

Жебель В.М., Пашкова Ю.П., Сакович О.О., Сивак В.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

НОВИЙ ПОГЛЯД НА ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНОГО МАРКЕРА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: РЕАЛЬНІСТЬ І ПЕРСПЕКТИВИ

В Україні, як і у всьому світі, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною медико-соціальною проблемою і стає однією із основних складових смертності від патології серцево-судинної системи. Середній вік хворих з ХСН становить близько 60 років, при цьому більшість пацієнтів (86,6%) – особи віком до 70 років [1]. В Україні поширеність в популяції клінічно вираженої ХСН II-IV функціонального класу (ФК) за NYHA становить близько 2 мільйонів осіб. Річна смертність хворих з тяжкою ХСН перевищує 50% і навіть при м'якій формі складає більше 50% протягом 5 років. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, частота госпіталізації і летальних випадків при ХСН залишається високою, у зв'язку з цим все більшої актуальності набуває пошук специфічних маркерів, які допоможуть оцінити серцево-судинний ризик хворих з ХСН і ефективність проведеного лікування [2].

Оскільки в теперішній час кардіоваскулярні події чинять серйозний вплив на клінічні наслідки і прогноз в різних популяціях пацієнтів, діагностика гострих станів (лівошлуночкова серцева недостатність, напади ядухи тощо) та ідентифікація індивідуального ризику із застосуванням біологічних маркерів, розглядається як один з основних компонентів у проведенні стратегії ранньої

діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3]. В даний час під біологічним маркером розуміють потенційний параметр що визначається, розрахунок якого відрізняється високою точністю, надійністю і відтворюваністю іще дозволяє відобразити стан здоров'я, напруженість фізіологічних процесів, величину ризику або факт розвитку захворювання та його стадію (клінічна або доклінічна), а також його прогресування або реверсію [4].

Відповідно до практичних рекомендацій Національної академії клінічної біохімії із 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) [5] для рутинного клінічного використання з діагностичною і прогностичною метою у пацієнтів з 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 [6]. Однак своє відображення в діючих клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012) з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності, знайшли тільки НУП [7-10].

Система НУП – це група циркулюючих в крові гормонів, що регулюють водно – сольовий гомеостаз та артеріальний тиск та знаходиться під пильною увагою науковців насамперед через важливу роль НУП в регуляції структурно-функціонального стану серцево-судинної системи, як в фізіологічних умовах, так і при формуванні серцево-судинної патології [11].

У 1988 р. Т.Sudoh, працюючи у складі дослідницької групи Н. Matsuo, представив пептид подібний до передсердного НУП, що був виділений з головного мозку морських свинок і названий мозковим натрійуретичним пептидом (МНП) [12]. Основне місце вироблення пептидів – кардіоміоцити передсердь та шлуночків серця [13].

Відомо, що всі НУП синтезуються у вигляді прегормонів від спільного попередника, однак продукція кожного з них регулюється за допомогою власного гену. У клінічній практиці особливу цікавість становить МНП, оскільки він, синтезуючись у прямій залежності від об'ємного розширення лівого шлуночка (ЛШ) та тиску переднавантаження, є чутливим та специфічним індикатором порушень функції ЛШ [14].

Попередником МНП є пропептид, який складається з 108 амінокислотних залишків (а.з.) – про-МНП, який зберігається в секреторних гранулах кардіоміоцитів ЛШ. В активній формі даний пептид складається з 32 а.з. та має виражену фізіологічну активність, направлену на посилення натрійурезу та протидію гемодинамічним ефектам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). МНП має спорідненість до А-типу рецепторів, який запускає цАМФ-залежний сигнальний «каскад», стимулюючи реалізацію біологічних ефектів гормону. Виведення гормону здійснюється двома незалежними шляхами: ферментна деградація за допомогою нейтральної ендопептидази і С-рецептор залежний ендцитоз з подальшою лізосомальною деградацією [15].

