], [76], [166], [160], [164].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тривале вивчення змін, що відбуваються у серцево-судинній системі при гіпертонічній хворобі, призвело до усвідомлення їх значної варіабельності в окремих індивідумів з приблизно однаковим рівнем АТ. Така варіабельність ремоделювання може пояснюватись, розмаїттям відомих (а, можливо, й невідомих) факторів, які водночас є сигнальними, відповідальними за структурні зміни серцево-судинної системи. При цьому чутливість тих, або інших структур до цих стимулів визначається кількістю та якістю специфічних рецепторів. Ймовірно, що тривалість відповіді на стимул також має неабияке значення. Отже, штучний контроль, наприклад, за допомогою медикаментів, кожного зі згаданих факторів представляється мало ймовірним. Проте, зважаючи на те, що продукція сигнальних молекул та рецепторних структур, а також механізм їх взаємодії визначається на генетичному рівні, вирішення проблеми може полягати у площині генетики. Тому пошук генетичної основи змін структурно-функціонального стану серця у хворих з різною важкістю ГХ наразі представляється перспективним підходом. З огляду на вже відому роль певних пресорних факторів, зокрема, альдостерону, гени, що контролюють його продукцію, стоять на початку переліку так званих кандидатних генів.

Дане дослідження ставило за мету визначити роль поліморфізму гена альдостеронсинтази CYP11B2 для формування фенотипу гіпертонічної хвороби, зокрема, гіпертрофії міокарда, його фіброзування, порушень діастолічної функції, дисліпідемії, ожиріння. Це мало оптимізувати діагностику гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Поділля з урахуванням таких ознак, як чоловіча стать, приналежність до різних варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтази, надлишкова маса тіла та обтяжена щодо АГ спадковість.

Залучення хворих у дослідження відбувалося послідовно при відповідності критеріям включення / невключення та згоді взяти участь у

ньому. Критерії включення / невключення у дослідження розроблялися таким чином, щоб вплив інших факторів, окрім ГХ, був якомога меншим, оскільки важливим аспектом роботи була оцінка асоціацій поліморфізму гена CYP11B2 на фенотип власне ГХ. Всі хворі надали письмову згоду на участь у дослідженні, а його протокол був затверджений етичною комісією ВОСКДРЗН.

Як відомо, лише поглиблене інструментально-лабораторне обстеження дозволяє достовірно визначити наявність ураження органів-мішеней. Серед них у хворих на ГХ частіше за все виявляють гіпертрофію лівого шлуночка. Цьому посприяло широке застосування ЕхоКГ і наразі виявити ГЛШ технічно значно простіше, ніж, наприклад, ураження головного мозку чи нирок. Поряд з тим, варто зазначити, що ураження серця при гіпертонічній хворобі, яке зараз все частіше згадується як гіпертензивне серце (*hypertensive heart disease*), не вичерпується гіпертрофією лівого шлуночка. Воно включає, окрім того, порушення ангиогенезу та надмірне фіброзування міокарда. З останнім у значній мірі пов'язане зростання жорсткості міокарда та виникнення аритмій, що в підсумку значно збільшує ризик несприятливих подій [12]. Але нажаль, методу, за допомогою якого виявляти фіброзування міокарда було б так само легко, як гіпертрофію, наразі не існує. Пряме прижиттєве визначення вмісту колагену в міокарді людини можливе лише в дуже обмеженій кількості пацієнтів. Технологія ж визначення фракції колагену за допомогою МРТ, що використовувалась, наприклад, Rodrigues G.C.L. et al. [112] поки що занадто коштовна.

Певну перспективу відкриває той факт, що колаген за своєю ехощільністю відрізняється від міокарда і цю різницю можна виявити за допомогою стандартного ехокардографічного обладнання для приблизної оцінки вмісту фіброзної тканини в міокарді. Однією з таких методик є оцінка ехорефлексивності міокарда. Хоча аналіз ехорефлексивності виконується оффлайн та потребує значних затрат часу, для нього не потрібне додаткове

обладнання. До того ж, методика володіє прийнятною точністю. Згідно експериментальних даних, показники ехорефлексивності доволі сильно корелюють з показниками вмісту в міокарді колагену (так звана «об'ємна фракція інтерстиційного колагену») [54]. З урахуванням наведених аргументів, саме цей метод використовувався у даному дослідженні у якості доповнення до стандартного протоколу ЕхоКГ. Такий комплексний підхід дає можливість вивчати функціональні особливості, пов'язані не лише з геометрією, але й внутрішньою архітектонікою міокарда.

Для опису геометричних характеристик, окрім загальновідомих критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка та відносної товщини стінки, в даному дослідженні додатково було використано показник адекватності гіпертрофії (маси міокарда) рівню гемодинамічного навантаження, запропонований G. De Simone et al.(2002). Згідно із отриманими результатами, він має додаткове прогностичне значення щодо виникнення серцево-судинних подій у порівнянні із традиційними критеріями ГЛШ [27]. Отже, результати проведення ЕхоКГ включали, окрім загальновідомих параметрів, дані про ехорефлексивність та адекватність маси міокарда рівню гемодинамічного навантаження, що дозволило розширити інформативність стандартної ЕхоКГ.

Для визначення ролі поліморфізму гена альдостеронсинтази у формуванні специфічного фенотипу ГХ потрібно було встановити поширеність різних варіантів поліморфізму у популяції Поділля загалом та серед хворих на ГХ. Попередньо було проведено аналіз на відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга, що описує рівноважний стан генів в ідеальній популяції. Було встановлено відсутність відмінності між фактичним та теоретичним розподілом поліморфізмів згідно критерію χ^2 , що дозволило вважати сформовану вибірку репрезентативною.

Серед представників всіх трьох груп найпоширенішим варіантом поліморфізму виявився ТС. Подібні результати були отримані у дослідженні, проведеному у чеській популяції. При визначенні поліморфізму гена альдостеронсинтази у 369 осіб, серед яких 213 мали гіпертонічну хворобу, а

156 нормотензивних осіб складала групу контролю, виявилось, що серед гіпертоніків і в групі контролю переважав генотип ТС (57,3 % та 51,9 % відповідно), а носії алелі Т мали вищий ризик ГХ, в порівнянні з носіями алелі С ($\chi^2=5,89$; $p=0.05$) [55]. Схожий розподіл поліморфізмів СYP11B2 спостерігався у дослідженнях пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ішемічною хворобою серця (ІХС): генотип ТС зустрічався найчастіше і асоціювався з підвищеним рівнем альдостерону, ГЛШ, багатосудинним ураженням коронарних артерій, що відповідало даним попередніх досліджень серед європейців [180, 157].

Було помічено, що частка носіїв генотипу ТС зростала від 48 % до 57 %, а генотипу СС – зменшувалась від 24 % до 17 % зі зростанням номера групи. При цьому, хоча частоти алелей загалом у групах суттєво не відрізнялись, частота алелі С у хворих з обтяженою спадковістю була достовірно ($p<0,001$) за критерієм χ^2 більше за частоту алелі Т.

Подальший аналіз показав, що генотип СС більше, ніж інші асоціювався з обтяженим спадковим гіпертензивним анамнезом. Зокрема, серед хворих на ГХ I стадії носіїв генотипу СС із необтяженим гіпертензивним анамнезом було 11 %, з обтяженим – 29 %. У пацієнтів із ГХ II стадії частка носіїв генотипу СС з необтяженою спадковістю дорівнювала 8 %, а з обтяженою – 25 %. При цьому відмінності цих часток в обох групах були статистично достовірними за критерієм χ^2 ($p<0,05$). Слід відмітити, що деякі літературні джерела раніше повідомляли про асоціацію між гіпертензією та поліморфізмом СYP11B2. Наприклад, Лі Х. та співавт. встановили більшу поширеність алелі С серед гіпертензивних пацієнтів порівняно з тими, хто мав нормальний АТ [74]. Пізніше дослідники з Китаю провели метааналіз 9 контрольованих досліджень за участю 7472 осіб, який підтвердив більшу схильність до виникнення ГХ у носіїв алелі С та генотипу СС [18]. Отже, отримані висновки щодо асоціації генотипу СС з обтяженою спадковістю узгоджуються із відомими літературними джерелами.

Аналіз даних виявив, що у носіїв генотипу ТТ рівні МНП були достовірно нижчими, ніж у власників інших генотипів. Відомо, що накопичення жирової тканини супроводжується більш активною деградацією МНП через присутність на адипоцитах великої кількості рецепторів до нього, внаслідок чого у пацієнтів з ожирінням відмічають парадоксально низькі рівні МНП [68]. Отже, одним з можливих пояснень може бути те, що у носіїв генотипу ТТ відносно частіше зустрічалися особи з надлишковою масою тіла та ожирінням. Зокрема, в групі хворих на ГХ II стадії із нормальною масою тіла лише 5 % мали генотип ТТ, тоді як серед тих, хто мав надлишок маси тіла та ожиріння – 37 %. Подібна тенденція простежувалась і в групі пацієнтів з ГХ I стадії. В них генотип ТТ мали 21 % осіб із нормальною та 50 % із надлишковою масою тіла. Не вдалося виявити подібної тенденції серед нормотензивних осіб, що, можливо, пов'язано із малою поширеністю серед них надлишкової маси тіла (лише 18 %), а також з ймовірно більшою експресією гена CYP11B2 при гіпертонічній хворобі. На можливість більшої експресії гена CYP11B2 при гіпертонічній хворобі вказує те, що на противагу виявленню серед хворих на ГХ асоціаціям поліморфізму цього гена з певними параметрами, у групі контролю будь яких подібних відмінностей виявлено не було.

