

Нуриддинов Н.А.¹, Камилова У.К.², Хамраев А.А.¹

¹ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

Nuritdinov N.¹, Kamilova U.², Khamraev A.¹

¹ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

Особенности C(-344)T полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Features of C(-344)T Polymorphism of the CYP11B2 Gene in Patients with Chronic Heart Failure

Резюме

Цель. Изучить особенности C(-344)T полиморфизма гена CYP11B2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ).

Материалы и методы. Обследовано 215 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с I–III (функциональным классом) ФК ХСН (согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплерографией, оценку клинического состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). Молекулярно-генетические исследования методом ПЦР проводились 134 пациентам с ХСН и 102 лицам узбекской национальности.

Результаты. У 73,9% пациентов с ХСН наблюдалось ухудшение диастолической функции ЛЖ, свидетельствующее о прогрессировании заболевания. При этом нарушения диастолической функции ЛЖ в большей степени характеризовались ухудшением релаксации, а с прогрессированием заболевания – развитием рестриктивного типа ДДЛЖ. Выявлена зависимость между носительством гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 и повышением риска формирования рестриктивной формы ДДЛЖ в два раза ($\chi^2=1,8$; $P=0,02$; $OR=1,8$; 95% CI: 0,75–4,54), что позволяет предполагать прогностическую роль данного генотипического варианта в повышении риска развития рестриктивной формы ДДЛЖ при ХСН.

Заключение. Установлена зависимость между носительством гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 и повышением риска формирования рестриктивной формы ДДЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, диастолическая дисфункция, полиморфизм гена.



Abstract

Purpose. To study the features of the C(-344)T polymorphism of the CYP11B2 (rs1799998) aldosterone synthase gene in chronic heart failure (CHF) patients with left ventricular diastolic dysfunction (LVDD).

Materials and methods. A total of 215 patients with coronary heart disease (IHD) with I–III functional class (FC) CHF (New York Heart Association classification) were examined. All patients underwent a comprehensive clinical examination, six-minute walk test (SMWT), echocardiography (EchoCG). 134 patients with CHF and 102 persons of Uzbek nationality underwent molecular genetic studies by PCR.

Results. In 73.9% of patients with CHF, the impaired LV diastolic function was observed, characterized by its deterioration with the progression of the disease. At the same time, the impaired LV diastolic function was characterized to a greater extent by impaired relaxation, and with the progression of the disease – a restrictive type of LVDD impairment. There was revealed the dependence between the carriage of the homozygous genotype T/T of the rs1799998 polymorphism of the CYP11B2 gene and almost two-fold increase of the risk of formation of a restrictive form of CHF ($\chi^2=1.8$; $P=0.02$; $OR=1.8$; 95% CI: 0.75–4.54), which allows us to make an assumption, in relation to this genotypic variant, about its prognostic role in increasing the risk of development of this form of LVDD in CHF.

Conclusion. The relationship was revealed between the carriage of the homozygous T/T genotype of the rs1799998 polymorphism of the CYP11B2 gene and the increased risk of the formation of restrictive form of LVDD.

Keywords: chronic heart failure, left ventricle, diastolic dysfunction, gene polymorphism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются в настоящее время основной причиной смертности и инвалидности населения экономически развитых стран. Несмотря на доступность современных методов диагностики и ряд достижений в лечении, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – важная медицинская, социальная и экономическая проблема современной кардиологии.

Заболеваемость, распространенность и смертность от ХСН сохраняются высокими, а прогноз по-прежнему остается неблагоприятным [1]. В европейских рекомендациях отмечена следующая распространенность ХСН: «1–2% взрослого населения развитых стран имеют сердечную недостаточность...». Наибольшая выявляемость ХСН отмечается в возрасте 40–60 лет, она является частой причиной госпитализации, ухудшения прогноза и качества жизни пациентов, а также характеризуется высокими показателями летальности [2]. Распространенность ХСН в мире – от 2 до 4% населения, риск внезапной смерти у этих пациентов в 5 раз выше, чем у пациентов без ХСН.

На ранних стадиях заболевания своевременное выявление ХСН с применением наряду с традиционными функциональными исследованиями чувствительных методов определения нейрогуморальных нарушений и генетических предикторов развития заболевания до появления осложнений является актуальной задачей [3].

