DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-18

УДК:616.127:616.12-008.331.1:79-055.1:612.82:543.645.6:575.113

МОЗКОВИЙ НАТРІЙУРЕТИЧНИЙ ПЕПТИД В ДІАГНОСТИЦІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДА У ЧОЛОВІКІВ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ ТА АСИМПТОМАТИЧНОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ НОСІЙСТВІ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА CYP11B2

Лозинська М.С.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: lozmani@ukr.net

Статтю отримано 3 червня 2019 р.; прийнято до друку 30 липня 2019 р.

Анотація. Один з активних компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), альдостерон, згідно багатьох досліджень є відповідальним за виникнення процесів ремоделювання міокарда і, в решті, виникнення його дисфункції. Поліморфізм гена альдостеронсинтази CYP11B2, відповідального за продукцію альдостерону, можливо, причетний до варіабельності активності РААС. Мозковий натрійуретичний пептид (МНП) є загальновизнаним маркером для діагностики хронічної серцевої недостатності й є контррегуляторним пептидом щодо до РААС та її компонентів. Метою нашого дослідження було дослідити рівні плазмових концентрацій МНП у чоловіків з неускладненою гіпертонічною хворобою, носіїв поліморфних варіантів гена CYP11B2. У дослідженні взяли участь 150 чоловіків: 50 увійшли до контрольної групи та 100 чоловіків основної групи, хворі на ГХ I-II стадій. Усім учасникам дослідження виконували стандартне ехокардіографічне обстеження, визначали плазмові концентрації МНП в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та визначення C-344T поліморфізму гена CYP11B2 у зразках венозної крові методом ПЛР. Математичну обробку отриманих даних виконували з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10,0. У разі відповідності до нормального розподілення, отримані результати наводили у вигляді середньої величини та середньоквадратичного відхилення. У разі невідповідності - наводили медіану із зазначенням 25-75% квантилів, що включають половину всіх значень параметра. При порівнянні груп за тим чи іншим параметром при нормальному розподілі використовували критерій *t* Ст'юдента, а за відсутності нормального розподілу - його непараметричні аналоги: критерій Манна-Уїтні, або метод дисперсійного аналізу (ANOVA). Було встановлено, що чоловіки-носії CC поліморфізму гена CYP11B2 характеризувалися вищими плазмовими концентраціями МНП, причому в групі пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) саме у представників цього поліморфного варіанту гена CYP11B2 вони свідчили про наявність більш виражених діастолічних порушень та процесів ремоделювання ЛШ, що підтверджувалося даними УЗ обстеження серця. У свою чергу, носійство TT поліморфізму гена CYP11B2 асоціювалося із надлишковою масою тіла та меншим рівнем МНП.

Ключові слова: альдостеронсинтаза, генетичний поліморфізм, МНП, CYP11B2, альдостерон, РААС, гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка.

Вступ

Мозковий натрійуретичний пептид (МНП), який синтезується переважно в шлуночках серця при розтягненні кардіоміоцитів являється загальновизнаним маркером для діагностики хронічної серцевої недостатності. Однак, наявний ряд досліджень, у яких МНП виявив чутливість ще на стадії діастолічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) [3, 7, 10, 11, 13]. Також наявні свідчення про зв'язок рівнів МНП із вираженістю гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на ГХ [5, 17]. Крім того, відомо, що МНП є контррегуляторним пептидом по відношенню до РААС та її компонентів, включаючи альдостеронсинтазу. На сьогодні невідомо, чи має вплив носійство певного поліморфного варіанту гена CYP11B2 на стан діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ГХ та чи асоціюються рівні плазмових концентрацій МНП із стадією ГХ.

