

Ю.П. Пашкова, В.М. Жебель,
Г.О. Палагнюк, Я.О. Антонюк,
В.Г. Сивак

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

СПАДКОВІ ЧИННИКИ В РЕГУЛЯЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ЯК ЧИННИК РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ: НОВІ РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Резюме

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при хронічній серцевій недостатності залишається високою. У зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити серцево-судинний ризик хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі гіпертонічної хвороби та ефективність проведеного лікування. У представленій статті проведено аналіз сучасного погляду на пошук біологічних маркерів, які допоможуть оцінити серцево-судинний ризик хворих із хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова

Хронічна серцева недостатність, гіпертонічна хвороба, поліморфізм гена мозкового натрійуретичного пептиду, мозковий натрійуретичний пептид.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) за темпами зростання захворюваності посідає перше місце серед усієї серцево-судинної патології [1]. Згідно з результатами Фремінгемського дослідження, частота ХСН подвоюється кожне десятиріччя, її наявність у 4 рази збільшує ризик смертельних наслідків, що становить від 15 до 50%, а хворі з артеріальною гіпертензією мають у 6 разів більшу частоту виникнення даного ускладнення [2]. В Україні поширеність у популяції клінічно вираженої ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA становить близько 2 мільйонів осіб [3].

У даному контексті рання діагностика ХСН, адекватна оцінка кардіоваскулярного ризику, вибір стратегії лікування розглядаються як основні детермінанти підвищення виживання та якості життя хворих із ХСН. При цьому роль біологічних маркерів для пацієнтів із різними фенотипами ХСН на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) недостатньо точно визначена. Дотепер встановлено, що еволюція ХСН може бути асоційована зі змінами у вмісті відповідних індикаторів, що визначаються з досить високою точністю в біологічних рідинах, і відбивати стадію

захворювання, ризик прогресування останнього або вірогідність несприятливих клінічних наслідків [4].

Під біологічним маркером розуміють потенційний параметр, що визначається, розрахунок якого відрізняється високою точністю, надійністю і відтворюваністю та дозволяє відображати стан здоров'я, напруженість фізіологічних процесів, величину ризику або факт розвитку захворювання та його стадію (клінічну або доклінічну), а також його прогресування або реверсію [5].

Відповідно до практичних рекомендацій Національної академії клінічної біохімії зі стандартизації біологічних маркерів при серцевій недостатності (National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Laboratory Medicine Guidelines on the Clinical Utilization and Analytical Issues for Cardiac Biomarker Testing in Heart Failure, 2008) [6], для рутинного клінічного використання з діагностичною і прогностичною метою в пацієнтів із ХСН рекомендована обмежена кількість біологічних маркерів, при цьому найбільшу увагу привертають натрійуретичні пептиди (НУП), тропоніни (Т та І), галектин-3, нейротрансмітери і деякі маркери прозапальної активації [7].

© Ю.П. Пашкова, В.М. Жебель, Г.О. Палагнюк, Я.О. Антонюк, В.Г. Сивак

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) із діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності, існують докази, які свідчать на користь визначення мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) з метою виключення або підтвердження наявності ХСН у пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар зі скаргами на задишку. Пороговий рівень МНП становить ≥ 100 пг/мл у пацієнтів із гострим початком серцевої недостатності. Для пацієнтів із поступовим початком і стабільним перебігом ХСН межовий рівень МНП становить ≥ 35 пг/мл. Нормальна концентрація пептиду в нелікованого пацієнта із задишкою і набряками нижніх кінцівок має високе негативне прогностичне значення та заперечує ХСН як можливу причину симптоматики, що особливо важливо при первинному контакті з пацієнтом [8]. Тому в разі підозри на серцеву недостатність першим діагностичним кроком є визначення рівня МНП у плазмі крові як вірогідно раннього і тонкого показника початкових порушень функціонування серцево-судинної системи [9].

Клінічно шлях до розвитку ХСН будь-якого функціонального класу може дещо відрізнятись при різній етіології ураження міокарда. Як відомо, ХСН та ГХ мають низку загальних патогенетичних механізмів, відбитком яких може бути коливання рівня МНП саме в гіпертоніків.