Существуют данные, что нарушения диастолической функции сердца, распространенность которых составляет 40–60%, обычно

предшествуют снижению насосной функции левого желудочка и являются предиктором неблагоприятного прогноза [4]. При умеренной диастолической дисфункции удлиняется поздняя фаза диастолического наполнения до тех пор, пока конечно-диастолический объем левого желудочка не возвращается к норме. При тяжелой диастолической дисфункции желудочек становится настолько ригидным, что миокард предсердия не способен компенсировать нарушения наполнения, и конечно-диастолический объем не может нормализоваться за счет повышения давления наполнения. Рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности и вынужденной трансплантации сердца. Выявление рестриктивного типа диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) независимо от состояния систолической функции и других адаптационно-компенсаторных механизмов при ХСН свидетельствует о более тяжелом течении ХСН [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности C(-344)T полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998) у пациентов с ХСН с диастолической дисфункцией левого желудочка.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 215 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с I–III функциональным классом (ФК) ХСН (по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) пациенты были рандомизированы на три группы в соответствии с ФК ХСН согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Пациентов с ХСН ФК I было 45 (21%), их средний возраст составил $53,4 \pm 4,2$ года. У 88 (40,9%) пациентов была выявлена ХСН ФК II, их средний возраст составил $53,8 \pm 4,1$ года. У 74 (38,1%) пациентов отмечалась ХСН III ФК, средний возраст их составил $54,7 \pm 3,5$ года. В исследование были включены пациенты, ранее не принимавшие регулярной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). С целью минимизации влияния других факторов в обследование не включались пациенты с сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, сложными нарушениями ритма сердца, заболеваниями печени и почек. Всем пациентам наряду с общеклиническими методами исследования проводились ТШХ, эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией, оценка клинического состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС). 134 пациентам с ХСН и 102 лицам узбекской национальности проводили молекулярно-генетические исследования ПЦР-методом с оценкой полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998).

Для статистической обработки данных применялся программный пакет Microsoft Office Excel 2017, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы Statistica 9.0. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении

средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса). За статистически значимые изменения приняли уровень достоверности $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных показателей выявил, что нарушения диастолической функции исходно были определены у 73,9% ($n=159$) пациентов с ХСН. При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 36,3% ($n=78$), II тип (псевдонормальный) – у 22,8% ($n=49$), III тип (рестриктивный) – у 14,9% ($n=32$) пациентов. При изучении параметров ДДЛЖ в зависимости от ФК ХСН выявлено, что нарушения диастолической функции при I ФК ХСН определялись у 26 (57,8%) пациентов: I тип (замедленной релаксации) – у 16 пациентов (35,5%) и II тип (псевдонормальный) – у 10 пациентов (22,2%). II ФК ХСН характеризовался нарушением ДДЛЖ у 66 (75%) пациентов: I тип у 36 (40,9) пациентов, II тип – у 18 (20,5%) пациентов, III тип (рестриктивный) – у 12 (13,6%) пациентов. У 67 (81,7%) пациентов III ФК ХСН выявлена ДДЛЖ: I тип у 26 (31,7%) пациентов, II тип – у 21 (25,6%) и III тип – у 20 (24,3%). Нарушения диастолической функции ЛЖ охватывали как скоростные, так и временные параметры диастолы. У обследованных пациентов с ХСН изменение показателя максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E), достоверное уменьшение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT, мс) ассоциируются с прогрессированием ХСН и нарастанием ФК заболевания.

Анализ показателей в зависимости от ФК ХСН показал, что максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (E) при I–III ФК составила $47,9 \pm 6,69$; $63,7 \pm 7,61$ и $72,9 \pm 9,496$ м/с соответственно. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) составило соответственно $111,3 \pm 11,6$; $95,4 \pm 12,7$ и $82,8 \pm 15,4$ мс с уменьшением данного параметра у пациентов с II–III ФК ХСН на 12,8% ($p < 0,05$) и 23,7% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями I ФК ХСН. Время замедления скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT, мс) у пациентов с I, II, III ФК составило $220,8 \pm 13,4$, $181,5 \pm 16,5$ и $155,3 \pm 21,4$ мс соответственно с достоверным уменьшением у пациентов со II и III ФК ХСН на 16,9% ($p < 0,05$) и 24,5% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с показателями I ФК ХСН.

Для проведения статистического анализа встречаемости аллельных и генотипических частот полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 у пациентов с ХСН нами оценены особенности их распределения на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (PXB, $p > 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 в группе пациентов с ХСН показал соответствие по PXB. В частности, частоты аллелей С и Т составили 0,47 и 0,53, при этом наблюдаемые частоты генотипов С/С, С/Т и Т/Т соответствовали 0,25; 0,42 и 0,33, а ожидаемые их частоты составили 0,22; 0,5 и 0,28 со статистически недостоверным различием ($\chi^2=2,8$; $p=0,1$) и индексом гетерозиготности (D), равным –0,16.

