

АНОТАЦІЯ

Антонюк Я.О. Алельний поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю за коморбідного цукрового діабету 2 типу: діагностичне значення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пашкова Ю. П. Спадкові чинники в регуляції артеріального тиску як чинники розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби: нові реалії та перспективи / Ю. П. Пашкова, В.М. Жебель, Г.О. Палагнюк, Я. О. Антонюк, В.Г. Сивак // Практикуючий лікар. – 2018. – № 1. – С. 16-20. *(Дисертанткою особисто проведено збір та узагальнення наукової інформації з проблеми, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*
2. Антонюк Я. О. Діагностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у чоловіків / Я.О. Антонюк, А.Ф. Гуменюк, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.М. Жебель // Запорозький медичний журнал. – 2020. – № 5(122). – С. 627-636. *(Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*
3. Antoniuk Ya. O. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus / Ya. O. Antoniuk, A. F. Gumeniuk, O. O. Sakovych, V. M. Zhebel // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2020. – №38. – P. 54-60. *(Дисертанткою особисто проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).*
4. Antoniuk Ya.O. Features of hemodynamics in the comorbid course of essential hypertension and type 2 diabetes in men, residents of Podillia, carriers of polymorphic variants of the brain natriuretic peptide gene / Ya. O. Antoniuk, Yu.P. Pashkova, A. F. Gumeniuk, O. O. Sakovych, V. M. Zhebel // Reports of Morphology. – 2020. – №3 (26). – P. 5-13. *(Дисертанткою особисто проведено*

збір та узагальнення наукової інформації з проблеми, написання та оформлення статті виконано у співавторстві).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

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

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

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

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

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