При дослідженні рівнів МНП було виявлено, що навіть у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (група 2) існують достовірні відмінності у порівнянні з групою контролю, що ймовірно вказує на більшу активність РААС у них. В попередніх дослідженнях, зокрема, проведених співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ім. М.І. Пирогова було вивчено межові рівні МНП, які дозволяють діагностувати діастолічну дисфункцію та виражену ГЛШ. На наявність ДД вказує рівень МНП вище 53 пг/мл для чоловіків та 57 пг/мл для жінок. Референтні значення, що вказують на наявність вираженої ГЛШ становлять 75 пг/мл та 71 пг/мл для чоловіків і жінок відповідно [155, 100, 83]. На підставі зазначених межових рівнів можна зробити висновок, що у всіх чоловіків, що входили до групи

обстежуваних з ГХ II стадії були наявні порушення діастолічної функції міокарда. Враховуючи, що лише у чоловіків із ГЛШ, представників СС поліморфізму СУР11В2 рівні МНП перевищували 75 пг/мл, можна зробити висновок, що ці пацієнти характеризувалися більш вираженими процесами ремоделювання ЛШ, ніж носії ТТ і ТС генотипів цієї ж групи. За даними інших дослідників МНП також проявив себе як маркер, чутливий у відношенні гіпертрофії міокарда. Зокрема, такі тенденції були виявлені у дослідженні, в якому взяли участь 2460 учасників Framingham Study. При проведенні багатофакторного аналізу було встановлено, що МНП асоціювався з наявністю вираженої ГЛШ ($p < 0,001$), яку визначали як масу міокарда ≥ 80 перцентилу середньостатистичних значень для чоловіків та жінок [140].

Поряд з тим, в даному дослідженні у групі хворих на ГХ I стадії та ГХ II стадії було виявлено кореляцію рівнів МНП з низкою параметрів. При чому, у хворих на ГХ II стадії МНП корелював не тільки із об'ємними параметрами (КДР, КСР, ІЛП), як в групі 2, але й із товщиною стінок та масою міокарда. Окрім того, було виявлено кореляцію із параметрами ехорефлексивності (ВВ та mCSV), що, ймовірно вказує на патофізіологічний зв'язок змін цих параметрів із активністю РААС. Подібні результати було отримано у дослідженні Goda A. та співавт., проведеному серед 115 пацієнтів з встановленим діагнозом гіпертонічної хвороби, які попередньо не отримували антигіпертензивної терапії. Плазмові рівні МНП корелювали із віком обстежуваних пацієнтів, іММЛШ, швидкістю мітрального кровотоку E та співвідношенням E/E' ($r = 0,46$, $p < 0,05$; $r = 0,21$, $p < 0,05$; $r = 0,29$, $p < 0,05$, $r = 0,27$, $p < 0,05$ відповідно [44]).

За результатами аналізу ЕхоКГ параметрів у носіїв різних варіантів генотипу гена СУР11В2 було відмічено, що у групі контролю відмінності були несуттєвими, тоді як серед хворих за певними параметрами вони були статистично значущими. Зокрема, було відмічено, що КДР та іММЛШ у хворих на ГХ носіїв генотипу СС був достовірно більшим. При цьому в них,

також, були достовірно вищими значення mCSV та BB, що вказувало на більш виразне фіброзування міокарда.

Аналіз типів ремоделювання міокарда у обстежуваних групах за Ganau показав, що в групі хворих на ГХ I стадії 71 % обстежуваних мали нормальну геометрію ЛШ, а у 29 % чоловіків було виявлено ознаки концентричного ремоделювання ЛШ. В групі чоловіків із ГХ II стадії 88 % мали концентричну ГЛШ, а частка ексцентричної гіпертрофії склала 12 %. Отримані результати узгоджуються з даними, отриманими іншими дослідниками. Зокрема, Mario Santos зазначає, що ехокардіографічне обстеження великих когорт пацієнтів з АГ виявило широку варіабельність типів геометрії ЛШ з перевагою серед типів ремоделювання концентричної ГЛШ [115]. Водночас, у дослідженні Фуштей та співавт. було виявлено наступний розподіл за типами ремоделювання ЛШ: нормальна модель 19,1 %, ексцентрична ГЛШ - 49,2 %, концентрична ГЛШ – 25,4 %, концентричне ремоделювання – 6,3 % [178].

Згідно з класичним уявленням про ремоделювання міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, підвищене навантаження тиском викликає концентричний тип ремоделювання міокарда, який є оптимальним для нормалізації напруження у міокарді. Згодом це ремоделювання трансформується у ексцентричне, з розширенням камер серця і подальшим виникненням серцевої недостатності [89]. З літературних джерел відомо, що ексцентричне ремоделювання характеризується найбільшим інтерстиціальним фіброзом та втратою систолічної функції [112]. Отримані нами результати також свідчать про це, оскільки в обстежених нами хворих на ГХ більший КДР (а, отже, менший ВТС) також асоціювався із більш вираженим фіброзом, на що вказували більші значення mCSV та BB. Проте важливим доповненням даної теорії є асоціація ексцентричного ремоделювання та фіброзування із третьою складовою – генотипом СС, що може вказувати на одну з ймовірних першопричин виникнення зазначеного фенотипу – поліморфізм СС гена CYP11B2 за умов його гіпертензивно-зумовленої гіперекспресії.

Цікаво, що кореляційний аналіз виявив у хворих груп 2 та 3 прямий зв'язок між ВВ та параметрами діастолічної функції - E' та E/E' . Отже, для гіпертензивних чоловіків із генотипом СС властивий певний фенотип, що характеризується більшою масою ЛШ, виразнішими проявами фіброзування та діастолічними порушеннями.

Аналіз даних ліпідогам не показав асоціації поліморфізму СУР11В2 з дисліпідемією, але було виявлено, що серед хворих на ГХ II ступеня поширеність дисліпідемій була значимо більша, ніж в інших групах, що безумовно збільшує їх серцево-судинний ризик. Так, за даними Kalyuzhnaya O.V. et al. присутність такої коморбідності збільшувала ризик смертності на 30 % [65]. Ця знахідка може вказувати на те, що дисліпідемію можна вважати ще одним елементом особливого фенотипу пацієнтів з ГХ II стадії поряд з надмірною масою тіла та ГЛШ.

Беручи до уваги, що зміни геометричних параметрів, параметрів ехорефлексивності та діастолічної функції міокарда могли певною мірою залежати, як від приналежності до певного генотипу СУР11В2, так і від приналежності до певної клінічної групи, було проведено двохфакторний аналіз отриманих даних. Він виявив, що роль генотипу зростала в залежності від стадії захворювання і тому, найбільш виразні зміни, асоційовані з генотипом СУР11В2, спостерігались у хворих на ГХ II стадії. Зокрема, кореляційним аналізом вдалося виявити у цій групі математичний зв'язок не тільки між рівнем МНП та об'ємами порожнин ЛШ та ЛП, як це було в інших групах, але й із товщиною міокарда стінок та ехорефлексивністю міокарда. Водночас ця група хворих демонструвала найбільші відмінності від решти груп незалежно від приналежності до певного генотипу. У підсумку, це дозволяє припустити, що більша експресія гена СУР11В2 є додатковою рисою цієї категорії пацієнтів разом з ГЛШ, більшим вмістом фіброзної тканини та більш поширеною дисліпідемією.

Наразі відомо, що між масою тіла та масою лівого шлуночка існує доволі тісна математична залежність, яка простежується навіть у дитячому віці.

Зокрема, в 34-41 % дітей з нещодавно встановленим діагнозом гіпертонічної хвороби виявляють ГЛШ, а стандартизовані за z-коефіцієнтом показники ІМТ мають сильний та незалежний зв'язок з ГЛШ [107]. Більш сучасні дослідження підтверджують таку думку [10]. Найчастіше згадується про асоціацію ГЛШ з ожирінням. Зокрема, у дослідженні Tiziana Di Chiara, et al. зазначається, що суб'єкти з ожирінням формують особливий фенотип, що характеризується ГЛШ, підвищеним ризиком супутніх кардіометаболічних розладів і раннім виникненням систолічної дисфункції [19]. Таким чином, наявні всі підстави, щоб вважати ІМТ одним з можливих прогностичних чинників існування ГЛШ у пацієнтів з ГХ.