В группе контроля аллельные частоты (Т и С) соответствовали 0,51 и 0,49, тогда как наблюдаемые частоты генотипов С/С, С/Т и Т/Т составили

0,25; 0,52 и 0,23, а ожидаемые – 0,26; 0,5 и 0,24, также со статистически недостоверным различием ($\chi^2=0,16$; $p=0,7$). Вместе с этим различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности (D) соответствовало +0,04.

Далее с учетом соответствия наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов локуса rs1799998 гена CYP11B2 по PXB ($p>0,05$) в изученных группах нами проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов данного генетического полиморфизма как среди лиц группы контроля, так и среди пациентов с ХСН.

В контрольной группе ($n=102$) доля носительства частот аллелей С и Т составила 51,5% ($n=105$) и 48,5% ($n=99$). Вместе с этим носительство С/С и С/Т генотипов выявлялось в 25,5% ($n=26$) и 52,0% ($n=53$) случаях. При этом важно указать, что в данной группе также регистрировались и случаи носительства функционально неблагоприятного генотипа Т/Т, что составило 22,5% ($n=23$).

В то же время частоты аллелей С и Т в основной группе пациентов с ХСН ($n=134$) имели несколько иные значения, а именно они зарегистрированы в 46,6% ($n=125$) и 53,4% ($n=143$) случаев. Кроме того, в отношении частоты генотипа С/С установлена практически одинаковая доля, соответствовавшая 25,4% ($n=34$). Несколько большая доля по сравнению с контролем зарегистрирована среди носителей генотипов С/Т (42,5%, $n=57$) и Т/Т (32,1%, $n=43$), что свидетельствует о возможной роли функционально неблагоприятных гетерозиготного (С/Т) и мутантного (Т/Т) генотипов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) в развитии ХСН.

Из приведенных результатов весьма очевидны различия в долях распределения аллелей (С и Т) и генотипов (С/С, С/Т и Т/Т) по сравнению как с контролем, так и между группами пациентов с ХСН в зависимости от ФК. По сравнению с контролем случаи регистрации аллеля С имели картину, характеризующуюся снижением его частоты в группах пациентов с ХСН с ФК I, II и III, ($КГ > ФК I < ФК II > ФК III$), тогда как в отношении аллеля Т, наоборот, прослеживалось увеличение его частоты ($КГ < ФК I > ФК II < ФК III$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении генотипов С/С, С/Т и Т/Т. Между тем различия в распределении частот аллелей и генотипов по сравнению с контролем отличались наибольшим снижением долей аллеля С (40,0% против 51,5%) и генотипов С/С (19,2% против 25,5%), а также С/Т (42,3% против 52,0%) и, напротив, увеличением долей относительно неблагоприятных аллеля Т (59,6% против 48,5%) и генотипа Т/Т (38,5% против 22,5%; $\chi^2=2,7$; $p=0,04$; $OR=2,1$; 95% CI: 0,85–3,36) в группе пациентов с ХСН с ФК III, что может свидетельствовать о возможном вкладе аллеля Т и генотипа Т/Т в развитие тяжелой формы ХСН.

Изучение особенностей распределения генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 при различных формах диастолической дисфункции у пациентов с ХСН (с нарушением релаксации, псевдонормальной и рестриктивной) позволило выявить их частоту при ХСН с нарушением релаксации ($n=52$), регистрируемую в 32,7% случаев ($n=17$) для генотипа С/С, в 40,4% ($n=21$) для генотипа С/Т и в 26,9% ($n=14$) случаев для генотипа Т/Т. Доля носительства этих генотипов при псевдонормальной ХСН ($n=45$) составила 24,4% ($n=11$), 44,4% ($n=20$) и 31,1% ($n=14$) случаев соответственно, а при рестриктивной ХСН ($n=37$) – 16,2% ($n=6$), 43,2% ($n=16$) и 40,5% ($n=15$) случаев соответственно (см. таблицу).