Матеріали та методи

До участі у дослідженні було залучено 150 чоловіків, віком 40-60 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 ГХ I стадії (неускладнену) та 42 чоловіки мали ГХ II стадії (асимптоматичну). Всім учасникам дослідження вимірювали офісний артеріальний тиск згідно рекомендацій Європейської спілки кардіологів (2019), виконували стандартне ехокардіографічне обстеження, визначали плазмові концентрації МНП в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням моноклональних антитіл на автоматичному аналізаторі "Humareader single" (Німеччина) за допомогою комерційної тест-системи "EIA for BNP-32 (human)" Peninsula Laboratories Inc. (USA) та визначення C-344T поліморфізму гена CYP11B2 у зразках венозної крові методом ПЛР (виконувалося у Науково-дослідному інституті генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава). Протокол обстеження був затверджений локальною етичною комісією. Кожний учасник дослідження підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Учасники дослідження не отримували антигіпертензивної терапії, або на момент

обстеження перерва в прийомі антигіпертензивних препаратів становила не менше 1 місяця.

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. Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка вважали показник ММЛШ, індексований до зросту пацієнта. Враховуючи, що у дослідженні приймали участь тільки чоловіки, межовий рівень дорівнював 50 г/м²,7. Для визначення наявності діастолічної дисфункції використовували оновлені рекомендації ASE/EACVI щодо ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночку 2016 року [12].

Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 10,0. Отримані дані перевіряли на приналежність до нормального закону розподілу. У разі відповідності до нормального розподілу, отримані результати наводили у вигляді середньої величини та середньоквадратичного відхилення. У разі невідповідності - наводили медіану із зазначенням 25-75% квартилів, що включають половину всіх значень параметра. При порівнянні груп за тим чи іншим параметром при нормальному розподілі використовували t-критерій Ст'юдента, а за відсутності нормального розподілу - його непараметричні аналоги: критерій Манна-Уїтні, або метод дисперсійного аналізу (ANOVA). Для зручності графічної ілюстрації та порівняння даних використовували відображення 95% довірчих інтервалів. Для визначення відповідності отриманих частот генотипів використовували рівняння Харді-Вайнберга, а для порівняння розподілу частот поліморфних варіантів гена CYP11B2 використовували χ^2 тест.

Результати. Обговорення

Основні антропометричні характеристики груп обстежуваних наведені у таблиці 1.

Аналіз антропометричних параметрів виявив, що групи обстежуваних не відрізнялися за віком або зростом, однак маса тіла значно зростала ($p < 0,001$ test ANOVA) з номером групи. Такі ж самі тенденції спостерігалися при аналізі показників САТ та ДАТ ($p < 0,001$).

Результати визначення поліморфізму CYP11B2 показали, що серед 150 обстежуваних 77 чоловік мали генотип TC, 31 - CC та 42 - TT генотип. Згідно з отриманими даними, в усіх трьох групах найбільша кількість осіб належала до варіанту поліморфізму TC, хоча простежувалась тенденція до незначного зменшення частки носіїв алелі С у осіб з GX II стадії в порівнянні з хворими на GX II стадії (рис. 1).

Подібні результати були отримані у дослідженні, проведеному серед пацієнтів Чеської популяції. При виз-

Таблиця 1. Антропометричні показники обстежуваних.

	Група контролю (Група 1), М (SD) n=50	GX I стадії (Група 2), М (SD) n=58	GX 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 за ANOVA тест.

Рис. 1. Розподіл частот (%) поліморфних варіантів генотипу CYP11B2 у групах обстежуваних.

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

наченні поліморфізму гена альдостеронсинтази у 369 осіб, серед яких 213 мали гіпертонічну хворобу, а 156 нормотензивних осіб складали групу контролю, виявилося, що серед гіпертоніків і в групі контролю переважав генотип TC (57,3% та 51,9% відповідно), а носії алелю Т мали вищий ризик GX, в порівнянні з носіями алелю С ($\chi^2 = 5,89$; $p = 0,05$) [8]. Схожий розподіл поліморфізмів CYP11B2 спостерігався у дослідженнях серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою й ішемічною хворобою серця (ІХС): генотип TC зустрічався найчастіше і асоціювався з підвищеним рівнем альдостерону, ГЛШ, багатосудинним ураженням коронарних артерій, що відповідало даним попередніх досліджень серед європейців [2, 4].