Farcas A.D. et al. визначили, що пацієнти з ГЛШ мали вищі рівні sST2 та нижчий рівень альбуміну [40]. Використовуючи множинну регресію Peer M. et al. виявили у гіпертензивних пацієнтів асоціації ГЛШ із рівнем сироваткового альдостерону, ендотеліну, а у жінок, до того ж, – із рівнями гомоцистеїну та С-РП [102]. Отже, виявлений у дослідженні розширений фенотип гіпертонічної хвороби із ГЛШ знаходить обґрунтування у науковій літературі.

Цікавими виявилися результати аналізу носійства поліморфних варіантів гена CYP11B2 у осіб з адекватною та неадекватною гемодинамічному навантаженню ММЛШ. Було встановлено, що фактична ММЛШ у пацієнтів групи 3 суттєво перевищувала розрахункову, що вкотре підкреслює відмінності цієї групи не тільки від нормотензивних пацієнтів, але й від тих, що мають безсимптомну АГ з приблизно однаковим рівнем АТ. Іншою знахідкою стало те, що серед пацієнтів з неадекватною ММЛШ генотип СС зустрічався майже вдвічі частіше за пацієнтів з адекватною ММЛШ, що вказує на несприятливість цього поліморфізму для хворих на ГХ. На користь цього свідчили результати оригінального аналізу, в ході якого всіх пацієнтів було поділено на однакові за чисельністю групи по 10 осіб в кожній, після чого ці групи були ранжовані в залежності від середнього в групі коефіцієнта надлишковості маси міокарда. Кореляційний аналіз виявив достовірну ($p < 0,05$) помірну ($r = 0,7$) кореляцію між частотою генотипу СС та коефіцієнтом

надлишковості маси лівого шлуночка, тоді як частоти інших генотипів такої кореляції не мали.

Як зазначалося вище, в процесі дослідження було встановлено, що пацієнти групи 3 (хворі на ГХ із ГЛШ) відрізнялись від пацієнтів із неускладненою ГХ не лише більшою масою ЛШ, але й багатьма іншими параметрами, що дозволяє припустити, існування особливого фенотипу гіпертонічної хвороби, який, серед інших відмінностей, має в своїй основі особливості генотипу, зокрема поліморфізму гена CYP11B2. Для перевірки цієї гіпотези був проведений кластерний аналіз об'єднаних даних хворих на ГХ груп 2 та 3 за параметрами маси тіла, неадекватності маси лівого шлуночка, параметрів ехорефлексивності, наявності діастолічної дисфункції та дисліпідемії. Результатом такої кластеризації стало створення нових груп (кластерів), які за складом пацієнтів суттєво відрізнялись від вихідних груп 2 та 3. При цьому у новостворених кластерах найбільші відмінності між групами спостерігались за наявністю дисліпідемії та шириною відбитого спектру ультразвукового сигналу (ВВ). Це підкреслює роль, а, отже, і необхідність діагностики фіброзування міокарда та дисліпідемії у хворих на гіпертонічну хворобу.

Було, також, отримано непряме підтвердження негативної ролі генотипу СС для пацієнтів із ГХ. На це вказував той факт, що у кластері із більш виразними проявами захворювання алель Т та генотип ТТ зустрічались достовірно рідше. Отже, відмічалось певне зростання частки алелі С. Загалом, результати кластерного аналізу підтвердили раніше зроблені припущення про причетність поліморфізму гена CYP11B2 до варіабельності фенотипу гіпертонічної хвороби, зокрема, про несприятливість генотипу СС з огляду на виявлені численні порушення як структурного, так і функціонального характеру. Також було підтверджено, що фенотипи ГХ не вичерпуються загальновідомими ураженнями органів-мішеней, а можуть, до того ж, включати клінічні, інструментальні та біохімічні маркери, які, ймовірно, мають власне прогностичне значення для перебігу ГХ. Не виключено, що

присутність таких маркерів може відігравати певну роль при плануванні лікувальних заходів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми сучасної кардіології – покращення прогнозування та ранньої діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України шляхом вивчення поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) та відповідного рівня МНП, особливостей фенотипів ГХ з урахуванням даних антропометрії і УЗ дослідження серця.

1. Встановлено, що частоти поліморфних варіантів гена CYP11B2 у чоловіків мешканців Подільського регіону України, хворих на гіпертонічну хворобу не відрізняються від таких у осіб без ознак серцево-судинної патології (53 % проти 48 % відповідно, $p > 0,05$). Реєстрація ТС варіанту генотипу гена альдостеронсинтази є найвищою. Водночас, у пацієнтів з обтяженою щодо ГХ спадковістю алель С та генотип СС зустрічаються частіше (за критерієм χ^2 $p < 0,001$).
2. Значення плазмової концентрації МНП у хворих на ГХ II стадії є вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих на ГХ I стадії (65,92 (8,77) пг/мл, проти 41,5 (4,96) пг/мл) та контрольної групи (24,75 (3,66) пг/мл). Носійство варіанту СС гена CYP11B2 асоційовано з вищою концентрацією МНП в плазмі крові, а варіанту генотипу ТТ – з найнижчим його рівнем незалежно від наявності та стадії гіпертонічної хвороби. Плазмовий рівень МНП у хворих на ГХ II стадії корелює з розмірами порожнин ЛШ та ЛП, товщиною стінок міокарда ЛШ, а також з показниками ехорефлексивності, що можуть свідчать про фіброз міокарда: ВВ ($r = +0,48$, $p < 0,05$) та mCSV ($r = +0,35$, $p < 0,05$).
3. Досліджено, що у чоловіків 45-60 років в 70% випадків фактична ММЛШ перевищувала прогнозовані значення, в найбільшій мірі у хворих на ГХ II стадії, у яких фактична ММЛШ (287,4 (53,9) г) більше прогнозованих значень (189 (37,8) г), ($p < 0,001$ за парним тестом

Віллоксона. При цьому спостерігається достовірна ($p < 0,05$) пряма ($r = 0,7$) кореляція коефіцієнта надлишковості маси міокарда ЛШ носійством генотипа CC гена CYP11B2. Наявність цього варіанту генотипу, крім того, асоціюється з більшими значеннями КДР, іММЛШ, параметрами ехорефлексивності ВВ та mCSV, а також неадекватністю ММЛШ гемодинамічному навантаженню.

4. Дисліпідемічні зміни в ліпідному спектрі крові не залежать від носійства варіанту генотипу гена CYP11B2 та частіше зустрічаються у хворих на ГХ II ст. ніж у пацієнтів з ГХ I стадії ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,03$).
5. Методом кластерного аналізу виділено окремий фенотип ГХ, основними рисами якого є: достовірно більш часта реєстрація алелі С, та/або генотипу CC гена альдостеронсинтази, більша маса тіла, величина ММЛШ, неадекватна гемодинамічному навантаженню, ознаки більш вираженого фіброзування, діастолічної дисфункції міокарда та дисліпідемії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується для покращення діагностики гіпертензивного ремоделювання міокарда у чоловіків 45-60 років визначати поліморфізм гена альдостеронсинтази CYP11B2, оскільки носійство СС генотипу цього гена асоціюється із більш тяжким враженням міокарда, а саме: надмірною та неадекватною масою міокарда ЛШ, більшим ступенем його фіброзування.
2. При проведенні обстежень з використанням в якості біомаркера МНП у чоловіків, хворих на ГХ слід враховувати, що у гомозигот СС гена CYP11B2 концентрація даного пептиду в плазмі найвища, а у носіїв ТТ – найнижча. Попередньому визначенню носійства СС генотипу може допомогти фенотипування хворого такими ознаками: надмірна маса тіла, неадекватна гемодинамічному навантаженню ММЛШ, наявність діастолічної дисфункції, ознак фіброзу міокарда та дисліпідемії.
3. Для оцінки фіброзного компоненту у пацієнтів з ГЛШ рекомендовано доповнити стандартний протокол ЕхоКГ обстеження визначенням параметрів ехорефлексивності. Найбільш інформативними є показники ширини спектру відбитого УЗ сигналу (ВВ) та середня інтенсивність відбитого УЗ сигналу (mCSV).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abbas WA, Kasem Ahmed SM, Abdel Aal AM, Mahmoud AA, Abdelmalek MO, Mekky MA et al. Galactin-3 and brain natriuretic peptide versus conventional echocardiography in the early detection of cirrhotic cardiomyopathy. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2016 Jul;27(4):367–74.
2. Adam O, Zimmer C, Hanke N, Hartmann RW, Klemmer B, Böhm M et al. Inhibition of aldosterone synthase (CYP11B2) by torasemide prevents atrial fibrosis and atrial fibrillation in mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;85:140–150.
3. Amorim S, Campelo M, Moura B, Martins E, Rodrigues J, Barroso I, et al. The role of biomarkers in dilated cardiomyopathy: Assessment of clinical severity and reverse remodeling. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(10):709-716. doi: 10.1016/j.repc.2017.02.015.
4. Arnaiz-Villena A, Cruz-Robles D, Vargas-Alarcon G, Lopez-Pacheco F. Novel description of aldosterone synthase CYP11B2 -344 T>C gene polymorphism related to hypertension in Mexican Amerindians: Teenek, Mixtec and Mayans. *International Journal of Modern Anthropology*. 2016;1(9):52-64. <http://dx.doi.org/10.4314/ijma.v1i9.3>
5. Bacha F, Gidding SS. Cardiac Abnormalities in Youth With Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(7):62. doi: 10.1007/s11892-016-0750-6.
6. Baird T, Palmer B, Frampton C, Yandle T, Skelton L, Richards A, Cameron V. Association of the aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with risk factors and survival in a post-myocardial infarction cohort. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(3):256 – 258.
7. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer D, et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4634. doi: 10.3390/ijms20184634.

