DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-15

УДК: 616.12-07:575.113

“БУТИ ЧИ НЕ БУТИ?” ПЕРСПЕКТИВИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ CNP ЯК СИГНАЛЬНОГО ПОКАЗНИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН МІОКАРДУ ПРИ ЕСЕНЦІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Сурсаєва Л. М.

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

Відповідальний за листування:
e-mail: ludmilasursaeva@gmail.com

Статтю отримано 07 липня 2021 р.; прийнято до друку 05 серпня 2021 р.

Анотація. Протягом останніх десятиліть постійно зростає кількість досліджень щодо ролі відомих і нових біомаркерів в діагностиці серцево-судинних захворювань, серед яких вагоме місце посідає сімейство натрійуретичних пептидів. Однак, щодо одного із його представників - судинного натрійуретичного пептиду (CNP), питання визначення остаточної його ролі й досі залишається відкритим. Метою дослідження було доповнення даних щодо можливостей застосування CNP як біомаркеру структурно-функціональних змін міокарда при неускладненій та ускладненій есенціальній гіпертензії (ЕГ) у жінок постменопаузального віку при носійстві поліморфних варіантів гена BNP. Було обстежено 180 осіб жіночої статі 40-65 років, що проживають в Подільському регіоні України: 62 жінки з неускладненою ЕГ з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), 51 жінка з ЕГ, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю (ХСН), та 67 жінок без ознак серцево-судинної патології, що склали групу контролю. Усім пацієнткам було проведено стандартизоване загально-клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Генотипування гена BNP проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Плазмові концентрації натрійуретичного пептиду визначали плашковим твердофазним імуноферментним методом. Математичну обробку проводили з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 10.0, застосовуючи параметричні та непараметричні статистичні методи. Частоту розподілу поліморфних варіантів гену у популяції перевіряли згідно рівноваги Харді-Вайнберга. Встановлено, що серед поліморфних варіантів гену BNP у жінок 40-65 років достовірно переважає частота носійства генотипу T381C та алелі C, при цьому успадкування певного виду поліморфного варіанту гена BNP не впливає на концентрацію CNP в плазмі крові в усіх обстежених групах жінок. Достовірно найвищий рівень плазмової концентрації CNP, що становив $6,63 \pm 0,13$ пмоль/мл, було визначено у представників групи з ЕГ, що ускладнена ХСН. У групах жінок як з неускладненою ЕГ, так і з ЕГ, що ускладнена ХСН, величина IMT обернено корелює із рівнем CNP у плазмі крові.

Ключові слова: біомаркер, CNP, BNP, ген, плазмові рівні, есенціальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, ремоделювання, гіпертрофія лівого шлуночка.

Вступ

Судинний натрійуретичний пептид (CNP) - третій представник сімейства натрійуретичних пептидів (НУП), біологічно активних речовин, активність яких сприяє збалансованості ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та функції міокарду та ендотелію судин.

З моменту відкриття та виділення чистого CNP у 90-х роках ХХ ст., роль цього пептиду у регуляції серцевої діяльності значною мірою ігнорувалася, оскільки більшість досліджень зосереджувались на серцевих гормонах ANP (передсердний натрійуретичний пептид) та BNP (мозковий натрійуретичний пептид). Крім цього, експресія CNP у кардіоміоцитах значно нижча, ніж у ANP та BNP, що наштовхнуло дослідників на міркування про відсутність суттєвої та значущої ролі базальної секреції пептиду в регуляції серцевої функції [2, 14].

Першим та ключовим біологічним ефектом, яким володіє CNP, була визнана потужна вазодилатація. Подальші дослідження виявили, що натрійуретичний пептид C-типу виділяється у відповідь на появу прозапальних цитокінів, ймовірно, при активації взаємодії між макрофагальними цитокінами та ендотелієм судин, пригнічує індуковану ендотеліном-1 проліферацію та

гіпертрофію гладком'язових клітин, забезпечуючи судинний гомеостаз та виступаючи природним та потужним антагоністом рушійних сил ендотеліальної дисфункції (ЕД), яка відіграє значну роль у патогенезі есенціальної гіпертензії (ЕГ) [13, 15, 19].