Для виключення мутаційного процесу, дрейфу генів, і переконання в тому, що частота розподілу алелей знаходиться в рівновазі, отримані нами дані було проаналізовано на відповідність розподілу, згідно з рівнянням Харді-Вайнберга. Розподіл частот генотипів відповідав закону рівноваги частот генів. При порівнянні розподілу частот поліморфних варіантів гена CYP11B2 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 аналізі даних антропометрії було помічено, що частка осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням у групі контролю (група 1) була меншою, ніж у пацієнтів з GX I стадії (група 2), у яких, в свою чергу, вона була мен-

Рис. 2. Плазмові концентрації МНП (пг/мл) у групах обстежуваних чоловіків.

Примітки: * - достовірність відмінності від групи контролю за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$; # - достовірність відмінності від групи хворих з ГХ II стадії за критерієм Мана-Уїтні $p \leq 0,05$.

Рис. 3. Плазмові концентрації МНП (пг/мл) у групах обстежуваних чоловіків при носійстві поліморфних варіантів гена CYP11B2.

Примітка. * - достовірність відмінності за критерієм Мана-Уїтні.

шою, ніж у хворих з ГХ II стадії (група 3). Зокрема, серед пацієнтів контрольної групи осіб з надлишковою масою тіла було 9 (18%), в групі хворих на ГХ I ст. - 16 (28%), а в групі хворих на ГХ II ст. - 24 (57%). Це підкреслює роль ожиріння як фактора додаткового серцево-судинного ризику, а, з іншого боку, дозволяє використати його у якості предиктора індивідуального ризику.

Згідно отриманих даних частка пацієнтів з надлишком маси тіла, приналежних до генотипу TT, у групі 1 склала 44%, у групі 2 - 56%, у групі 3 - 38%. При цьому у групах загалом частка пацієнтів з цим генотипом була меншою (28%, 29% та 26% відповідно). Таким чином, серед носіїв генотипу TT в усіх трьох групах надлишкова маса тіла та ожиріння виявлялись частіше, ніж серед носіїв інших генотипів.

Відомо, 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 неприлізін [16].

Загалом порівняльний аналіз плазмових рівнів МНП

у групах показав, що він зростає при більш важкому перебігові ГХ (рис. 2).

При цьому в усіх групах обстежуваних носіїв варіанта генотипу CC гена CYP11B2 мали достовірно вищі рівні плазмових концентрацій МНП в порівнянні з носіями генотипу TT (рис. 3), що опосередковано свідчить про більший ступінь активації РААС.

Найнижчі рівні плазмової концентрації МНП були зареєстровані у носіїв генотипу TT гена CYP11B2. Вище зазначалося, що саме серед чоловіків з таким варіантом генотипу спостерігали найбільшу частку пацієнтів з надлишковою масою тіла у всіх групах обстежуваних. Отже, інформативність МНП у пацієнтів з генотипом TT може бути зниженою, оскільки даний генотип більше за інші асоціюється з надлишком маси тіла.

При проведенні оцінки ехокардіографічних параметрів було встановлено, що чоловіки, які належали до групи контролю та групи пацієнтів з ГХ I стадії за значеннями КДР, КСР, ФВ, ММЛШ, іММЛШ, значеннями товщини стінок міокарда не мали достовірних відмінностей. При цьому чоловіки, які належали до групи хворих з ГХ I стадії, незалежно від носійства певного поліморфізму, мали достовірно вищі показники співвідношення E/E', ніж чоловіки контрольної групи (9,91 (3,79) проти 5,1 (1,32) відповідно) за рахунок зменшення значення амплітуди руху мітрального кільця E' (0,08 (0,03) у пацієнтів з ГХ I стадії та 0,16 (0,04) у чоловіків контрольної групи) та достовірно вищі значення ІЛП, в порівнянні з контрольною групою (30,3 (4,98) мл/м² проти 19,5 (2,76) мл/м²). Група пацієнтів з ГХ та ГЛШ мала достовірно вищі значення ММЛШ, іММЛШ, товщини МШП, товщини ЗСЛШ, ВТС, співвідношення E/E', значення ІЛП і достовірно нижчі показники амплітуди руху мітрального кільця E', ніж у представників контрольної групи та групи хворих на ГХ I стадії. При проведенні двофакторного аналізу з урахуванням стадії ГХ та носійства поліморфних варіантів гена альдостеронсинтази було виявлено, що чоловіки з ГХ II стадії з варіантом генотипу CC гена CYP11B2 мали вищі значення ММЛШ та іММЛШ за рахунок збільшення порожнини ЛШ (КДР), при цьому показники ВТС у них були найнижчими, проте достовірно не відрізнялися від аналогічних показників у носіїв TT і TC генотипів. При оцінці вираженості діастолічних порушень, згідно із оновленими рекомендаціями Американської спілки ехокардіографії і Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації, було виявлено, що серед 150 обстежуваних чоловіків більшість обстежуваних (112 чоловіків) не мали діастолічних порушень. ДД I стадії спостерігалася у 24 чоловіків, а в 14 чоловіків - ДД II стадії.

