

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 I стадії достовірно позитивно корелювали з кінцево-діастолічним розміром порожнини лівого шлуночка (КДР) ($r = +0,39$, $p < 0,05$), кінцево-систолічним розміром порожнини лівого шлуночка (КСР) ($r = +0,43$, $p < 0,05$), індексом лівого передсердя ($r = +0,32$, $p < 0,05$) і параметром ехорефлексивності ВВ (broad band) ($r = +0,47$, $p < 0,05$;) та достовірно негативно із параметрами 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 ехорефлексивності 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 ехорефлексивності. 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 СYP11B2 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 СYP11B2. 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 СYP11B2 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, СYP11B2, мозковий натрійуретичний пептид, ехорефлексивність.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Жебель В.М. Оцінка ехорефлективності 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.v6i3.525 *(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 альдостеронсинтети (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).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

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. *(Автором особисто проведено клінічне та інструментальне обстеження учасників дослідження, аналіз та узагальнення його результатів).*
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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
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. *(Здобувачем*

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

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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*
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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*