Однак, з плином часу збільшувалась кількість робіт, що доводили зв'язок плазмових рівнів CNP не лише із судинними змінами при ЕГ, а й, як наслідок, із ремоделюванням міокарду шлуночків при розвитку серцевої недостатності (СН) [2, 10, 12, 14, 23].

Ремоделювання серця при СН характеризується проліферацією фібробластів, трансформацією міофібробластів та відкладенням колагену, що призводить до збільшення жорсткості міокарда та розвитку фіброзу серця [14]. CNP експресується та вивільняється серцевими фібробластами у відповідь на прозапальні та профібротичні сполуки (основний фактор росту фібробластів, ендотелін-1 тощо), чинить антифібротичну дію і значно сильніше сприяє зниженню росту фібробластів та синтезу позаклітинного матриксу, ніж інші натрійуретичні пептиди [8].

Експерименти, проведені на ізольованих кардіомі-

оцитах щурів, показали, що CNP зменшує індуковану ендотеліном-1 та ангіотензином II гіпертрофію кардіоміоцитів, що надає пептиду властивостей природного антагоніста РААС та доводить його безпосередню роль у пригніченні активності ланок "гіпертрофічного каскаду" [14].

Дана концепція підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між плазмовими концентраціями пептиду та серцево-судинними патологіями: підвищений рівень циркулюючого CNP пов'язаний з фенотипом високого серцево-судинного ризику у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка [18].

Крім того, за даними деяких досліджень, рівень попередника CNP у плазмі крові у хворих на СН корелює із ступенем важкості захворювання та є сильним предиктором усіх причин смертності та госпіталізації у пацієнтів із СН із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) [1, 3, 5, 6, 10, 11, 12].

Беручи до уваги вищевказані факти, стає зрозумілим, що подальші дослідження ролі CNP у розвитку та прогресуванні серцево-судинної патології є перспективними та вкрай необхідними. Але більшість подібних досліджень проводяться на змішаних когортах не лише за статевою, а і по національною належністю, що виключає можливість індивідуалізованого, диференційного підходу до діагностики [4].

Дане дослідження було зосереджено на визначенні плазмових рівнів CNP у жінок постменопаузального віку, що проживають в Подільському регіоні України, з урахуванням генетичних (носійство поліморфних варіантів гена BNP) та додаткових факторів (вік, маса тіла, ступінь та стадія ГХ, наявність СН). Окремо було проаналізовано можливі асоціації між плазмовими концентраціями CNP та структурно-функціональними показниками міокарда у даних осіб.

Мета роботи - уточнення можливостей застосування CNP як показника структурних та функціональних змін серцево-судинної системи при ЕГ та ХСН у жінок-носійок поліморфних варіантів гена BNP, що проживають у Подільському регіоні України.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження: обстежено 180 осіб жіночої статі постменопаузального віку (40-65 років), що мешкають в Подільському регіоні України протягом трьох послідовних поколінь. Загальна когорта була поділена на дві групи: контрольну (67 осіб без ознак серцево-судинної патології) та основну (113 осіб, хворих на ЕГ). У 62 обстежених жінок з основної групи було діагностовано неускладнену ЕГ з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) при збереженій систолічній функції, 51 особа мала ЕГ, що ускладнена ХСН не вище II-III класу за NYHA. Середній вік жінок групи контролю становив $56,43 \pm 0,64$ років, жінок з неускладненою ЕГ - $57,3 \pm 0,61$ років, жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН - $59,9 \pm 0,59$ років.

Період менопаузи у обстежених жінок було встанов-

лено анамнестично (відсутність місячних протягом 6 місяців і більше) та підтверджено лабораторним визначенням концентрації фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) у плазмі крові.

Проведення клінічного, інструментального та лабораторного обстеження жінок, а також аналіз особистої медичної документації відбувся після підписання інформованої згоди на участь в науковому дослідженні та на обробку персональних даних з обов'язковим дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [7].

Особи для дослідження були відібрані шляхом проведення опитування, збору анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного обстеження, аналізу медичної документації (амбулаторних карт, протоколів обстеження, консультативних заключень тощо).

Жінки, що складали контрольну групу, не вказували скарг, результати їх об'єктивного та додаткових методів дослідження не підтвердили наявності будь-яких патологічних змін з боку серцево-судинної системи, а в медичній документації не виявлено вказівок на наявну чи перенесену серцево-судинну патологію.