Двофакторний дисперсійний аналіз для параметрів діастолічної функції ЛШ з урахуванням стадії ГХ та носійства поліморфних варіантів гена CYP11B2 показав, що середні значення E' прогресивно знижувались по мірі зростання стадії ГХ. При цьому між групою контролю та обома групами хворих спостерігались значущі відмінності ($p < 0,001$). Відмінності ж, пов'язані з поліморфізмом

Рис. 4. Середні значення та 95% ДІ для параметру Е' у групах дослідження в залежності від приналежності до поліморфних варіантів гена CYP11B2.

Примітки: ГК - група контролю; GX1 - хворі на GX I стадії; GX2 - хворі на GX II стадії. Вертикальні риси позначають 95% ДІ.

Рис. 5. Середні значення та 95% ДІ для параметру Е/Е' у групах дослідження в залежності від приналежності до поліморфних варіантів гена CYP11B2.

Примітки: ГК - група контролю; GX1 - хворі на GX I стадії; GX2 - хворі на GX II стадії. Вертикальні риси позначають 95% ДІ.

CYP11B2 були несуттєвими ($p > 0,05$). Відмінності співвідношення Е/Е' також залежали від стадії захворювання більше, ніж від варіанта поліморфізму CYP11B2 (рис. 4, 5).

За результатами двохфакторного аналізу було встановлено, що CC поліморфізм гена CYP11B2 у чоловіків з ГЛШ асоціювався з більшою масою міокарда ЛШ, тоді як діастолічні порушення були в більшій мірі пов'язані зі стадією GX. При цьому носії CC поліморфізму гена альдостеронсинтази мали вищі рівні МНП в кожній із досліджуваних груп, хоча і не перевищували референтні значення.

Зростання рівнів МНП при поглибленні діастолічних порушень підтверджує думку про інформативність даного маркера для діагностики діастолічної дисфункції ЛШ. 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 дисфунк-

цію 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 [1, 6]. На підставі зазначених межових рівнів можна зробити висновок, що у всіх чоловіків, що входили до групи обстежуваних з GX II стадії були наявні порушення діастолічної функції міокарда. Враховуючи, що лише у чоловіків з ГЛШ, представників CC поліморфізму CYP11B2 рівні МНП перевищували 75 пг/мл, можна зробити висновок, що ці пацієнти характеризувалися більш вираженими процесами ремоделювання ЛШ, ніж носії TT і TC 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 [17]. Причетність CC поліморфізму гена CYP11B2 до структурних змін міокарда була помічена в попередніх дослідженнях серед представників європейської популяції. Саме цей варіант поліморфізму гена CYP11B2 пов'язують з більшою КСР, КДР, ММЛШ, імМЛШ більш вираженою діастолічною дисфункцією ЛШ [9, 15]. Серед мешканців Азії спостерігаються відмінні тенденції. Результати досліджень, проведених в цій популяції пов'язують вищевказані параметри в більшій мірі з алеллю Т гена альдостеронсинтази [14, 18]. 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.).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз антропометричних параметрів при носійстві різних поліморфних варіантів гена CYP11B2 виявив асоціацію надлишкової маси та ожиріння з генотипом TT. У той самий час, ця когорта пацієнтів в усіх обстежуваних групах характеризувалася найнижчими плазмовими концентраціями МНП, що узгоджується із даними про наявність обернено пропорційного зв'язку концентрацій МНП та надлишкової маси тіла.