8. Borges VTM, Zanati SG, Peraçoli MTS, Poiati JR, Romão-Veiga M, Peraçoli JC, et al. Maternal Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction and Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early- And Late-Onset Pre-Eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):519-523. doi: 10.1002/uog.17495.
9. Borghi C, Urso R, Cicero AF. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(2):115-120. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.013.
10. Brady TM. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep.* 2016 Jan; 18(1):3.
11. Briet M, Barhoumi T, Mian MOR, Coelho SC, Ouerd S, Rautureau Y et al. Aldosterone-Induced Vascular Remodeling and Endothelial Dysfunction Require Functional Angiotensin Type 1a Receptors. *Hypertension.* 2016;67(5):897–905.
12. Brooks JE, Soliman EZ, Upadhyya B. Is Left Ventricular Hypertrophy a Valid Therapeutic Target? *Current Hypertension Reports.* 2019; 1(6):47. doi: 10.1007/s11906-019-0952-9.
13. Caprnda M, Zulli A, Shiwani HA, Kubatka P, Filipova S, Valentova V, et al. The Therapeutic Effect of B-type Natriuretic Peptides in Acute Decompensated Heart Failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(7):1120-1133. doi: 10.1111/1440-1681.13290.
14. Carluccio E, Biagioli P, Zuchi C, Bardelli G, Murrone A, Lauciello R, et al. Fibrosis assessment by integrated backscatter and its relationship with longitudinal deformation and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2016;32(7):1071–1080. doi:10.1007/s10554-016-0881-5

15. Catena C, Colussi G, Martinis F, Novello M, Sechi LA. Microalbuminuria and plasma aldosterone levels in nondiabetic treatment-naïve patients with hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(12):2510-2516.
16. Celestino-Soper PBS, Gao H, Lynnes TC, Lin H, Liu Y, Spoonamore KG, et al. Validation and Utilization of a Clinical Next-Generation Sequencing Panel for Selected Cardiovascular Disorders. *Front Cardiovasc*. 2017;4:11. doi: 10.3389/fcvm.2017.00011.
17. Chandra S, Saluja D, Narang R, Bhatia J, Srivastava K. Atrial natriuretic peptide and aldosterone synthase gene in essential hypertension: a case-control study. *Gene*. 2015;567(1):92-7. doi: 10.1016/j.gene.2015.04.062.
18. Cheng X, Xu G. Association between Aldosterone Synthase CYP11B2 Polymorphism and Essential Hypertension in Chinese: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2009;32:128–140.
19. Chiara TD, Tuttolomondo A, Parrinello G, Colomba D, Pinto A, Scaglione R, et al. Obesity Related Changes in Cardiac Structure and Function: Role of Blood Pressure and Metabolic Abnormalities. *Acta Cardiol*. 2019;1–8. doi: 10.1080/00015385.2019.1598638.
20. ChuanNan Z, HongLiang C, Hong Z, Kai H, Ying Z, YingYi Z. M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and cardiovascular disease: An updated meta-analysis of 39 case–control comparisons. *Anatol J Cardiol*. 2019; 21(4):222–232. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.75282
21. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, et al. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(6):657-64.
22. Cowling RT, Kupsky D, Kahn AM, Daniels LB, Greenberg BH. Mechanisms of cardiac collagen deposition in experimental models and human disease. *Transl Res*. 2019;209:138–155.

23. Cui Z, Xu J, Jiang W. NR3C2 gene polymorphism is associated with risk of gestational hypertension in Han Chinese women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18215. doi: 10.1097/MD.00000000000018215.
24. Dai W, Dong Q, Chen M, Zhao L, Chen A, Li Z et al. Changes in cardiac structure and function in a modified rat model of myocardial hypertrophy. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(3):134–142.
25. Dalla Corte Frantz E, Prodel E, Dutra Braz I, Gomes Giori I, Lonzetti Bargut TC, Carlo Magliano D, et al. Modulation of the renin–angiotensin system in white adipose tissue and skeletal muscle: focus on exercise. *Clinical Science*. 2018; 132 (14) 1487-1507; DOI: 10.1042/CS20180276
26. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences*. 1981;5;28(1):89–94.
27. De Simone G, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP, on behalf of the MAVI Investigators. Prognosis of Inappropriate Left Ventricular Mass in Hypertension. *Hypertension*. 2002;40(4):470-476.
28. De Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens*. 2015;33:745–54.
29. De Simone G, Palmieri V. Echocardiographic evaluation of ventricular hypertrophy. *Recenti Prog Med*. 2002;93(1):58-62.
30. De Simone G., Mancusi C, Esposito R, De Luca N, Galderisi, M. Echocardiography in Arterial Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25(2):159–166. doi:10.1007/s40292-018-0259-y
31. Deepak NP, Digisha DP, Jairam R, Dharmveer Y. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism With Essential Hypertension. 2018;33(1):53-60. doi: 10.1007/s12291-017-0644-7.

32. Dietl A, Stark K, Zimmermann ME, Meisinger C, Schunkert H, Birner C et al. NT-proBNP Predicts Cardiovascular Death in the General Population Independent of Left Ventricular Mass and Function: Insights from a Large Population-Based Study with Long-Term Follow-Up. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164060.
33. Díez J. Chronic Heart Failure as a State of Reduced Effectiveness of the Natriuretic Peptide System: Implications for Therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):167-176. doi: 10.1002/ejhf.656.
34. Díez J. Diagnosis and Treatment of Myocardial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease. *Circulation Journal*. 2008;72(SupplementA):8–12. doi:10.1253/circj.cj-07-1067
35. Dinh Cat AN, Friederich-Persson M, White A, Touyz RM. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(1):7-21. doi: 10.1530/JME-16-0025.
36. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Triglycerides and the Risk of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(7):31. doi: 10.1007/s11883-017-0667-9.
37. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Esler M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people. Should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *Journal of Hypertension*. 2019;37(6):1148-1153. doi: 10.1097/HJH.0000000000002021
38. ESH/ESC (2013) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol.34. – P.2159-2219.
39. Fajar JK, Susanti M, Pikir BS, Berlinda Saka BN, Sidarta EP, Tamara F, et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2019; 20:14.
40. Farcaş AD, Anton FP, Goidescu CM, Gavrilă IL, Vida-Simiti LA, Stoia MA et al. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients. *Disease Markers*. 2017;2017:2714095. doi: 10.1155/2017/2714095.

41. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *Journal of Biological Engineering*. 2018;12:2.
42. Fujisaka T, Fujita S, Maeda D, Shibata K, Takahashi H, Morita H et al. Association between suPAR and cardiac diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction. *Heart and Vessels*. 2017;32(11):1327–1336. doi:10.1007/s00380-017-1002-7
43. Ghafar MTA. Association of Aldosterone Synthase CYP11B2 (-344C/T) Gene Polymorphism With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy in the Egyptian Population. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(8):779-786. doi: 10.1080/10641963.2018.1557679
44. Goda A, Nakao S, Tsujino T, Yuba M, Otsuka M, Matsumoto M et al. Determinants of plasma brain natriuretic peptide levels in untreated hypertensive patients. *J Echocardiogr*. 2011;9(3):103–108. doi: 10.1007/s12574-011-0086-9.
45. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, Gomez-Sanchez CE. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology*. 2004;145(11):4796–4802.
46. González A, Ravassa S, López B, Moreno MU, Beaumont J, San José G et al. Myocardial Remodeling in Hypertension. *Hypertension*. 2018;72(3):549-558. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11125.
47. Gorini S, Kim SK, Infante M, Mammi C, La Vignera S, Fabbri A, et al. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:584. doi:10.3389/fendo.2019.00584
48. Guagliardo NA, Yao J, Stipes EJ, Cechova S, Le TH, Bayliss DA, et al. BarretAdrenal Tissue-Specific Deletion of TASK Channels Causes Aldosterone-Driven Angiotensin II–Independent Hypertension. *Hypertension*. 2019;73:407–414.
49. Hamada M, Shigematsu Y, Takezaki M, Ikeda S, Ogimoto A. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration. *Int J Cardiol*. 2017;228:599-604. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.197.