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проведено розрахунок межових рівнів МНП при скринінгових дослідженнях структурно-функціональних порушень у міокарді лівого шлуночка (ЛШ) у чоловіків із ГХ віком від 40 до 60 років. Межовий рівень МНП, який дорівнює 50 пг/мл, із точністю 81,73% дозволяє виявляти осіб із діастолічною дисфункцією, за умови збереження в них систолічної функції міокарда, пороговий рівень МНП — 150 пг/мл із точністю 86,00% можна застосовувати як додатковий критерій діагностики систолічної дисфункції серця у хворих із ГХ [10, 11].

Останніми роками у світі проведено велику кількість клінічних досліджень, під час яких вивчалася роль спадкових чинників, що сприяють виникненню ГХ та ХСН, що ускладнює її перебіг. Більшість учених вважають, що патогенетичну основу ГХ становить певна молекулярна організація цілої низки генів, продукти експресії яких беруть участь у регуляції артеріального тиску (АТ) [12, 13].

Більшість відомих генетичних маркерів ГХ являють собою одноступеневі заміни, а саме поліморфізми (single nucleotide polymorphism — SNP). На відміну від мутацій, які призводять до рідкісних спадкових захворювань, поліморфіз-

ми мають невисоку пенетрантність і часто досить широко поширені в популяції [14].

Можна виділити два основних підходи, що використовуються для пошуку генів, що беруть участь у патогенезі комплексних мультифакторіальних захворювань. По-перше, це дослідження генів-кандидатів, які, виходячи з нашого уявлення про патофізіологічні механізми формування гіпертензивного статусу, можуть бути пов'язані з розвитком ГХ; по-друге, це скринінг усього геному людини [15].

Насамперед вивчається можливий внесок у патогенез ГХ генів, що безпосередньо беруть участь у детермінації роботи основних систем регуляції рівня АТ. До них належать ренін-ангіотензин-альдостеронова (ниркова) система регуляції транспорту іонів і води, загальні (ендокринні) та місцеві (ендотеліозалежні) гормональні системи регуляції тону судин та симпатно-адреналова система, що безпосередньо керує роботою серця і судин. Хоча внесок кожного гена-кандидата в гіпертензивний процес передбачається несуттєвим і до того ж значною мірою залежить від дії чинників середовища та інших генів, проте в окремих дослідженнях вдається ідентифікувати ці гени і встановити зв'язок між їх алельними варіантами і гіпертензивним статусом [16]. Зокрема, в чоловіків і жінок, мешканців різних регіонів України, вивчались частоти поліморфних варіантів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу (АТ1-Р). У дослідженні, проведеному співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, був показаний зв'язок розвитку неускладненої ГХ із поліморфізмом АТ1-Р серед чоловіків зрілого віку, мешканців Вінницької області. У мешканців Вінниччини було доведено вірогідно більшу частоту поширеності генотипів А1166С та С1166С та алелі С у хворих із ГХ. Також встановлено асоціацію носійства генотипу А1166С та алелі С у хворих на ГХ із формуванням вираженої ексцентричної гіпертрофії ЛШ, систолічної та діастолічної дисфункції міокарда ЛШ та формуванням ХСН [17-19].

У дослідженні, проведеному О.Л. Бланар, визначено, що серед чоловіків віком від 40 до 60 років, мешканців Вінницької області, хворих на ГХ, генотипи А1166С та С1166С гена АТ1-Р трапляються вірогідно частіше, ніж серед здорових осіб. У хворих із ГХ та ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ функціонального класу за NYHA частота виявлення осіб із генотипом А1166С у 1,5 раза вище, ніж у чоловіків із ГХ ІІ стадії. Носійство генотипу А1166С гена АТ1-Р у хворих на ГХ чоловіків визначає найбільшу ймовірність — 77% розвитку ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ. При носійстві поліморфних генотипів гена АТ1-Р у чоловіків, хворих на ГХ та ХСН ІІА стадії

II-III функціонального класу за NYHA, встановлено максимальну частоту реєстрації ексцентричної (46 та 56% відповідно для A1166C та C1166C генотипів) та вираженої гіпертрофії ЛШ (69 та 78% відповідно для A1166C та C1166C генотипів). У носіїв алелі С гену АТ1-Р вірогідно частіше реєструється діастолічна дисфункція за псевдонормальним типом (69 та 67% відповідно для A1166C та C1166C генотипів) та систолічна дисфункція міокарда ЛШ (77 та 100% відповідно для A1166C та C1166C генотипів) [20, 21].