Важкі порушення серцевого ритму, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, новоутворення, важкі порушення функції нирок та печінки, ендокринні, ревматичні, автоімунні захворювання, хвороби системи крові були визначені як критерії виключення з дослідження.

Діагноз есенціальна гіпертензія встановлювали у відповідності з клінічними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року. Клас ХСН визначався згідно критеріїв Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів.

Дослідження структурно-функціонального стану серця проводили за допомогою ехокардіографії трансторакальним методом в М- і В-режимах, відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE), з визначенням основних гемодинамічних показників.

Згідно із рекомендаціями з лікування хворих з артеріальною гіпертензією Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року для жінок ехокардіографічною ознакою ГЛШ вважали $\text{ІММЛШ} > 47 \text{ г/м}^2$. Систолічну функцію лівого шлуночка визначали за величиною фракції викиду (ФВ). При $\text{ФВ} \geq 40\%$ систолічну функцію вважали збереженою.

Генотипування поліморфних варіантів гена BNP (SNP rs198389: T381C) було проведено методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження було здійснено спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ "Полтавський державний медичний університет" (м. Полтава, керівник - проф. І. П. Кайдашев) [22].

Концентрацію С-натрійуретичного пептиду (CNP) у плазмі крові обстежуваних визначали імуносорбентним методом ELISA. У дослідженні використовували реактиви "RayBio® Human CNP/Natriuretic Peptide ELISA Kit" (США).

Математичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 10.0, застосовуючи параметричні та непараметричні статистичні методи. Частоту розподілу поліморфних варіантів гену у популяції перевіряли згідно рівноваги Харді-Вайнберга [9].

Результати. Обговорення

Як повідомлялось у попередніх публікаціях [20, 21] цитогенетичне дослідження щодо носійства поліморфних варіантів гену BNP (SNP rs198389: T381C) встановило, що серед жінок контрольної групи 31,34% (n=21) мають варіант генотипу T381T, 52,24% (n=35) жінок - генотип T381C і 16,42% (n=11) є гомозиготами по алелі С - тобто мають генотип C381C. Визначено, що в контрольній групі обстежених жінок переважають гетерозиготи T381C (рсс-тт<0,05; ртс-сс<0,05; ртс-тт<0,05).

У жінок з ЕГ розподіл частот поліморфних варіантів гену BNP був подібним до групи контролю. У 35,48% (n=22) жінок з неускладненою ЕГ з ГЛШ визначено генотип T381T, 50,00% (n=31) обстежених даної підгрупи були гетерозиготами T381C та 14,52% (n=9) жінок мали генотип C381C.

У жінок, що хворіють на ЕГ, ускладнену ХС, генотип T381T було визначено у 37,25% (n=19) обстежених, генотип T381C - у 47,06% (n=24) та генотип C381C - у 15,69% (n=8) респондентів.

Отримані дані співзвучні з даними авторів Франції, Англії, США, що досліджували змішані когорти, та з результатами вітчизняних робіт, де встановлено подібні співвідношення у групах осіб чоловічої статі в аналогічних вікових межах (у обстежених чоловіків генотип T381C достовірно переважав над генотипами T381C та C381C) [16, 17].

При проведенні статистичного аналізу у зв'язку із відносно малою кількістю носіїв генотипу C381C з метою уніфікації та задля зручності аналізу було сформовано об'єднану групу носіїв алелі С, в яку увійшли гетерозиготи T381C та гомозиготи C381C.

Встановлено, що в усіх групах жінок постменопаузального віку, що проживають в Подільському регіоні України, достовірно переважають носії алелі С (табл. 1).

Плазмові рівні натрійуретичних пептидів є з одного боку опосередкованими маркерами активності РААС, як патогенетичної ланки артеріальної гіпертензії, а з іншого виступають у ролі її опонентів, протидіючи структурним та функціональним змінам серцево-судинної системи при розвитку та прогресуванні ЕГ та ХСН. Дане дослідження було сфокусовано на можливій асоціації плазмових концентрацій CNP з цими змінами.

Таблиця 1. Розподіл частот генотипів серед жінок, мешканок Подільського регіону України з ЕГ, (%).