В соответствии с этими данными прослеживается снижение частоты генотипа С/С и, наоборот, увеличение частоты генотипа Т/Т в следующей закономерности: ХСН с нарушением релаксации > ХСН псевдонормальный тип ДДЛЖ > ХСН рестриктивный тип и ХСН с нарушением релаксации < ХСН псевдонормальный тип < ХСН рестриктивный тип. Следовательно, наиболее низкая частота генотипа С/С и максимальная частота генотипа Т/Т регистрировались среди пациентов с рестриктивной формой ДДЛЖ.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 между группами пациентов с ХСН с нарушением релаксации и псевдонормальными нарушениями не выявил наличия статистически достоверных различий в отношении всех трех генотипов: для генотипа С/С (32,7% против 24,4%; $\chi^2=0,8$; $p=0,4$; RR=1,1; 95% CI: 0,7–2,54; OR=1,5; 95% CI: 0,61–3,7); для генотипа С/Т (40,4% против 44,4%; $\chi^2=0,2$; $p=0,7$; RR=0,9; 95% CI: 0,57–1,45; OR=0,8; 95% CI: 0,38–1,9) и для генотипа Т/Т (26,9% против 31,1%; $\chi^2=0,2$; $p=0,6$; RR=0,9; 95% CI: 0,46–1,6; OR=0,8; 95% CI: 0,33–1,96).

Результаты анализа, проведенного между подгруппами пациентов с ХСН с нарушением релаксации и рестриктивным типом ДДЛЖ отличались особенностями, выражавшимися в наличии существенных различий в отношении частот генотипов С/С и Т/Т. Так, частота генотипа Т/Т почти в 2 раза увеличивалась в группе пациентов с рестриктивным типом ДДЛЖ по сравнению с пациентами с нарушением релаксации (40,5% против 26,9%; $\chi^2=5,7$; $p=0,02$; OR=2,6; 95% CI: 1,25–4,6), при отсутствии значимых различий в распределении частоты С/С генотипа (16,2% против 32,7%; $\chi^2=3,1$; $p=0,08$; RR=0,5; 95% CI: 0,22–1,13; OR=0,4; 95% CI: 0,14–1,13) и частоты генотипа С/Т (43,2% против 40,4%; $\chi^2=0,07$; $p=0,8$; RR=1,1; 95% CI: 0,65–1,76; OR=1,1; 95% CI: 0,48–2,6).

Таким образом, установлена зависимость между носительством гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 и повышением риска формирования рестриктивной формы ДДЛЖ почти в два раза ($\chi^2=1,8$; $P=0,02$; OR=1,8; 95% CI: 0,75–4,54), что позволяет сделать предположение о прогностической роли этого генотипического варианта в повышении риска развития данной формы ДДЛЖ при ХСН.

По последним рекомендациям ЕОК оценка сократительной способности миокарда ЛЖ дала возможность разделить пациентов по показателю ФВ на основные группы: пациенты со сниженной ФВ (ФВ менее 40%),

Частота распределения генотипов полиморфизма С344Т в гене CYP11B2 (rs1799998) у пациентов с ХСН в зависимости от типов ДДЛЖ

Frequency of distribution of С344Т polymorphism genotypes in the CYP11B2 gene (rs1799998) in patients with chronic heart failure depending on the types of left ventricular diastolic dysfunction

Группа	Генотипы					
	С/С		С/Т		Т/Т	
	n	%	n	%	n	%
Пациенты с ХСН (n=134)	34	25,4	57	42,5	43	32,1
I тип ДДЛЖ (n=52)	17	32,7	21	40,4	14	26,9
II тип ДДЛЖ (n=45)	11	24,4	20	44,4	14	31,1
III тип ДДЛЖ (n=37)	6	16,2	16	43,2	15	40,5

сохраненной ФВ (более 50%) и промежуточной (ФВ 40–49%) [5]. Однако последние исследования показали, что по одному показателю ФВ судить о нарушении сократительной способности миокарда некорректно. Необходимо обращать внимание на эхокардиографические параметры – нарушения длинноосевой систолической функции, которую можно измерить с помощью митральной кольцевой систолической экскурсии или глобальной продольной деформации ЛЖ [6]. В Европе и Российской Федерации распространенность пациентов с СНсФВ высокая. Наиболее часто у этой группы пациентов определяют нарушения диастолической функции сердца. Диастолическая дисфункция ЛЖ играет фундаментальную роль в возникновении СНсФВ [7]. Диастолическая дисфункция ЛЖ характеризуется нарушением релаксации, увеличением жесткости камер или некоторой комбинацией, приводящей к повышению давления наполнения в покое или при физической нагрузке [8].

Необходимо отметить, что диастолическая дисфункция является основным проявлением СНсФВ, но снижение релаксации ЛЖ наблюдается также у пожилых, при ожирении, нарушении инсулинорезистентности и гипертензии. Повышенное давление наполнения способствует появлению клинических симптомов, таких как одышка, снижает толерантность к физической нагрузке, увеличивает риск госпитализации с сердечной недостаточностью и снижает выживаемость при СНсФВ [9, 10]. Отдаленный прогноз пациентов с ДДЛЖ неблагоприятен, так как нарушение диастолической функции развивается раньше, чем электрокардиографические признаки ишемии, нарушения сократимости, и является одним из ранних показателей ишемии миокарда у пациентов со стенокардией, а фибрирование способствует усугублению дисфункции миокарда [11, 12].