50. Hamrah MS, Hamrah HH, Ishii H, Suzuki S, Hamrah MH, Hamrah AE. Left ventricular hypertrophy and proteinuria in patients with essential hypertension in Andkhoy, Afghanistan. *Nagoya J Med Sci.* 2018;80(2):249–255.
51. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal Activation in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-38. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
52. Hernández-Socorro C, Rodríguez-Esparragón F, Celli J, López-Fernández J. Sonographic evaluation of atherosclerosis burden in carotid arteries of ischemic stroke patients and its relation to paraoxonase 1 and 2, MTHFR and AT1R genetic variants. *Journal of the Neurological Sciences.* 2017;378:146–151.
53. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, Andersson U, Reboldi G, Di Pasquale G, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE - LY Trial. *Am Heart Assoc.* 2019;8(2):e010107. doi: 10.1161/JAHA.118.010107.
54. Hiremath P, Bauer M, Cheng HW, Unno K, Liao R, Cheng S. Ultrasonic assessment of myocardial microstructure. *J Vis Exp.* 2014;(83):e50850. doi: 10.3791/50850.
55. Hlubocká Z, Jáchymová M, Heller S, Umnerová V, Danzig V, Lánská V et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiological Research.* 2009;58(6):785— 92.
56. Huang BT, Peng Y, Liu W, Zhang C, Huang FY, Wang PJ, et al. Inappropriate left ventricular mass and poor outcomes in patients with angina pectoris and normal ejection fraction. *Coron Artery Dis.* 2015;26(2):163-9. doi: 10.1097/MCA.0000000000000190.
57. Hung CS, Chou CH, Liao CW, Lin YT, Wu XM, Chang YY. Aldosterone Induces Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 Expression and Further Contributes to Collagen Accumulation: From Clinical to Bench Studies. *Hypertension.* 2016;67(6):1309-20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06768.

58. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(7):56.
59. Islam MN, Chowdhury MS, Paul GK, Debnath RC, Shakil SS. Association of Diastolic Dysfunction with N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Mymensingh Med J.* 2019;28(2):333-346.
60. Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, Shimasaki Y, Harada E et al. Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation.* 2003;107(6):807–810.
61. Jain S, Puri N, Rana A, Sirianni N, Mopidevi B, Kumar A. Metabolic Syndrome Induces Over Expression of the Human AT1R: A Haplotype-Dependent Effect With Implications on Cardio-Renal Function. *American Journal of Hypertension.* 2018;31(4):495–503. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx176>
62. Jeong EM, Dudley SC. Diastolic Dysfunction. Potential New Diagnostics and Therapies. *Circ J.* 2015;79(3):470–477.
63. Ji LD, Li JY, Yao BB, Cai XB, Shen QJ, Xu J. Are genetic polymorphisms in the renin–angiotensin–aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *Journal of Human Hypertension.* 2017;31(11):695–698. doi:10.1038/jhh.2017.29
64. Jiang Z, Hennein L, Xu Y, Bao N, Coh P, Tao L. Elevated Serum Monocyte Chemoattractant protein-1 Levels and Its Genetic Polymorphism Is Associated With Diabetic Retinopathy in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabet Med.* 2016 Jan;33(1):84-90. doi: 10.1111/dme.12804.
65. Kalyuzhnaya OV, Bairova TA, Kolesnikova LI. Gene—Gene Interactions of Apolipoprotein Gene Polymorphic Variants in Adolescents with Essential Arterial Hypertension and Dyslipidemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163(4):456–460. doi:10.1007/s10517-017-3827-6

66. Kennedy BP, Marsden JJ, Flynn TG, de Bold AJ, Davies PL. Isolation and nucleotide sequence of a cloned cardionatriin cDNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984 Aug 16;122(3):1076–1082.
67. Khalid U, Wruck LM, Quibrera PM, Bozkurt B, Nambi V, Virani SS, et al. BNP and Obesity in Acute Decompensated Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction: The Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study. *Int J Cardiol*. 2017;233: 61–66. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.130.
68. Kinoshita K, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y, Yoshimura M. Potent Influence of Obesity on Suppression of Plasma B-type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Acute Heart Failure: An Approach Using Covariance Structure Analysis. *Int J Cardiol*. 2016;215:283-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.111.
69. Kou HJ, Wang X, Gao DF, Dong X, Wei J, Ma R. Relationships of Blood Pressure Circadian Rhythm and Brain Natriuretic Peptide with Left Ventricular Hypertrophy in the Patients with Primary Hypertension. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2016;38(5):514–521.
70. Kritis AA, Gouta CP, Liaretidou EI, Kallaras KI. Latest aspects of aldosterone actions on the heart muscle. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67(1):21-30.
71. Krittayaphong R, Muenkaew M, Chiewvit P, Ratanasit N, Kaolawanich Y, Phrommintikul A. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: A Multicenter Study. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(8):630-638. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.08.004.
72. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, Koskinen P, Virolainen J, Nikkila H, White P. Associations Between Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms and Left Ventricular Size, Mass, and Function. *Circulation*. 1998;97(6):569–75.
73. Li J, Fu W, Zhang J, Zhang X, Sun C, Dai L. A Functional SNP Upstream of the ADRB2 Gene Is Associated With COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:917-925. doi: 10.2147/COPD.S151153.
74. Li X, Xie P, He J, Cai H, Yang R, Zhang Q, et al. CYP11B2 Gene Polymorphism and Essential Hypertension Among Tibetan, Dongxiang and Han

- Populations From Northwest of China. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):375-80. doi: 10.3109/10641963.2015.1131287.
- 75.Liao CW, Lin YT, Wu XM, Chang YY, Hung CS, Wu VC, et al. The relation among aldosterone, galectin-3, and myocardial fibrosis: a prospective clinical pilot follow-up study. *J Investig Med*. 2016;64(6):1109-13. doi: 10.1136/jim-2015-000014.
- 76.Lozińska M, Zhebel V, Lozinsky S. Left ventricle geometry, echoreflectivity and CYP11B2 polymorphism in hypertensive males. *Biomedical Research and Therapy*. 2019; 6(3):3027-3033.
- 77.Lozińska M, Zhebel V, Lozinsky S. The inappropriateness of left ventricular mass and echoreflectivity in males with essential hypertension and different CYP11B2 gene polymorphism. *Arterial Hypertension*. 2019;23(4):240-247. DOI: 10.5603/AH.a2019.0015.
- 78.Lozinsky S. The association of A1166C gene polymorphism of angiotensin receptors with the parameters of central pulse wave in normotensive persons and patients with hypertension. *Folia Cardiologica*. 2016;11(2):180–185.
- 79.MacKenzie SM, Davies E, Alvarez-Madrado S. Analysis of the Aldosterone Synthase (CYP11B2) and 11 β -Hydroxylase (CYP11B1) Genes. *Methods Mol Biol*. 2017;1527:139–150.
- 80.Malik J, Kudlicka J, Valerianova A, Kovarova L, Kmentova T, Lachmanova J, et al. Diastolic Dysfunction in Asymptomatic Hemodialysis Patients in the Light of the Current Echocardiographic Guidelines. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(2):313-317. doi: 10.1007/s10554-019-01564-2.
- 81.Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovascular Journal of Africa*. 2013;24(7):286–289.
- 82.Martínez-Quintana E, Chirino R, Nieto-Lago V, Pérez-Jiménez P, López-Ríos L, Rodríguez-González F. Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-I

- 4G/5G and GPIIIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction. *Cardiology Journal*. 2014;21(3):229–237.
83. Meluzín J, Tomandl J. Can biomarkers help to diagnose early heart failure with preserved ejection fraction? *Dis Markers*. 2015;2015:426045. doi: 10.1155/2015/426045.
84. Miyaji Y, Iwanaga Y, Nakamura T, Yasuda M, Kawamura T, Miyazaki S. Interrelationship Between the Myocardial Mass, Fibrosis, BNP, and Clinical Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Intern Med*. 2016;55(10):1261-8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6480.
85. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation*. 2001;103(1):72–77.
86. Moilanen AM, Rysa J, Mustonen E, Serpi R, Aro J, Tokola H et al. Intramyocardial BNP Gene Delivery Improves Cardiac Function Through Distinct Context-Dependent Mechanisms. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(4):483–95.
87. Mokretar K, Velinov H, Postadzhiyan A, Apostolova M. Association of Polymorphisms in Endothelial Nitric Oxide Synthesis and Renin–Angiotensin–Aldosterone System with Developing of Coronary Artery Disease in Bulgarian Patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*.. 2016; 20(2): 67–73. doi:10.1089/gtmb.2015.0195
88. Murk W, DeWan AT. Exhaustive Genome-Wide Search for SNP-SNP Interactions Across 10 Human Diseases. *G3 (Bethesda)*. 2016;6(7):2043-50. doi: 10.1534/g3.116.028563.
89. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):1-6. doi:10.1038/jhh.2014.36.
90. 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.
91. Nakada Y, Takahama H, Kanzaki H, Sugano Y, Hasegawa T, Ohara T, et al. The Predictability of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Factors for Clinical Outcome in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Heart Vessels.* 2016;31(6):925-31. doi: 10.1007/s00380-015-0688-7
 92. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11).
 93. Neefs J, N.W.E. van den Berg, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, J.R. de Groot. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology.* 2017;231:155–161.
 94. Nishimoto K, Koga M, Seki T, Oki K, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, et al. Immunohistochemistry of Aldosterone Synthase Leads the Way to the Pathogenesis of Primary Aldosteronism. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;441:124-133. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.014.
 95. Ohtani T, Mano T, Hikoso S, Sakata Y, Nishio M, Takeda Y, et al. Cardiac steroidogenesis and glucocorticoid in the development of cardiac hypertrophy during the progression to heart failure. *J Hypertens.* 2009;27(5):1074-83. doi: 10.1097/HJH.0b013e328326cb04.
 96. Onyemelukwe OU, Oyati AI, Danbauchi SS, Obasohan A. B-Type Natriuretic Peptides (BNP) and Tissue Doppler E/e' Before and After 4 Weeks Standard Treatment of African Heart Failure Subjects: The ABU-BNP Longitudinal Survey. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:559-569. doi: 10.2147/VHRM.S211498.
 97. Otsuka T, Takada H, Nishiyama Y, Kodani E, Saiki Y, Kato K, et al. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *Journal of the American Heart Association.* 2016;5(3).