Умовами для виділення МНП є перерозтягнення окремих ділянок міокарда, регіонарне та дифузне порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ, та ішемічні фактори [16]. Окрім того, МНП достатньо стабільний у лабораторних умовах: при кімнатній температурі його активність зберігається протягом 24 годин, при -20°C – 1 місяць, при додаванні апротиніну, що інгібує нейроендопептидазу, в цих же умовах до 280 днів та більше [17].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012) та Американського коледжу кардіології/Американської асоціації серця (ACC/АНА, 2013) існують докази, які свідчать на користь визначення 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 з гострим початком серцевої недостатності. Для пацієнтів з поступовим початком і стабільним перебігом хронічної серцевої

недостатності межовий рівень МНП складає ≥ 35 пг/мл. Нормальна концентрація НУП у нелікованого пацієнта з 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 [7,18]. Тому при підозрі на серцеву недостатність першим діагностичним кроком можна розглядати визначення рівня НУП, і в випадку виявлення підвищеного їх вмісту в плазмі крові пацієнт повинен пройти ехокардіографію або будь-яке інше обстеження для оцінки функції серця та підтвердження діагнозу ХСН [19].

Клінічне значення МНП як найбільш специфічного маркера дисфункції міокарда шлуночків вивчалось у більше ніж 1400 наукових дослідженнях. На сьогодні відомо, що рівень МНП зростає на ранніх етапах дисфункції ЛШ, прямо корелює з рівнем кінцевого діастолічного тиску у ЛШ, зростає у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ, пов'язаний із вираженістю ХСН, дозволяє відрізнити задишку кардіального генезу від задишки внаслідок патології дихальної системи, дає можливість прогнозувати перебіг ХСН. Виявлення дисфункції міокарда на доклінічному етапі, а часто і у хворих з початковими проявами ХСН, є досить складним завданням, оскільки в цих випадках пацієнт має досить неспецифічні скарги [20,21]. Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова проведений розрахунок межового рівня МНП при скринінгових дослідженнях структурно-функціональних порушень у міокарді лівого шлуночка у чоловіків хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) віком від 40 до 60 років який дорівнює - 50 пг/мл, із точністю 81,73 % дозволяє виявляти осіб з діастолічною дисфункцією, при умові збереження у них систолічної функції міокарда [22].

На сьогодні питання щодо механізмів регуляції секреції та деградації МНП залишається певною мірою відкритим. Низкою науковців доведено, що окрім збільшення об'єму та тиску в порожнинах серця на рівень плазмової концентрації МНП мають вплив такі фактори, як вік, стать та ожиріння.

Встановлено, що рівень пептиду зростає з віком, має статеві відмінності – вище у осіб жіночої статі, ніж у чоловіків [23]. Середня концентрація пептиду у обстежуваній популяції зростає з кожною декадою, незалежно від віку і стану організму. На думку авторів, це відображає статеву та вікову різницю у масі міокарда і, можливо, зниження ренального кліренсу МНП з віком. Крім того, з віком зростає жорсткість міокарда, що також веде до підвищеного синтезу НУП [24].

При вивченні особливостей продукції МНП у хворих з ХСН, які страждають на ожиріння було виявлено, що у таких пацієнтів навіть у рамках однієї стадії ХСН, концентрація пептиду була нижчою, ніж у осіб з нормальною вагою тіла. Автори пов'язують це із тим, що клітини жирової тканини багаті на нейтральну ендопептидазу – фермент, відповідальний за кліренс пептиду, а також більшою концентрацією в адипоцитах рецепторів НУП типу С, які забезпечують зв'язування та виведення НУП з організму, що не можна не враховувати при користуванні для діагностики існуючими межовими рівнями МНП у осіб з надлишковою масою тіла [11].