Генотип \ Група	Група контролю (n=67)	Жінки з неускладненою ЕГ з ГЛШ (n=62)	Жінки з ЕГ, що ускладнена ХСН II-III класу (n=51)	p
T381T (n=62)	31,34 % (n=21) (1)	35,48 % (n=22) (2)	37,25 % (n=19) (3)	p ₂₋₁ >0,05 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05
Носії алелі С (n=118)	68,66 % (n=46) (4)	64,52 % (n=40) (5)	62,75 % (n=32) (6)	p ₅₋₄ <0,05 p ₆₋₄ <0,05 p ₆₋₅ >0,05
p	p ₄₋₁ <0,05	p ₅₋₂ <0,05	p ₆₋₃ <0,05

Рис. 1. Плазмові рівні CNP у жінок постменопаузального віку, що проживають в Подільському регіоні України.

Рис. 2. Плазмові рівні CNP при носійстві поліморфних алелів гена BNP у жінок постменопаузального віку, що проживають в Подільському регіоні України.

Визначено, що рівень CNP у плазмі крові жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, становить $6,63 \pm 0,13$ пмоль/мл і є достовірно вищим, ніж при неускладненій ЕГ з ГЛШ ($4,90 \pm 0,18$ пмоль/мл) та у жінок без ознак серцево-судинної патології ($3,44 \pm 0,10$ пмоль/мл) ($p < 0,05$) (рис. 1).

Окрім того визначено, що у жінок плазмові рівні CNP не залежать від носійства того чи іншого поліморфного варіанту гена BNP ($p > 0,05$) (рис. 2) і, очевидно, подальші наукові дослідження слід здійснювати в напрямку пошуку взаємозв'язків між плазмовими рівнями цього біомаркера та експресією саме гена CNP. На противагу у

Рис. 3. Плазмові рівні CNP у жінок Подільського регіону України в залежності від віку.

Примітка. * - у дослідженні відсутні жінки, що у віці 45-49 років хворіють на ЕГ, ускладнену ХСН.

Рис. 4. Плазмові рівні CNP у жінок Подільського регіону України в залежності від ІМТ.

чоловіків 40-60 років, що проживають в Подільському регіоні, за даними оригінального дослідження, достовірно вищі концентрації CNP у межах груп були зафіксовані у носіїв алелі С [16, 17].

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

Першим чинником був обраний вік. Визначено, що достовірно найвищі показники CNP у плазмі крові мали жінки старше 60 років, які страждають на ЕГ, ускладнену ХСН ($p<0,05$) (рис. 3).

У більшості наукових джерел фігурують вказівки на те, що при збільшенні маси жирової тканини, плазмові рівні CNP знижуються за рахунок підвищення ензиматичної деградації пептиду нейтральною ендопептидазою адипоцитів [23]. Тому в даному дослідженні було по-

ставлено завдання підтвердити чи спростувати вказані дані стосовно когорти жінок Подільського регіону України 40-65 років, що хворіють на ЕГ.

Було визначено, що у пацієток як з неускладненою ЕГ з ГЛШ, так і з ЕГ, що ускладнена ХСН, при збільшенні ІМТ плазмові рівні CNP достовірно знижуються ($p<0,05$) (рис. 4). Хоча у чоловіків подібної залежності вказано не було [16, 17].

Враховуючи той факт, що базовим біологічним ефектом натрійуретичного пептиду С-типу є потужна вазодилатація та протидія ключовим ланкам ендотеліальної дисфункції як патогенетичної складової ЕГ, було проаналізовано рівні CNP при різних ступенях АГ. Визначено, що у жінок Подільського регіону 40-65 років концентрація CNP у плазмі крові не відрізняється в групах з різним ступенем АГ.

Поряд із розвитком структурно-функціональних змін у судинах, таких як ендотеліальна дисфункція, при ЕГ зазнає змін і міокард. Ремодельовання міокарда пов'язане з високим ризиком розвитку ускладнень - порушень ритму серця, інфаркту міокарда, цереброваскулярних катастроф, серцевої недостатності. У дослідженні методом рангової кореляції Спірмена були проаналізовані кореляційні зв'язки між показниками серцевої геометрії і гемодинаміки та плазмовими рівнями CNP.