У роботі О.О. Сакович та співавт. встановлено, що успадкування жінками постменопаузного віку, мешканок м. Вінниці та Вінницької області, генотипів гену АТ1-Р із наявністю алелі С — А1166С та С1166С асоціюється з вищою ймовірністю виникнення ХСН ІІА стадії II-III функціонального класу за NYHA на тлі ГХ. Успадкування пацієнтками з ГХ генотипів гену АТ1-Р із наявністю алелі С — А1166С та С1166С асоціюється з переважним виявленням вираженої та ексцентричної гіпертрофії ЛШ, діастолічною дисфункцією за псевдонормальним та рестриктивним типами, систолічною дисфункцією міокарда ЛШ. Носійство генотипу С1166С хворими з ГХ з ознаками ХСН ІІА стадії II-III функціонального класу за NYHA асоціюється з вищими рівнями АТ: систолічного артеріального тиску — незалежно від стану систолічної функції ЛШ та діастолічного артеріального тиску — в пацієнток із систолічною дисфункцією ЛШ [22].

Враховуючи антагоністичний характер ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та системи НУП, можна вважати, що рівень МНП може відбивати активність РААС. Це спонукає до пошуку чинників, які можуть впливати, крім активності РААС, на рівень цього біомаркера. Зрозуміло, що для українців таким чинником може виступати поліморфізм гену МНП, що контролює утворення й експресію біомаркера.

На сьогодні активно вивчаються як загальні поліморфізми, так і гаплотип структури основних генів системи НУП [23, 24]. Ген мозкового НУП входить у групу генів, виділених із генерального геному людини, що впливають на регуляцію рівня АТ. Ген МНП людини, розташований на першій хромосомі, складається з трьох екзонів і двох інтронів. Характерною особливістю мРНК МНП є наявність на 3' кінці нетрансльованої ділянки, що складається з повторів AUUUA. Ця ділянка надає молекулі РНК нестабільності, збільшуючи тим самим швидкість її обміну, що призводить до імпульсного характеру синтезу МНП [25] (рис.).

Визначено та вивчено найбільш фізіологічно значущий поліморфізм гену МНП — заміна тиміну на цитозин у 381 положенні (Т-381С), також відомий як SNPrs 198389, однак дані про асоціацію

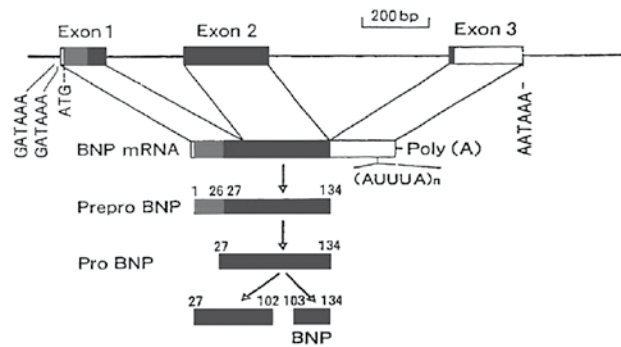


Рисунок. Структура гену й процесінг МНП (адаптовано з Toshio Nishikimi, 2011)

поліморфізму гену МНП із розвитком серцево-судинних захворювань на сьогодні є нечисельними [26]. Таким чином, актуальним залишається питання можливого впливу поліморфних варіантів гену МНП (поліморфний локус Т-381С) на рівень гормону в плазмі крові, а також на ризик розвитку і характер перебігу ХСН.

Встановлено асоціацію між SNPrs 198389 поліморфізмом (Т-381С) у промоторі гену МНП і ступенем реноваскулярного стенозу в пацієнтів різної статі, мешканців Польщі, з атеросклеротичною реноваскулярною гіпертензією. Визначено, що носії генотипу С381С гену МНП мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу в ниркових артеріях [27]. Водночас дослідження, проведене серед американської популяції в осіб чоловічої і жіночої статі, показало наявність значущого зв'язку поліморфізму (Т-381С) гену МНП із ГХ та спастичним звуженням коронарних артерій. Встановлено, що в носіїв генотипу С381С реєструється вірогідно вищий плазматичний рівень МНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т [28].