98. Pan Y, Wang T, Li Y, Guan T, Lai Y, Shen Y, et al. Association of ACE2 polymorphisms with susceptibility to essential hypertension and dyslipidemia in Xinjiang, China. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):241. doi: 10.1186/s12944-018-0890-6.
99. Park J, Song K, Jang Y, Kim Yoon S. A polymorphism of the renin gene rs6682082 is associated with essential hypertension risk and blood pressure levels in Korean women. *Yonsei Medical Journal.* 2015; 56(1):227–34.
100. Pashkova I, Zhebel VM, Palahniuk HO. 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.
101. 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.
102. Peer M, Boaz M, Zipora M, Shargorodsky M. Determinants of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients: Identification of High-Risk Patients by Metabolic, Vascular, and Inflammatory Risk Factors. *Int J Angiol.* 2013;22:223–228.
103. Pei WD, Sun YH, Liu Q, Zheng WY, Zhang J, Zhang CY, et al. Associations of apolipoprotein B with pulse pressure and glucose in Chinese families with familial combined hyperlipidemia. *Int J Cardiol.* 2007;115(3):293-296.
104. Pereira da Silva A, Matos A, Aguiar L, Ramos-Marques N, Ribeiro R, Gil A, et al. Hypertension and Longevity: Role of Genetic Polymorphisms in Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Mol Cell Biochem.* 2019 May;455(1-2):61-71. doi: 10.1007/s11010-018-3470-1.
105. Phelan D, Watson C, Martos R, Collier P, Patle A, Donnelly S et al. Modest elevation in BNP in asymptomatic hypertensive patients reflects sub-clinical cardiac remodeling, inflammation and extracellular matrix changes. *PLoS One.* 2012;7(11):e49259.

106. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, Silva EG, Reis AAS, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One*. 2019 Aug 20;14(8):e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248.
107. Pruette CS, Fivush BA, Flynn JT, Brady TM. Effects of obesity and race on left ventricular geometry in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2013 Oct; 28(10):2015-22.
108. Ricci MA, De Vuono S, Pucci G, Di Filippo F, Berisha S, Gentili A, et al. Determinants of low levels of brain natriuretic peptide in morbid obesity. *Clin Nutr*. 2017;36(4):1075-1081. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.024.
109. Richards AM. Circulating Biomarkers of Cardiac Fibrosis: Do We Have Any and What Use Are They? *Circ Heart Fail*. 2017;10(3):e003936. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003936.
110. Ritter AM, Fontana V, Faria AP, Modolo R, Barbaro NR, Sabbatini AR, et al. Association of Mineralocorticoid Receptor Polymorphism I180V With Left Ventricular Hypertrophy in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):245–50. doi: 10.1093/ajh/hpv070.
111. Riveros-McKay F, Mistry V, Bounds R, Hendricks A, Keogh JM, Thomas H, et al. Genetic architecture of human thinness compared to severe obesity. *PLoS Genet*. 2019;15(1):e1007603. doi: 10.1371/journal.pgen.1007603.
112. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, Szantho GV, Lyen SM, Godsave C et al. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart*. 2016;102(20):1671–1679.
113. Rouet-Benzineb P, Merval R, Polidano E. Effects of Hypoestrogenism and/or Hyperaldosteronism on Myocardial Remodeling in Female Mice. *Physiol Rep*. 2018;6(21):e13912. doi: 10.14814/phy2.13912.
114. Ruzhanskaya VO, Sivak VG, Sakovych OO, Pashkova JP, Zhebel VM. Galectin-3 as a potential marker of myocardial hypertrophy in essential

- hypertension in individuals with polymorphic AT1R genotypes. *Biomedical Research and Therapy*. 2018;5(8):2633-2644. DOI : 10.15419/bmrat.v5i8.471
115. Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(5):428. doi: 10.1007/s11906-014-0428-x.
116. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, Cocci G, Bordicchia M. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2017;24(2):115–126. doi:10.1007/s40292-017-0196-1
117. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*. 2017;122:1–7. doi:10.1016/j.phrs.2017.05.013
118. Shemirani H, Hemmati R, Khosravi A, Gharipour M, Jozan M. Echocardiographic assessment of inappropriate left ventricular mass and left ventricular hypertrophy in patients with diastolic dysfunction. *J Res Med Sci*. 2012;17(2):133-7.
119. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 2017;237:60–63.
120. Siegenthaler A, Schliessbach J, Vuilleumier P, Juni P, Zeilhofer H, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Linking altered central pain processing and genetic polymorphism to drug efficacy in chronic low back pain. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2015;16:23.
121. Silva LS, Peruchetti DB, Silva-Aguiar RP, Abreu TP, Dal-Cheri BKA, Takiya CM, et al. The Angiotensin II/AT1 Receptor Pathway Mediates Malaria-Induced Acute Kidney Injury. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203836. doi: 10.1371/journal.pone.0203836.
122. Sookoian S, Gianotti T, Pirola C. Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes. *Electrolyte Blood Press*. 2009;7(2):67–72.

123. Sorrentino MJ. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2019;15(4):447-453. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.005.
124. Starzhynska O, Zhebel V, Blanar O. 078 Polymorphism Angiotensin II Type 1 Receptor Gene and Endothelial Dysfunction in Patients With Essential Hypertension and Congestive Heart Failure. *Canadian journal of cardiology.* 2012;28(5):S115. doi:https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.07.088
125. Stella P, Bigatti G, Tizzoni L, Barlassina C, Lanzani C, Bianchi G, Cusi D.) Association Between Aldosterone Synthase (CYP11B2) Polymorphism and Left Ventricular Mass in Human Essential Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43(2):265–70.
126. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S, et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(5-6):446-455. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.002.
127. Sztechman D, Czarzasta K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Zera T. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in regulation of the cardiovascular system and pathological remodelling of the heart and arteries. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(6). doi: 10.26402/jpp.2018.6.01.
128. Taylor M. Stevens TM, Saha JK, Du Y. The Role of Aldosterone in Hypertension and Related Morbidities. *Ann Hypertens.* 2018;1(1): 1005.
129. Tesic M, Seferovic J, Trifunovic D, Djordjevic-Dikic A, Giga V, Jovanovic I, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is related with coronary flow velocity reserve and diastolic dysfunction in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2017;70(4):323-328. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.02.008.
130. Tsai CT, Chang SN, Chang SH, Lee JK, Lin LY, Wu CK. Renin-angiotensin system gene polymorphisms predict the risk of stroke in patients with atrial fibrillation: a 10-year prospective follow-up study. *Heart Rhythm.* 2014;11(8):1384–90.