2. Найвищі плазмові концентрації МНП були у чоловіків-носіїв CC генотипу, причому в групі пацієнтів з

ГЛШ саме у представників цього поліморфного варіанту гена CYP11B2 вони асоціювалися з більш вираженими діастолічними порушеннями та ремоделюванням ЛШ, що підтверджувалося даними УЗ обстеження серця.

3. МНП може бути інформативним маркером діастолічних порушень у пацієнтів з ГХ, проте його інформативність може варіювати залежно від варіанту полімор-

фізму генотипу CYP11B2. Зокрема, носійство ТТ гена CYP11B2 асоціюється із надлишковою масою тіла та меншим рівнем МНП, а носійство СС - з більш вираженою гіпертрофією ЛШ.

Перспектива подальших досліджень може бути пов'язана із стратифікацією ризику залежно від генотипу CYP11B2 та рівнів МНП.

Список посилань

1. Гефтер, Ю. О., & Жебель, В. М. (2006). Стан міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанту генотипу рецептору ангіотензину II 1-го типу та наявності судинних ускладнень. *Галицький лікарський вісник*, 13 (1), 20-24.
2. Долженко, М. М., Досенко, В. Є., & Лобач, Л. Є. (2017). Поліморфізм гена альдостерон синтетази (CYP11b2) та структурні показники лівого шлуночка в пацієнтів з ІХС, постінфарктним кардіосклерозом. *Запорізький медичний журнал*, 6 (105), 716-725. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2017_19_6_7.
3. Палій, І. К., Жебель, В. М., Сакович, О. О., & Гуменюк, А. Ф. (2015). *Плазмові рівні мозкового натрійуретичного пептиду у жінок постменопаузального віку з гіпертонічною хворобою, неускладненою та ускладненою хронічною серцевою недостатністю*. Український кардіологічний журнал. Матеріали XVI національного конгресу кардіологів України. Київ, 23-25 вересня 2015.
4. Яхонтов, Д. А., Деришева, Д. А., & Гуляева, Л. Ф. (2014). Поліморфізм гена альдостеронсинтази у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка. *Системные гипертензии*, 11 (1), 16-20. DOI:10.26442/2075-082X_11.1.16-20.
5. Almeida, P., Azevedo, A., Rodrigues, R., Dias, P., Frioies, F., Vazquez, B., ... Barros, H. (2003). B-type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rev. Port. Cardiol.*, 22 (3), 327-36. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847875>.
6. Borges, V.T.M., Zanati, S. G., Peracoli, M.T.S., Poiati, J.R., Romao-Veiga, M., Peracoli, J. C., & Thilaganathan, B. (2018). Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 51 (4), 519-523. doi: 10.1002/uog.17495.
7. Grewal, J., McKelvie, R., Lonn, E., Tait, P., Carlsson, J., Gianni, M., & Persson, H. (2008). BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, 10 (3), 252-259. doi:10.1016/j.ejheart.2008.01.017.
8. Hlubocka, Z., Jachymova, M., Heller, S., Umnerova, V., Danzig, V., & Lanska, V. (2009). Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiological Research*, 58 (6), 785-92.
9. Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, L., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P. (1998). Associations Between Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms and Left Ventricular Size, Mass, and Function. *Circulation*, 97 (6), 569-75. DOI:10.1161/01.cir.97.6.569.
10. Ledwidge, M., Gallagher, J., Conlon, C., Tallon, E., O'Connell, E., Dawkins, I., ... McDonald, K. (2013). Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure. *JAMA*, 310 (1), 66-74. doi:10.1001/jama.2013.7588.
11. Lukowicz, T., Fischer, M., Hense, H. W., Döring, A., Stritzke, J., Riegger, G., ... Luchner, A. (2005). BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy. *European Journal of Heart Failure*, 7 (4), 525-531. doi:10.1016/j.ejheart.2004.12.010.
12. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... Waggoner, A. D. (2016). 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.*, 29 (4), 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
13. Pashkova, I., Zhebel, V. M., Palahniuk, H. O., Sakovych, O. O., Starzhynska, O. L., ... Gumenyuk, A. F. (2015). 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*, 2 (1), 13-23. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/299388828_The_BNP_Gene_Polymorphism_as_a_Regulator_of_Brain_Natriuretic_Peptide_Plasma_Level_in_Men_with_Uncomplicated_Essential_Hypertension_and_Left_Ventricular_Hypertrophy.
14. Sookoian, S., Gianotti, T., & Pirola, C. (2009). Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes. *Electrolyte Blood Press*, 7 (2), 67-72. DOI: 10.1136/hrt.2007.119545.
15. Wang, L., Zhou, J., Zhang, B., Wang, H., Li, M., Niu, Q., Chen, Y., & Chen, R., Wen, S. (2015). Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System*, 16 (4), 858-871. <https://doi.org/10.1177/1470320314535459>.
16. Wong, P. C., Guo, J., & Zhang, A. (2017). The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv. Physiol. Educ.*, 41 (2), 179-185. doi: 10.1152/advan.00177.2016.
17. Xanthakis, V., Larson, M. G., Wollert, K. C., Aragam, J., Cheng, S., Ho, J., ... Vasan, R. S. (2013). Association of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress With Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction: Implications for Screening. *Journal of the American Heart Association*, 2 (6), e000399. doi:10.1161/jaha.113.000399.
18. Yin, C., Gu, W., Gao, Y., Li, Z., Chen, X., Li, Z., Chen, X., Li, Zh. & Wen, Sh. (2017). Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin. Exp. Hypertens.*, 39 (6), 562-569. doi: 10.1080/10641963.2017.1291660.