У дослідженні, проведеному Е.Н. Березіковою (2013), з вивчення поліморфізму гену МНП у хворих із ХСН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) пацієнтів різної статі було доведено, що в практично здорових осіб, мешканців Росії, носіїв генотипу С381С рівень N-кінцевого попередника МНП у плазмі крові був вірогідно вищим, ніж у носіїв генотипу Т381Т гену МНП. Встановлено, що носійство алелі Т і генотипу Т381Т поліморфного локусу (Т-381С) гену МНП асоціюється з високим ризиком розвитку, важкістю і несприятливим перебігом ХСН у пацієнтів із ІХС. При розподілі частот зустрічаємості генотипів і алелей гену МНП залежно від характеру перебігу ХСН встановлено, що алель С і генотип С381С переважали в групі пацієнтів зі сприятливим перебігом ХСН [29]. Ү. Takeishi та співавт. (2007) у дослідженні, проведеному серед мешканців Японії, встановили, що як у чоловіків, так і у жінок із ХСН носіїв генотипу С381С поліморфного локусу (Т-381С) гену МНП реєструвався вірогідно більший рівень пептиду в плазмі крові порівняно

з носіями генотипу T381T. У носіїв генотипу T381C рівень експресії МНП носив проміжний характер. Отже, для носіїв алелі С характерний більш високий плазмовий рівень МНП, тоді як генотип T381T асоціюється з найменшим рівнем пептиду в плазмі крові [30]. У дослідженні L.C. Costello-Boerrigter (2011) встановлено, що успадкування генотипів гена МНП із наявністю алелі С — T381C та C381C асоціювалося з високою концентрацією мозкового НУП у плазмі в осіб різної статі, хворих на ГХ [31].

Не менш цікавими є результати дослідження, проведеного А. Meirhaeghe (2007) та R. Pfister (2011), які проаналізували зв'язок між рівнями плазмової концентрації МНП і відповідно (T-381C) поліморфізмом гена МНП і ризиком розвитку цукрового діабету другого типу. Результати показали, що в осіб різної статі, що увійшли в групу дослідження з генотипом C381C, визначались нижчі концентрації рівня цукру в плазмі крові, що асоціювались із низьким ризиком цукрового діабету другого типу. Окрім того, в носіїв алелі С визначались більш високі рівні концентрації МНП у крові порівняно з носіями алелі Т [32, 33].

Вищевикладені дані підводять до думки, що оптимізація застосування біомаркера МНП для діагностики ХСН, яка розвинулась у хворих із ГХ, повинна враховувати і генетичний компонент, а саме носійство того чи іншого варіанта гена мозкового пептиду.

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ВНМУ імені М.І. Пирогова досліджено частоту розподілу генотипів та алелей гена МНП у чоловіків із ГХ II стадії (n=62) та в осіб чоловічої статі з ГХ, ускладненою ХСН ІІА стадії II-III ФК за NYHA (n=50), мешканців Подільського регіону України, віком від 40 до 60 років. Розподіл частот генотипів гена МНП серед обстежуваних відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. У чоловіків із ГХ II стадії часто-

та генотипу T381T гена МНП становить 35,48% (n=22), генотипу T381C — 48,39% (n=30), генотипу C381C — 16,13% (n=10) ($p_{CC-TT} > 0,05$; $p_{TC-CC} \leq 0,05$; $p_{TC-TT} > 0,05$). Серед хворих з ознаками ХСН ІІА стадії частота зустрічаємості генотипу T381T гена МНП становить 42% (n=21), генотипу T381C — 46% (n=23), генотипу CC — 12% (n=6) ($p_{CC-TT} > 0,05$; $p_{TC-CC} \leq 0,05$; $p_{TC-TT} > 0,05$). Визначено, що серед досліджуваного контингенту з ГХ різної тяжкості переважає генотип T381C та алель С гена МНП. У ході статистичного аналізу у зв'язку з відносно малою чисельністю носіїв генотипу C381C було об'єднано гетерозигот T381C гена МНП та гомозигот C381C у спільну групу — носіїв алелі С. Частота зустрічаємості носіїв алелі С у чоловіків із ГХ II стадії становить 64,52% (n=40), у пацієнтів з ознаками ХСН ІІА стадії — 58,00% (n=29).