Встановлено, що у жінок постменопаузального віку, хворих на неускладнену ЕГ з ГЛШ рівні пептиду в плазмі крові позитивно корелюють із КДР, іКДР, іКСО та УІ. У жінок з ЕГ, що ускладнена ХСН, позитивні кореляційні зв'язки визначено між плазмовими рівнями CNP та КДР,

Таблиця 2. Показники кореляції рівня CNP в плазмі крові та показників внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки у жінок з ЕГ (метод рангової кореляції Спірмена).

Показники	Пацієнтки з неускладненою ЕГ з ГЛШ (n=62)		Пацієнтки з ЕГ, що ускладнена ХСН (n=51)	
	R	p	R	p
КДР, см	+0,32	<0,05	+0,58	<0,05
КСР, см	+0,16	>0,05	+0,31	<0,05
ТЗСЛШ, см	-0,02	>0,05	+0,35	<0,05
ТМШП, см	+0,15	>0,05	+0,23	>0,05
ВТС, ум.од.	-0,15	>0,05	-0,03	>0,05
іММЛШ, г/м ²	+0,23	>0,05	+0,44	<0,05
іКДО, мл/м ²	+0,44	<0,05	+0,6	<0,05
іКСО, мл/м ²	+0,29	<0,05	+0,38	<0,05
ФВ, %	+0,04	>0,05	-0,018	>0,05
СІ, л/м ²	+0,22	>0,05	+0,01	>0,05
УІ, мл/м ²	+0,25	<0,05	+0,11	>0,05
ЛП, см	-0,13	>0,05	-0,013	>0,05
Е/А, ум.од.	-0,10	>0,05	-0,44	<0,05
САТ, мм рт.ст.	+0,11	>0,05	+0,15	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	+0,08	>0,05	-0,09	>0,05
ЧСС, за 1 хв.	-0,05	>0,05	-0,30	<0,05

КСР, ТЗСЛШ, ІММЛШ, ІКДО, ІКСО, як характеристиками ГЛШ, та негативний кореляційний зв'язок - із показником Е/А, як одного із показників діастолічної дисфункції (табл. 2) ($p < 0,05$).

Знайдені кореляційні співвідношення підтверджують дані про сигнальну функцію CNP щодо структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при ЕГ та ХСН, таких як ГЛШ та діастолічна дисфункція, та спрямовують вектор подальших досліджень в площину індивідуалізованого та диференційного підходу до використання CNP як перспективного біомаркера з урахуванням усіх впливаючих факторів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У жінок постменопаузального віку Подільського регіону України серед поліморфних варіантів гену BNP достовірно переважає частота носійства генотипу T381C та алелі C.

2. Жінки з ЕГ, що ускладнена ХСН, мають вищі плазмові рівні CNP у порівнянні із пацієнтками з неускладненою ЕГ з ГЛШ та особами без ознак серцево-судинних захворювань.

3. Носійство певного виду поліморфного варіанту гену BNP не асоціюється з певними концентраціями CNP в плазмі крові в усіх обстежених групах жінок.

4. Найвищі показники CNP в плазмі крові мали жінки

старше 60 років, які страждають на ЕГ, ускладнену ХСН.

5. Концентрація CNP у плазмі крові суттєво не відрізнялась при різних ступенях АГ в усіх групах обстежених жінок.

6. Встановлено, що в основній групі у жінок вищі значення ІМТ достовірно асоціювались із нижчими плазмовими рівнями CNP.

7. Поглиблення процесів ремоделювання міокарду шлуночків та наростання діастолічної дисфункції асоціюється із вищими плазмовими рівнями CNP у жінок з ЕГ 40-65 років.

Подальші наукові дослідження планується здійснювати в напрямку пошуку взаємозв'язків між плазмовими рівнями цього біомаркера та експресією саме гена CNP з метою впровадження персоналізованого підходу до діагностики структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при ЕГ з урахуванням генетичних та гуморальних чинників.

Подяка

Це дослідження було проведено без фінансової участі будь-якої державної, комерційної або некомерційної організації. Ми дякуємо усім пацієнтам, лікарям, медсестрам та адміністрації КНП "Вінницький обласний спеціалізований клінічний диспансер радіаційного захисту населення ВОР" (м. Вінниця, Україна) за допомогу у здійсненні даного дослідження.