References

1. Heffer, Yu. O., & Zhebel, V. M. (2006). Stan miokardu u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu v zalezhnosti vid variantu henotypu retseptoru anhiotenzynu II 1-ho typu ta naiavnosti sudynnykh uskladnen [Myocardial status in patients with hypertension depending on the variant genotype of the angiotensin II type 1 receptor and the presence of vascular complications]. *Halyskyi likarskyi visnyk - Galician Medical Bulletin*, 13 (1), 20-24.
2. Dolzhenko, M. M., Dosenko, V. Ye., & Lobach, L. Ye. (2017). Polimorfizm hena aldosteron syntetazy (CYP11b2) ta strukturni pokaznyky livoho shlunochka v patsiientiv z IKhS,

- postinfarktym kardiosklerozom [Aldosterone synthetase gene (CYP11B2) polymorphism and left ventricular structural indices in patients with coronary heart disease, postinfarction cardiosclerosis]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal - Zaporizhzhya Medical Journal*, 6 (105), 716-725. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2017_19_6_7.
3. Pali, I. K., Zhebel, V. M., Sakovych, O. O., & Humeniuk, A. F. (2015). *Plazmovi rivni mozkovoho natriuretychnoho peptydu u zhinok postmenopauznoho viku z hipertoničnoiu khvoroboio, neuskladnenoiu ta uskladnenoiu khronichnoiu sertsevoi nedostatnistiu [Plasma levels of brain natriuretic peptide in postmenopausal women with hypertension, uncomplicated and complicated chronic heart failure]*. Ukrainnyi kardiologichnyi zhurnal. Materialy XVI natsionalnoho konhresu kardiologiv Ukrainy. Kyiv, 23-25 veresnia 2015 - Ukrainian Cardiology Journal. Proceedings of the 16th National Congress of Cardiologists of Ukraine. Kyiv, September 23-25, 2015.
 4. Yahontov, D. A., Derisheva, D. A., & Gulyaeva, L. F. (2014). Polimorfizm gena aldosteronsintazy u bolnyh arterialnoj gipertenzii v sochetanii s ishemicheskoi boleznju serdca pri razlichnoj masse miokarda levogo zheludochka [Polymorphism of the aldosterone synthase gene in patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease with different masses of the left ventricular myocardium]. *Sistemnye gipertenzii - Systemic hypertension*, 11 (1), 16-20. DOI:10.26442/2075-082X.11.1.16-20.
 5. Almeida, P., Azevedo, A., Rodrigues, R., Dias, P., Frioes, F., Vazquez, B., ... Barros, H. (2003). B-type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rev. Port. Cardiol.*, 22 (3), 327-36. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847875>.
 6. Borges, V.T.M., Zanati, S. G., Peracoli, M.T.S., Poiati, J.R., Romao-Veiga, M., Peracoli, J. C., & Thilaganathan, B. (2018). Maternal left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide concentration in early- and late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 51 (4), 519-523. doi: 10.1002/uog.17495.
 7. Grewal, J., McKelvie, R., Lonn, E., Tait, P., Carlsson, J., Gianni, M., & Persson, H. (2008). BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *European Journal of Heart Failure*, 10 (3), 252-259. doi:10.1016/j.ejheart.2008.01.017.