131. Tsuneo O, de Bold A. The heart as an endocrine organ. *Endocrine Connections*. 2014;3(2):31–44.
132. Turner NA, Blythe NM. Cardiac Fibroblast p38 MAPK: A Critical Regulator of Myocardial Remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(3):27. doi: 10.3390/jcdd6030027.
133. Vasani RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PW, Meigs JB, Rifai N et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(1):33–41.
134. Vassiliou VS, Wassilew K, Cameron D, Heng EL, Nyktari E, Asimakopoulos G, et al. Identification of myocardial diffuse fibrosis by 11 heartbeat MOLLI T1 mapping: averaging to improve precision and correlation with collagen volume fraction. *MAGMA*. 2018;31(1):101-113. doi: 10.1007/s10334-017-0630-3.
135. Vered Z. Quantitative ultrasonic tissue characterization with real-time integrated backscatter imaging in normal human subjects and in patient with dilated cardiomyopathy / Z. Vered, B. Barzilai. // *Circulation*. – 2014. – №76. – C. 1067 – 1073.
136. Wan SH, McKie PM, Schirger JA, Slusser JP, Hodge DO, Redfield MM, et al. Chronic Peptide Therapy With B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pre-Clinical Diastolic Dysfunction (Stage B Heart Failure). *JACC Heart Fail*. 2016;4(7):539-547. doi: 10.1016/j.jchf.2015.12.014.
137. Wang F, Li Y, Lan L, Li B, Lin L, Lu X. Ser341Pro MYOC gene mutation in a family with primary open-angle glaucoma. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;35(5):1230–6.
138. Wang L, Zhou J, Zhang B, Wang H, Li M, Niu Q, Chen Y et al. Association of echocardiographic left ventricular structure and –344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*. 2015;16(4):858–871.
139. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

140. Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ.* 2017;41(2):179-185. doi: 10.1152/advan.00177.2016.
141. Xiaodan F, Xiangyu M, Li Z, Zhiyuan S. Relationship between CYP11B2-344T>C polymorphsim and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System.* 2015;16(1):185–188.
142. Xie L, Wang R, Huang M, Zhang Y, Shen J, Xiao T. Quantitative evaluation of myocardial fibrosis by cardiac integrated backscatter analysis in Kawasaki disease. *Cardiovasc Ultrasound.* 2016;14:3. doi: 10.1186/s12947-016-0046-7.
143. Yamamoto K, Kakino A, Takeshita H, Hayashi N, Li L, Nakano A, et al. Oxidized LDL (oxLDL) activates the angiotensin II type 1 receptor by binding to the lectin-like oxLDL receptor. *FASEB J.* 2015;29(8):3342-3356.
144. Yang Yu. The CYP11B2 –344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System.* 2015;16(2):382–388.
145. Yin C, Gu W, Gao Y, Li Z, Chen X, Li Z, Wen S. Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(6):562-569. doi: 10.1080/10641963.2017.1291660.
146. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1991;84(4):1581-1588.
147. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87:464–469.
148. Young WF. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2007;8(4):309–320.

149. Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker effects on the efficacy of eplerenone (EPHESUS). Presented at the ESC Congress 2003; August 30-September 3, 2003; Vienna, Austria. Clinical Trial Update II: Heart Failure, Presentation #2458.
150. Zhang B, Zeng X, Xu Y, Zhang Y, Huang N, Gu Y, et al. The association between annexin A5 (ANXA5) gene polymorphism and left ventricular hypertrophy (LVH) in Chinese endogenous hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8305. doi: 10.1097/MD.00000000000008305.
151. Zhang H, Li X, Zhou L, Zhang K, Zhang Q, Li J et al. A novel haplotype of low-frequency variants in the aldosterone synthase gene among northern Han Chinese with essential hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8150.
152. Zhou H, Ying X, Liu Y, Ye S, Yan J, Li Y. Genetic polymorphism of heme oxygenase 1 promoter in the occurrence and severity of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017;21(5):894-903. doi: 10.1111/jcmm.13028.
153. Zhu M, Lin J, Wang C, Yang M, Lv H, Yang M, et al. The relationship among angiotensinogen genes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(5):e22881. doi: 10.1002/jcla.22881
154. Барышникова ГА, Аверин ЕЕ. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):18–23.
155. Гефтер Ю.О. Рівень МНП у хворих на ГХ з різним станом діастолічної дисфункції. *Вісник ВНМУ*. 2005;2(9):348-349.
156. Долженко М, Досенко В, Лобач Л. Поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11b2) і показники діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом (аналіз даних пацієнтів гомозигот). *Ліки України*. 2017;3(32):71–76.
157. Долженко ММ, Досенко ВС, Лобач ЛЄ. Поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11b2) та структурні показники лівого шлуночка в пацієнтів з

- ІХС, постінфарктним кардіосклерозом. Запорізький медичний журнал. 2017;6(105):716–725.
158. Жебель ВМ, Лозинська МС, Лозинський СЕ. Оцінка ехорефлективності для виявлення фіброзування міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2015;25:152–155.
159. Кривошеков СГ, Суворова ІЮ, Баранов ВИ, Шевченко ІВ. Генетические предикторы ремоделирования миокарда и работоспособность сердца при гипертонии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;(3):135-148.
160. Лозинська М.С. Мозковий натрійуретичний пептид в діагностиці структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків з неускладненою та асимптоматичною гіпертонічною хворобою при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019;23(3):448–454. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-18
161. Лозинська М.С., Жебель В.М. Значення поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2), як компонента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі гіпертрофії міокарда при гіпертонічній хворобі: огляд літератури і власний досвід / М.С. Лозинська // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2019. – №23 (2). – С. 321–329. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-26
162. Лозинська МС, Жебель ВМ, Лозинський СЕ. Асоціації поліморфізму гена альдостеронсинтази та ехорефлективності міокарда із показником адекватності маси міокарда лівого шлуночка рівню артеріального тиску у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та нормотензивних осіб. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини»*, 23 листопада 2017 року. – Вінниця, 2017. – с. 65 – 66.
163. Лозинська МС, Жебель ВМ, Лозинський СЕ. Значення поліморфізму гена CYP11B2 для структурно-функціональних змін лівого шлуночка у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії, мешканців

- Подільського регіону. Збірник тез наукових робіт «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті. 2019; с.:38-39.
164. Лозинська МС, Жебель ВМ, Лозинський СЕ. Роль мозкового натрійуретичного пептиду у діагностиці діастолічної дисфункції міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою I – II стадій з різними поліморфними варіантами гена CYP11B2. Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції «Потенціал сучасної науки» 10-11 грудня 2019 року (частина IV), с.:18–20.
165. Лозинська МС, Жебель ВМ. Використання ехокардіографії для діагностики фіброзу міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу. Матеріали VII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, 7 квітня 2016 року. – Вінниця, 2016. – с. 38-39.
166. Лозинська МС. Оцінка ехорефлексивності для виявлення фіброзування міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття», 5-6 лютого 2016 року – Київ, 2016. – с. 58-60.
167. Лозинський СЕ, Жебель ВМ, Старжинська ОЛ. Роль поліморфізму A1166C гена рецепторів до ангіотензину-II першого типу (ATP1) у виникненні артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка у мешканців Поділля. *Общая медицина*. 2012;5:87-101.
168. Палассери Кулипарамбил М. Возможности современной эхокг в исследовании морфо-функционального состояния миокарда и диагностике миокардиального фиброза левого желудочка у молодых пациентов с артериальной гипертонией [дисертація]. Москва: Росийский университет дружбы народов; 2010. 97 с.
169. Петюніна ОВ. Асоціація інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST з поліморфізмом A1166C гена рецептора до ангіотензину II першого типу. *Буковинський медичний вісник*. 2017;3(83):44–50.

170. Ружанська ВО, Жебель ВМ. Щодо біомаркерного контролю лікування есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Рациональна фармакотерапія. 2018;4(49):21–25.
171. 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.
172. Рысбаев УЖ, Имантаева ГМ, Мунарбаева ГО, Пазилова ЖА, Бакаева АБ, Адильбекова МТ. Кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек – причина и следствие. Вестник КазНМУ. 2017;(3):46-49.
173. Сакович ОО, Жебель ВМ, Поліщук ТВ, Франчук СВ, Сурсаєва ЛМ. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу в жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією та відповідні особливості структурно-функціональних показників міокарда. Патологія. 2018;2:169–175. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141398>
174. Сіренко ЮМ, Лутай МІ, Несукай ОГ. Контроль артеріальної гіпертензії в Україні: висновки експертів. Медична газета «Здоров'я України». 2018. Доступно на: <https://health-ua.com/article/33340-kontrol-arterialno-gperten-z-v-ukran-visnovki-ekspertv>
175. Старжинська ОЛ. Діагностична цінність рівня В - натрійуретичного пептиду у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу чоловіків. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії: від гіпотез до фактів»: Тези доповідей. Вінниця, 2005. – С.364.
176. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Артериальная гипертензия. 2016;3(47):51–83.
177. Франчук СВ, Жебель ВМ. Структурно-функціональні особливості серця при успадкуванні різних варіантів гена рецептора ангіотензину II

першого типу у жінок, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник морфології. 2011;17(3):598–603.

178. Фуштей ІМ, Байдужа ОМ, Сідь ЄВ, Соловійов ОВ. Особливості показників ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(20): 152-157. DOI: 10.26693/jmbs04.04.152
179. Целуйко ВЙ, Яковлева ЛМ. Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця. Артериальная гипертензия. 2013;5(31):16–20.
180. Яхонтов ДА, Деришева ДА, Гуляева ЛФ. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка. Системные гипертензии. 2014;1:16–20.