Список посилань - References

- [1] Azer, J., Hua, R., Vella, K., & Rose, R. A. (2012). Natriuretic peptides regulate heart rate and sinoatrial node function by activating multiple natriuretic peptide receptors. *J Mol Cell Cardiol.*, 53(5), 715-724. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.08.020
- [2] Bubb, K. J., Aubdool, A. A., Moyes, A. J., Lewis, S., Drayton, J. P., Tang, O., ... & Hobbs, A. J. (2018). Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Is a Critical Regulator of Angiogenesis and Vascular Remodeling. *Circulation*, 139(13), 1612-1628. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036344>
- [3] Buttgeriet, J., Shanks, J., Li, D., Hao, G., Athwal, A., Langenickel, T. H., ... & Herring, N. (2016). C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor B signalling inhibits cardiac sympathetic neurotransmission and autonomic function. *Cardiovasc Res.*, 112(3), 637-644. doi: 10.1093/cvr/cvw184
- [4] Clerico, A., Masotti, S., Musetti, V., & Passino, C. (2019). Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J Lab Precis Med.*, 4, 8. doi: 10.21037/jlpm.2019.01.03
- [5] Dickey, D. M., Dries, D. L., Margulies, K. B., & Potter, L. R. (2012). Guanylyl cyclase (GC)-A and GC-B activities in ventricles and cardiomyocytes from failed and non-failed human hearts: GC-A is inactive in the failed cardiomyocyte. *J Mol Cell Cardiol.*, 52(3), 727-732. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.11.007
- [6] Egom, E. E., Vella, K., Hua, R., Jansen, H. J., Moghtadaei, M., Polina, I., ... & Rose, R. A. (2015). Impaired sinoatrial node function and increased susceptibility to atrial fibrillation in mice lacking natriuretic peptide receptor C. *J Physiol.*, 593(5), 1127-1146. doi: 10.1113/jphysiol.2014.283135
- [7] Helsinki Declaration of the World Medical Association (2010). *Morphology*, 4(2), 65-68. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_4_2_10
- [8] Ichiki, T., Schirger, J. A., Huntley, B. K., Brozovich, F. V., Maleszewski, J. J., Sandberg, S. M., ... & Burnett, J. C. Jr. (2014). Cardiac fibrosis in end-stage human heart failure and the cardiac natriuretic peptide guanylyl cyclase system: regulation and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol.*, 75, 199-205. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.001
- [9] Junkerov, V. I., & Grigoriev, S. G. (2002). *Mathematical and statistical processing of medical research data*. St. Petersburg: Military Medical Acad.
- [10] Lok, D. J., Klip, I. T., Voors, A. A., Lok, S. I., Bruggink-Andre de la Porte, P. W., Hillege, H. L., ... & van der Meer, P. (2014). Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.*, 16(9), 958-966. <https://doi.org/10.1002/ehf.140>
- [11] Martin, F. L., Sangaralingham, S. J., Huntley, B. K., McKie, P. M., Ichiki, T., Chen, H. H., ... & Burnett, J. C. Jr. (2012). CD-NP: a novel engineered dual guanylyl cyclase activator with anti-fibrotic actions in the heart. *PLoS One*, 7, e52422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052422>
- [12] Michel, K. W., Werner, F., Prentki, E., Abesser, M., Voelker, K., Baba, H. A., ... & Kuhn, M. (2018). Blood pressure independent actions of C-type natriuretic peptide in hypertensive heart disease. *Clin Res Cardiol.*, 107(1), 1258.
- [13] Moyes, A. J., Khambata, R. S., Villar, I., Bubb, K. J., Baliga, R. S., Lumsden, N. G., ... & Hobbs, A. J. (2014). Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *J Clin Invest.*, 124(9), 4039-4051. doi: 10.1172/JCI74281
- [14] Moyes, A. J., Chu, S. M., Aubdool, A. A., Dukinfield, M. S., Margulies, K. B., Bedi, Jr K. C., ... & Hobbs, A. J. (2020). C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function. *European Heart Journal*, 41(9), 1006-1020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa001>