 8. Hlubocka, Z., Jachymova, M., Heller, S., Umnerova, V., Danzig, V., & Lanska, V. (2009). Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiological Research*, 58 (6), 785-92.
 9. Kupari, M., Hautanen, A., Lankinen, L., Koskinen, P., Virolainen, J., Nikkila, H., & White, P. (1998). Associations Between Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms and Left Ventricular Size, Mass, and Function. *Circulation*, 97 (6), 569-75. DOI:10.1161/01.cir.97.6.569.
 10. Ledwidge, M., Gallagher, J., Conlon, C., Tallon, E., O'Connell, E., Dawkins, I., ... McDonald, K. (2013). Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure. *JAMA*, 310 (1), 66-74. doi:10.1001/jama.2013.7588.
 11. Lukowicz, T., Fischer, M., Hense, H. W., D'ring, A., Stritzke, J., Riegger, G., ... Luchner, A. (2005). BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy. *European Journal of Heart Failure*, 7 (4), 525-531. doi:10.1016/j.ejheart.2004.12.010.
 12. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... Waggoner, A. D. (2016). 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.*, 29 (4), 277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
 13. Pashkova, I., Zhebel, V. M., Palahniuk, H. O., Sakovych, O. O., Starzhynska, O. L., ... Gumenyuk, A. F. (2015). 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*, 2 (1), 13-23. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/299388828_The_BNP_Gene_Polymorphism_as_a_Regulator_of_Brain_Natriuretic_Peptide_Plasma_Level_in_Men_wit_h_Uncomplicated_Essential_Hypertension_and_Left_Ventricular_Hypertrophy.
 14. Sookoian, S., Gianotti, T., & Pirola, C. (2009). Role of the C-344T aldosterone synthase gene variant in left ventricular mass and left ventricular structure-related phenotypes. *Electrolyte Blood Press*, 7 (2), 67-72. DOI: 10.1136/hrt.2007.119545.
 15. Wang, L., Zhou, J., Zhang, B., Wang, H., Li, M., Niu, Q., Chen, Y., & Chen, R., Wen, S. (2015). Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System*, 16 (4), 858-871. <https://doi.org/10.1177/1470320314535459>.
 16. Wong, P. C., Guo, J., & Zhang, A. (2017). The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv. Physiol. Educ.*, 41 (2), 179-185. doi: 10.1152/advan.00177.2016.
 17. Xanthakis, V., Larson, M. G., Wollert, K. C., Aragam, J., Cheng, S., Ho, J., ... Vasan, R. S. (2013). Association of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress With Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction: Implications for Screening. *Journal of the American Heart Association*, 2 (6), e000399-e000399. doi:10.1161/jaha.113.000399.
 18. Yin, C., Gu, W., Gao, Y., Li, Z., Chen, X., Li, Z., Chen, X., Li, Zh. & Wen, Sh. (2017). Association of the -344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin. Exp. Hypertens.*, 39 (6), 562-569. doi: 10.1080/10641963.2017.1291660.

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У МУЖЧИН С НЕОСЛОЖНЕННОЙ И АСИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА CYP11B2

Лозинская М.С.