В развитии диастолической дисфункции важная роль отводится и альдостерону. В экспериментальных исследованиях установлен выраженный профибротический эффект альдостерона и его влияние на развитие гипертрофии миокарда вне зависимости от уровня артериального давления и объема циркулирующей крови. При этом также отмечено его влияние, обусловленное избыточной локальной экспрессией минералокортикоидных рецепторов в кардиомиоцитах [13, 14]. Результаты крупного рандомизированного исследования DIAST-CHF показали взаимосвязь риска развития ДДЛЖ с повышением уровня альдостерона, которая была более выраженной у женщин и оставалась значимой после учета таких факторов, как уровень ренина в плазме, АГ, принимаемая терапия, СД, индекс массы тела и функции почек [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 73,9% пациентов с ХСН наблюдалось ухудшение диастолической функции ЛЖ, свидетельствовавшее о прогрессировании заболевания. При этом нарушения диастолической функции ЛЖ в большей степени характеризовались нарушением релаксации, а с прогрессированием заболевания – формированием рестриктивного типа ДДЛЖ. Установлена зависимость между носительством гомозиготного генотипа T/T полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 и повышением риска формирования рестриктивной формы ХСН почти в два раза ($\chi^2=1,8$; $P=0,02$; $OR=1,8$; 95%

CI: 0,75–4,54), что позволяет предполагать прогностическую роль данного генотипического варианта в повышении риска развития рестриктивной формы ДДЛЖ при ХСН.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка – Нуритдинов Н.А.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Камилова У.К.; сбор материала, редактирование – Хамраев А.А.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing – Nuritdinov N.; concept and design of the study, writing of the text – Kamilova U.; collection of material, editing – Khamraev A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roger V.L. (2013) Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, vol. 113, no 6, pp. 646–659.
2. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. (2014) The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*, vol. 383, pp. 999–1008.
3. Kamilova U.K., Turdiev M.R. (2019) Otsenka faktorov riska i serdechno-sosudistogo riska v profilaktike serdechno-sosudistix zabolevaniy [Assessment of risk factors and cardiovascular risk in the prevention of cardiovascular disease]. *Cardiology in Belarus*, vol. 11, no 3, pp. 413–417.
4. Beladan C.C., Botezatu S., Popescu B.A. (2020) Reversible left ventricular diastolic dysfunction – Overview and clinical implications. *Echocardiography*, vol. 37, no 11, pp. 1957–1966.
5. Hwang J.W., Park S.J., Cho E.J., Kim E.K. (2017) Relation of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Left Ventricular Diastolic Function to Exercise Tolerance in Patients With Significant Valvular Heart Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *Am J Cardiol*, vol. 119, no 11, pp. 1846–1853.
6. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. (2016) 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, vol. 17, no 12, pp. 1321–1360.
7. Nishimura R.A., Borlaug B.A. (2019) Diastology for the clinician. *J Cardiol*, vol. 73, no 6, pp. 445–452.
8. Silbiger J.J. (2019) Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*, vol. 32, no 2, pp. 216–232.
9. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, vol. 18, no 8, pp. 891–975.
10. Savarese G., Orsini N., Hage C. (2018) Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. *JACC Heart Fail*, vol. 6, no 3, pp. 246–256.
11. Obokata M., Reddy Y.N.V., Borlaug B.A. (2020) Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC: Cardiovasc Imaging*, no 13, pp. 245–257.
12. Thum T., Schmitter K., Fleissner F. (2011) Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J*, vol. 32, pp. 1275–1286.
13. Feola M., Monteverde M., Vivenza D. (2017) Prognostic value of different allelic polymorphism of aldosterone synthase receptor in a congestive heart failure European continental ancestry population. *Arch Med Res*, vol. 48, pp. 156–161.
14. Wang L., Zhou J., Zhang B. (2015) Association of echocardiographic left ventricular structure and -344C/T aldosterone synthase gene variant: A meta-analysis. *Journal of the Renin-angiotensin-aldosterone System: JRAAS*, vol. 16, no 4, pp. 858–871.
15. Trippel T.D., Mende M., Düngen H.D. (2021) The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail*, vol. 8, no 2, pp. 829–841.

Подана/Submitted: 13.10.2021

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: umida_kamilova@mail.ru