- doi.org/10.1093/eurheartj/ehz093
- [15] Nakao, K., Kuwahara, K., Nishikimi, T., Nakagawa, Y., Kinoshita, H., Minami, T., ... & Nakao, K. (2017). Endothelium-derived C-type natriuretic peptide contributes to blood pressure regulation by maintaining endothelial integrity. *Hypertension*, 69(2), 286-296. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08219
- [16] Pashkova, Yu. P., & Zhebel, V. M. (2015). Features of the structural organization of the brain natriuretic peptide gene and the level of its plasma concentration in men, residents of the Podolsk region. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 25, 12-16.
- [17] Pashkova, Yu. P., Zhebel, N. V., Antomono, M. Yu., Sakovich, O. O., Starzhinskaya, O. L., Zhebel, V. M., ... & Sivak, V. G. (2015). A method for predicting the risk of developing chronic heart failure on the background of hypertension in men 40-60 years: US Pat. 112123 Ukraine / № a201500795; declared 02.02.15; publ. 25.07.16, bul. № 14
- [18] Sangaralingham, S. J., McKie, P. M., Ichiki, T., Scott, C. G., Heublein, D. M., Chen, H. H., ... & Burnett, J. C. Jr. (2015). Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population. *Hypertension*, 65(6), 1187-1194. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05366
- [19] Spirane, K., Chen, W., Werner, F., Nikolaev, V. O., Naruke, T., ... & Kuhn, M. (2018). Endothelial C-type natriuretic peptide acts on pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure. *Circulation*, 138(5), 494-508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383
- [20] Sursaieva, L. M., Zhebel, V. M., Pashkova, Yu. P., Kulchevich, L. V., & Shevchuk, O. K. (2020). BNP: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркера кризь призму статевого диморфізму [BNP: phenotypic features of plasma concentration of biomarkers through the prism of sexual dimorphism]. *Вісник Вінницького національного медичного університету - Reports of Vinnytsia National Medical University*, 4(24), 571-576. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02
- [21] Sursaieva, L., & Zhebel, V. (2021). The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. *Sapporo Medical Journal*, 55(07).
- [22] Utkin, L. V., & Zhuk, Y. A. (2016). A Genome-Wide Association Study using Pairwise Comparison Matrices. *SPIIRAS Proceedings*, 4(47), 225. DOI:10.15622/sp.47.12
- [23] Voronkov, L. G., Berezin, O. E., Zharinova, V. Yu., Zhebel, V. M., Koval, O. A., Rudyk, Yu. S., G. & Tseluyko, V. Y. (2019). Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiologists]. *Український кардіологічний журнал - Ukrainian Journal of Cardiology*, 26(2), 11-22. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2019_26_2_4

"TO BE OR NOT TO BE?" PROSPECTS AND POSSIBILITIES OF CNP APPLICATION AS A SIGNAL INDICATOR OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

Sursaieva L. M.

Annotation. In recent decades, the number of studies on the role of known and new biomarkers in the diagnosis of cardiovascular problems, among which your place is in the family of natriuretic peptides, has been growing for a long time. However, one of its representatives, vascular natriuretic peptide (CNP), has been restored, and the question of determining its final role still remains open. The aim of the study was to supplement the data on the possibility of using CNP as a biomarker of structural and functional changes in the myocardium in uncomplicated and complicated essential hypertension (EH) in postmenopausal women with polymorphic variants of the BNP gene. We examined 180 women aged 40-65 living in the Podillia region of Ukraine: 62 women with uncomplicated EH with left ventricular hypertrophy (LVH), 51 women with EH complicated by chronic heart failure (CHF), and 67 women without symptoms cardiovascular pathology, which formed the control group. All patients underwent a standardized general clinical, instrumental and laboratory examination. Genotyping of the BNP gene was performed by polymerase chain reaction. Plasma concentrations of natriuretic peptide were determined by plate solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. Mathematical processing was performed using the standard statistical package Statistica 10.0, using parametric and nonparametric statistical methods. The frequency of distribution of polymorphic gene variants in the population was checked according to the Hardy-Weinberg equilibrium. It was found that among the polymorphic variants of the BNP gene in women aged 40-65 years, the frequency of carriers of the T381C genotype and C allele significantly prevails, while inheriting a certain type of polymorphic variant of the BNP gene does not affect the concentration of CNP in blood plasma in all examined groups. Significantly the highest level of plasma concentration of CNP, which was 6.63 ± 0.13 pmol/ml, was determined in members of the group with EH complicated by CHF. In groups of women with both uncomplicated EH and EH complicated by CHF, BMI is inversely correlated with plasma CNP levels.

Keywords: biomarker, CNP, BNP, gene, plasma levels, essential hypertension, chronic heart failure, remodelling, left ventricular hypertrophy.