Аннотация. Один из активных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), альдостерон, по данным многих исследований, влияет на возникновение процессов ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, возникновения его дисфункции. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы (CYP11B2), ответственного за продукцию альдостерона, возможен, причастен к вариабельности активности РААС. Мозговой натрийуретический пептид (МНП) является общепризнанным маркером для диагностики хронической сердечной недостаточности и является контррегуляторным пептидом по отношению к РААС и ее компонентам. Целью нашего исследования было изучить уровни плазменных концентраций МНП у мужчин с неосложненной гипертонической болезнью, носителей полиморфных вариантов гена CYP11B2. В исследовании приняли участие 150 мужчин: 50 вошли в контрольную группу и 100 мужчин составили основную группу, больные ГБ I-II стадий. Всем участникам исследования выполняли стандартное эхокардиографическое обследование, определение плазменной концентрации МНП в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и определение C-344T

полиморфизма гена CYP11B2 в образцах венозной крови методом ПЦР. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного статистического пакета STATISTICA 10.0. В случае соответствия нормальному распределению, полученные результаты приводили в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения. В случае несоответствия - приводили медиану с указанием 25-75% квартилей, включающих половину всех значений параметра. При сравнении групп по тем или иным параметрам при нормальном распределении использовали критерий t Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения - его непараметрические аналоги: критерий Манна-Уитни, или метод дисперсионного анализа (ANOVA). Было установлено, что мужчины-носители CC полиморфизма гена CYP11B2 характеризовались наиболее высокими плазменными концентрациями МНП, причем в группе пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) именно у представителей этого полиморфного варианта гена CYP11B2 они свидетельствовали о наличии более выраженных диастолических нарушений и процессов ремоделирования ЛЖ, что подтверждалось данными УЗ обследования сердца. В свою очередь, носительство TT полиморфизма гена CYP11B2 ассоциировалось с избыточной массой тела и меньшим уровнем МНП.

Ключевые слова: альдостеронсинтаза, генетический полиморфизм, МНП, CYP11B2, альдостерон, РААС, гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN THE DIAGNOSIS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN MEN WITH UNCOMPLICATED AND ASYMPTOMATIC HYPERTENSION WITH POLYMORPHIC VARIANTS OF ALDOSTERONE SYNTHASE GENE

Lozinska M.

Annotation. According to previous studies, aldosterone is responsible for myocardial remodeling and, ultimately, myocardial dysfunction. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) as the main controller of aldosterone may be involved in the variability of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activity. Brain natriuretic peptide (BNP) is a marker for the diagnosis of chronic heart failure and it's a contraregulatory peptide of RAAS. The aim of our study was to investigate the levels of BNP plasma concentrations in men with uncomplicated hypertension, carriers of polymorphic variants of the CYP11B2 gene. The study involved 150 men: 50 men of control group and 100 men of main group patients with hypertension of I-II stages. Each participant underwent office blood pressure measurement, echocardiography, determination of plasma levels of BNP in serum by immunoassay (ELISA) and determination of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene in venous blood samples by PCR. Mathematical processing of obtained data was performed using standard statistical package STATISTICA 10.0. In accordance with the normal distribution, obtained results were presented as mean and standard deviation. In case of discrepancy of normal distribution a median of 25-75% of quartiles, including half of all parameter values, was given. For comparing groups by investigated parameters, the Student's t test was used for normal distribution, and in the absence of normal distribution, its non-parametric analogs were used: the Mann-Whitney or ANOVA test. It was found that male carriers of CC polymorphism of CYP11B2 gene had higher plasma concentrations of BNP and in the group of patients with essential hypertension and left ventricle hypertrophy (LVH) the representatives of this polymorphic variant of CYP11B2 gene had more severe diastolic disorders and signs of myocardial remodeling. The TT carrier of the CYP11B2 gene polymorphism was associated with excess body mass and lower BNP levels.

Keywords: aldosteronesynthase, genetic polymorphism, BNP, CYP11B2, aldosterone, RAAS, hypertension, left ventricular hypertrophy.