Окрім того, важливим, на нашу думку, є факт реєстрації нижчого рівня МНП у плазмі крові в чоловіків, хворих на ГХ різної тяжкості, носіїв генотипу T381T. Досліджено, що в чоловіків, які мешкають у Подільському регіоні України і хворіють на ГХ II стадії, ускладнену ХСН ІІА стадії, плазмова концентрація МНП є вірогідно нижчою в носіїв генотипу T381T (відповідно $48,16 \pm 0,63$ пг/мл та $156,00 \pm 6,99$ пг/мл), ніж у носіїв алелі С гена МНП (відповідно $93,49 \pm 0,94$ пг/мл та $207,50 \pm 5,70$ пг/мл) ($p < 0,0001$) [34].

Можна припустити, що носійство генотипу T381T гена МНП і відповідно низька плазмова концентрація мозкового НУП є одним із патогенетичних чинників ХСН. Не менш важливим є можливість помилки в діагностиці серцевої недостатності при носійстві такого генотипу, адже, як зазначалося вище, за наявності генотипу T381T гена МНП реєструється нижчий рівень мозкового НУП у плазмі крові. Останнє потребує проведення подальших додаткових досліджень при серцевій недостатності різної тяжкості в мешканців інших регіонів України.

Список використаної літератури

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. — 2012. — № 1 (1). — С. 8-13.
2. Мітченко О.І. Реалізація міжнародних рекомендацій щодо профілактики серцево-судинних захворювань у жінок: фокус на омега-3-поліненасичені жирні кислоти / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина // Укр. мед. часопис: науково-практичний загальномедичний журнал. — 2013. — № 2. — С. 107-115.
3. Воронков Л.Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. — 2014. — № 1. — С. 7-10.
4. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А.Е. Березин // Серцева недостатність. — 2013. — № 1. — С. 5-15.
5. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice / T. Manolio // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1587-1589.
6. Tang W.H. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: utilization of cardiac biomarker testing in heart failure / W.H. Tang, G.S. Francis, D.A. Morrow [et al.] // Clinical Biochemistry. — 2008. — Vol. 41 (4-5). — P. 210-221.