Додаток А

Список публікацій та апробацій здобувача за темою дисертації

1. Жебель В.М. Оцінка ехорефлексивності для виявлення фіброзування міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В.М. Жебель, М.С. Лозинська, С.Е. Лозинський // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2015. – №25 – С. 152–155. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, проаналізовано отримані результати та написано основний текст статті)*.
2. Lozinska M. The innappropriateness of left ventricular mass and echoreflectivity in males with essential hypertension and different CYP11B2 gene polymorphism / M. Lozinska, V. Zhebel., S. Lozinsky // *Arterial Hypertension*. – 2019. – №23 (3). – P. 221-237. DOI: 10.5603/AH.a2019.0015 *(Фахове видання Польщі, включене до бази даних Scopus. Здобувачем проведено збір даних, їх статистична обробка, огляд літератури, обговорення та фінальне оформлення статті до друку)*.
3. Lozinska M. Left ventricle geometry, echoreflectivity and CYP11B2 polymorphism in hypertensive males / M. Lozinska, V. Zhebel, S. Lozinsky // *Biomedical Research and Therapy*. – 2019. – №6 (3). – P. 3027-3033. DOI: 10.15419/bmrat.vbi3.525 *(Фахове видання В'єтнаму, включене до бази даних Web of Science. Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, збір даних, їх статистична обробка, обговорення отриманих результатів та написання тексту статті)*.
4. Лозинська М.С. Мозковий натрійуретичний пептид в діагностиці структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків з неускладненою та асимптоматичною гіпертонічною хворобою при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2 / М.С. Лозинська // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2019. – №23 (3). – С. 448–454. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-18 *(Здобувачем проведено огляд літератури, збір даних, їх статистична обробка, обговорення та фінальне оформлення статті до друку)*.

5. Лозинська М.С. Значення поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2), як компонента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в патогенезі гіпертрофії міокарда при гіпертонічній хворобі: огляд літератури і власний досвід / М.С. Лозинська, В.М. Жебель // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №23 (2). – С. 321–329. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-26 *(Здобувачем проведено збір літературного матеріалу, його аналіз, обстеження хворих, узагальнення результатів та оформлення статті до друку)*.
6. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.
7. Лозинська М.С. Використання ехокардіографії для діагностики фіброзу міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / М.С. Лозинська, В.М. Жебель // Матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (7-8 квітня 2016 року). – Вінниця: СНТ ВНМУ: «Товариство молодих вчених», 2016. – С. 38-39. *(Автором особисто проведено клінічне та інструментальне обстеження учасників дослідження, аналіз та узагальнення його результатів)*.
8. Лозинська М.С. Оцінка ехорефлективності для виявлення фіброзування міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / М.С. Лозинська // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття» (5-6 лютого 2016 року). – Київ: ГО «Київський медичний науковий центр» 2016. – С. 58-60. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку)*.
9. Лозинська М.С. Асоціації поліморфізму гена альдостеронсинтази та ехорефлективності міокарда із показником адекватності маси міокарда лівого шлуночка рівню артеріального тиску у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу та нормотензивних осіб / М.С. Лозинська, В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (23 листопада 2017 року). – Вінниця: ВОКЛ ім. М.І. Пирогова, 2017. – С. 65 – 66. *(Здобувачем*

проведено збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез).

10. Лозинська М.С. Значення поліморфізму гена CYP11B2 для структурно-функціональних змін лівого шлуночка у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадії, мешканців Подільського регіону / М.С. Лозинська, В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Збірник тез наукових робіт «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» (15-16 березня 2019 року). – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2019. – С. 38-39. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
11. Лозинська М.С. Роль мозкового натрійуретичного пептиду у діагностиці діастолічної дисфункції міокарда у чоловіків із гіпертонічною хворобою I – II стадій з різними поліморфними варіантами гена CYP11B2 / М.С. Лозинська, В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції «Потенціал сучасної науки» (10-11 грудня 2019 року). Київ: МЦНіД, 2019. – С. 18-20. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

Додаток Б

Акти впровадження

«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи

д. мед. н., проф. Гумінський Ю.Й.



[Signature]
_____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів наукових досліджень Лозинської М.С. у навчальний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Визначення фенотипу гіпертонічної хвороби у чоловіків, мешканців Подільського регіону України, носіїв генотипу СС та алелі С гена альдостеронсинтази (CYP11B2), які характеризуються такими фенотиповими ознаками, як надмірна маса тіла, неадекватність маси міокарда лівого шлуночка гемодинамічному навантаженню, більш виразні (за даними аналізу ехорефлексивності) прояви фіброзу, діастолічної дисфункції та дисліпідемії.

1. Ким запропоновано: аспірантом кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Лозинською Мариною Сергіївною.

2. Джерела інформації:

1) Lozinska M, Zhebel V, Lozinsky S. Left ventricle geometry, echoreflectivity and CYP11B2 polymorphism in hypertensive males. Biomedical Research and Therapy. 2019; 6(3):3027-3033.

2) Матеріали дисертаційної роботи Лозинської М.С. «Спадкові передумови ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».

4. Коли і де впроваджено: на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини за темою «Гіпертонічна хвороба».

5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Лозинської М.С. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, щодо покращення прогнозування та ранньої діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків 40-60 років з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України при різних структурно-функціональних змінах м'язу серця.

6. Зауваження та пропозиції: *не внесено*

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, протокол № 5 від 28.05.20 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1
ВНМУ імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор

[Signature]

Станіславчук М. А.

«Затверджую»

Директор КНП ВОСКДРЗН ВОР
Заслужений лікар України, к.мед.н.
Даценко В.Г.



20 20 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) та доповнення стандартного протоколу ЕхоКГ обстеження визначенням параметрів ехорефлексивності при необхідності визначення фіброзного компоненту ГЛШ для покращення прогнозування наслідків прогресуючого ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі у чоловіків 40-60 років».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Лозинська Марина Сергіївна.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Lozinska M, Zhebel V, Lozinsky S. Left ventricle geometry, echoreflexivity and CYP11B2 polymorphism in hypertensive males. Biomedical Research and Therapy. 2019; 6(3):3027-3033.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Лозинської М.С. «Спадкові передумови ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».
4. **Коли і де впроваджено:** у практику у практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень КНП ВОСКДРЗН ВОР.
5. **Термін впровадження:** з 16.11.2019 р. до 25.05.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 37.
7. **Ефективність впровадження:** покращення прогнозування та ранньої діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України при різних структурно-функціональних змінах м'язу серця.
8. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора

Голодюк С.М.

«Затверджую»



Директор КНП ВОКЛ ім. М.І. Пирогова

Вінницької обласної Ради

заслужений лікар України Жупанов О.В.

«16» травня 2020 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

4. **Назва пропозиції для впровадження:** «Вдосконалення діагностики гіпертрофії лівого шлуночка у чоловіків 40-60 років шляхом визначення поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2), параметрів ехорефлективності, оцінки надлишковості маси міокарда лівого шлуночка та визначення плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пептиду».
5. **2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Лозинська Марина Сергіївна.
6. **Джерела інформації:**
- 1) Lozinska M, Zhebel V, Lozinsky S. The innapropriateness of left ventricular mass and echoreflectivity in males with esential hypertension and different CYP11B2 gene polymorphism. Arterial Hypertension. 2019;23(4):240-247. DOI: 10.5603/AH.a2019.0015.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Лозинської М.С. «Спадкові передумови ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».
4. **Коли і де впроваджено:** у практику кардіологічного відділення КНП ВОКЛ ім. М.І. Пирогова ВОР.
5. **Термін впровадження:** з 16.11.2019 р. до 14.06.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 56.
7. **Ефективність впровадження:** покращення прогнозування та ранньої діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України при різних структурно-функціональних змінах м'язу серця.
8. **Зауваження та пропозиції:** *не внесено*

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора

Стойка В.В.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Визначення поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) та плазмових концентрацій мозкового натрійуретичного пептиду для покращення прогнозування наслідків прогресуючого ремоделювання міокарда при гіпертонічній хворобі у чоловіків 40-60 років».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, Лозинська Марина Сергіївна.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Лозинська М.С. Мозковий натрійуретичний пептид в діагностиці структурно-функціональних змін міокарда у чоловіків з неускладненою та асимптоматичною гіпертонічною хворобою при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):448–454. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-18.
 - 2) Матеріали дисертаційної роботи Лозинської М.С. «Спадкові передумови ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону. Діагностичне та клінічне значення», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина».
4. **Коли і де впроваджено:** у практику у практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень ЦВКС «Хмельник».
5. **Термін впровадження:** з 16.11.2019 р. до 18.05.2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 58.
7. **Ефективність впровадження:** покращення прогнозування та ранньої діагностики ремоделювання міокарда у чоловіків з гіпертонічною хворобою, мешканців Подільського регіону України при різних структурно-функціональних змінах м'язу серця.
8. **Зауваження та пропозиції:** не внесено

Відповідальний за впровадження:

Заступника начальника санаторію

з медичної частини

Сташко В.М.