7. Chowdhury P. The appropriate use of biomarkers in heart failure / P. Chowdhury, R. Choudhary, A. Maisel // *Medical Clinics of North America*. — 2012. — Vol. 96 (5). — P. 901-913.
8. Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 128. — P. 1-85.
9. Nicholls M.G. Disease monitoring of patients with chronic heart failure / M.G. Nicholls, A.M. Richards // *Heart*. — 2007. — Vol. 93 (4). — P. 519-523.
10. Старжинська О.Л. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної важкості / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, Ю.О. Гефтер [та ін.] // *Артеріальна гіпертензія*. — 2009. — № 1 (3). — С. 24-29.
11. Бланар О.Л. Спадковість та структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю / О.Л. Бланар, В.М. Жебель // *Сімейна медицина*. — 2009. — № 2. — С. 79-85.
12. Маркель А.Л. Генетика артеріальної гіпертонії / А.Л. Маркель // *Вестник Российской академии наук*. — 2008. — № 3. — С. 235-246.
13. Лозинський С.Е. Дослідження взаємозв'язків артеріального тиску, росту, маси тіла та параметрів ехографічної кардіометрії у здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель // *Український терапевтичний журнал*. — 2006. — № 2. — С. 25-29.
14. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії: монографія / Ю.М. Сіренко. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 304 с.
15. Милославский Д.К. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома / Д.К. Милославский, И.А. Снегурская, О.Н. Литвинова // *Медицина сегодня и завтра*. — 2010. — № 2-3. — С. 99-107.
16. Кох Н.В. Генетические аспекты в этиологии и фармакотерапии артериальной гипертензии / Н.В. Кох, Г.И. Лифшиц // *Справочник заведующего КДЛ*. — 2015. — № 1. — С. 13-17.
17. Жебель В.М. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу різних стадій як фактор впливу на структуру та функцію міокарду / В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, Ю.О. Гефтер [та ін.] // *Український кардіологічний журнал. Матеріали міжнародного форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра»*. — К., 2006. — С. 54-58.
18. Старжинська О.Л. Генотип гена рецептора ангіотензину II першого типу як фактор впливу на функцію ендотелію судин / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель // *Кровообіг та гемостаз*. — 2005. — № 3-4. — С. 49-56.
19. Старжинська О.Л. Особливості перебігу гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II першого типу / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. — 2005. — № 4. — С. 171-177.
20. Бланар О.Л. Поліморфізм гена АТ1Р та судинорухова функція ендотелію у хворих на хронічну серцеву недостатність, яка ускладнила перебіг гіпертонічної хвороби / О.Л. Бланар, В.М. Жебель // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина*. — 2009. — № 35. — С. 39-43.
21. Бланар О.Л. Спадковість та структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю / О.Л. Бланар, В.М. Жебель // *Сімейна медицина*. — 2009. — № 2. — С. 79-85.
22. Сакович О.О. Успадкування поліморфних генотипів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області / О.О. Сакович, В.М. Жебель, А.Ф. Гуменик // *Запорозький медичний журнал*. — 2011. — № 4 (13). — С. 44-47.
23. Lanfear D.E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure / D.E. Lanfear // *Heart Failure Reviews*. — 2010. — Vol. 15 (3). — P. 219-228.
24. Chiu C. Mutation analysis of the natriuretic peptide precursor B (NPPB) gene in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. Chiu, J. Ingles, J.M. Lind [et al.] // *DNA Seq*. — 2006. — Vol. 17 (5). — P. 392-395.
25. Жебель В.М. Клінічні та клініко-генетичні аспекти визначення натрійуретичного пептиду у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю: здобутки та перспективи / В.М. Жебель, Ю.П. Пашкова, О.О. Сакович, В.Г. Сивак // *Серцева недостатність*. — 2016. — № 1. — С. 14-18.
26. Nishikimi T. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides / T. Nishikimi, K. Kuwahara, K. Nakao // *Journal of Cardiology*. — 2011. — Vol. 57. — P. 131-140.
27. Poręba R. SNP rs198389 (T 381 C) polymorphism in the B type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension / R. Poręba, K. Początek, P. Gać // *Pol. Arch. Med. Wewn.* — 2009. — Vol. 119 (4). — P. 219-224.
28. Lanfear D.E. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels / D.E. Lanfear, J.M. Stolker, S. Marsh [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2007. — Vol. 21. — P. 55-62.
29. Березикова Е.Н. Поліморфізм гена мозгового натрійуретичного пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская, Л.А. Гараева [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. — 2013. — № 4. — С. 433-438.
30. Takeishi Y. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels / Y. Takeishi, S. Toriyama, N. Takabatake [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 362. — P. 480-484.
31. Costello-Boerrigter L.C. The Effect of the Brain-Type Natriuretic Peptide Single-Nucleotide Polymorphism rs198389 on Test Characteristics of Common Assays / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, S. Ameenuddin [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2011. — Vol. 86 (3). — P. 210-218.
32. Meirhaeghe A. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations / A. Meirhaeghe, M.S. Sandhu, M.I. Carthy // *Hum. Mol. Genet.* — 2007. — Vol. 16 (11). — P. 1343-1350.
33. Pfister R. Mendelian Randomization Study of B-Type Natriuretic Peptide and Type 2 Diabetes: Evidence of Causal Association from Population Studies / R. Pfister, S. Sharp, R. Luben [et al.] // *PLoS Medicine*. — 2011. — Vol. 8 (10). — P. 1-11.
34. Pashkova I. The BNP gene polymorphism as a regulator of brain natriuretic peptide plasma level in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy / I. Pashkova, V. Zhebel, H. Palahniuk, O. Sakovych, O. Starzhynska, A. Gumenyuk, O. Datsyuk, N. Zhebel // *Biological Markers and Guided Therapy*. — 2015. — Vol. 2 (1). — P. 13-23.

Надійшла до редакції 12.02.2018

HEREDITARY FACTORS IN THE REGULATION OF BLOOD PRESSURE AS A FACTOR OF CHRONIC HEART FAILURE ON THE BACKGROUND OF ESSENTIAL HYPERTENSION: NEW REALITIES AND PROSPECTS

I.P. Pashkova, V.M. Zhebel, H.O. Palahniuk, Y.O. Antonyuk, V.G. Syvak

Abstract

Despite the achievements of modern medicine, the frequency of hospitalization and deaths of chronic heart failure remains very high, in this regard, it is becoming increasingly important to search specific markers that will help assess the cardiovascular risk in patients with chronic heart failure on the background of essential hypertension and the effectiveness of treatment. In the present article we analyze the modern view of the search for biological markers that will help to evaluate the cardiovascular risk of patients with chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, essential hypertension, polymorphism of the brain natriuretic peptide gene, brain natriuretic peptide.