Таким чином, рівень МНП – вірогідний ранній і тонкий показник початкових порушень функціонування серцево-судинної системи [25]. В ході досліджень проведених співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова встановлено, що рівень плазмової концентрації МНП у практично здорових чоловіків достовірно не відрізнявся від практично здорових жінок постменопаузного віку ($p > 0,05$). У чоловіків середнього віку з ЕГ II стадії та ЕГ, що ускладнена ХСН ІА стадії II-III ФК за NYHA рівні плазмової концентрації МНП - ($72,36 \pm 8,75$ пг/мл та $213,08 \pm 14,75$ пг/мл, відповідно) є достовірно нижчими, ніж у жінок постменопаузного віку хворих з ЕГ II стадії (МНП - $154,98 \pm 11,5$ пг/мл) та ЕГ, що ускладнена ХСН ІА стадії II-III ФК за NYHA (МНП - $250,41 \pm 12,44$ пг/мл) ($p < 0,05$). У роботі О.Л. Старжинської та співавторів встановлено, що у практично здорових чоловіків рівень МНП у плазмі крові має тенденцію до

зростання з віком та негативно корелює з масою та площею поверхні тіла [26]. Сакович О.О. та співавтори визначили, що у жінок постменопаузного віку з ЕГ різних стадій та ожирінням плазмова концентрація МНП є достовірно нижча, ніж у жінок без ожиріння. Було розраховано межовий рівень МНП, що дорівнює 116 пг/мл (чутливість - 95,45%, специфічність - 100%, безпомилковість - 97,64%, хибнонегативна відповідь – 4,55%, хибнопозитивна відповідь – 0%), який можна застосовувати для допоміжної діагностики ХСН ІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA у жінок постменопаузного віку із ЕГ та супутнім ожирінням [27].

Відкритим залишається також питання впливу генетичного компонента, на регуляцію рівня МНП [11]. На сьогодні активно вивчаються як загальні поліморфізми так і гаплотип структури основних генів системи НУП [28].

Ген мозкового НУП входить у групу генотипів, виділених із генерального генома людини, що впливають на регуляцію рівня артеріального тиску. Ген МНП людини розташований на першій хромосомі, складається з трьох екзонів і двох інтронів. Характерною особливістю мРНК МНП є наявність на 3' кінці не трансльованої ділянки, що складається з повторів AUUUA. Ця ділянка надає молекулі РНК нестабільність, збільшуючи тим самим швидкість її обміну, що призводить до імпульсного характеру синтезу МНП [29] (рис.1).

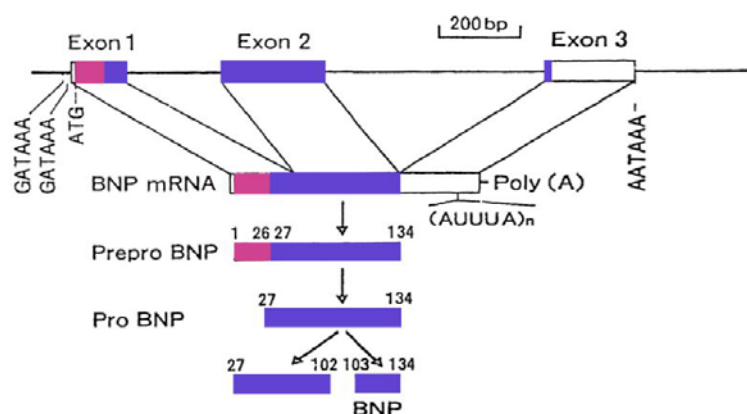


Рис.1. Структура гена і процесінг МНП (адаптовано з Toshio Nishikimi, 2011).

Визначений та вивчений найбільш фізіологічно значимий поліморфізм гена МНП - заміна тиміна на цитозин у 381 положенні (Т-381С) також відомий

як (SNP rs198389), однак дані про асоціацію поліморфізму гена МНП із розвитком ССЗ на сьогодні є не чисельними а в українській популяції він взагалі раніше не досліджувався [29]. Тобто, актуальним залишається питання можливого впливу поліморфних варіантів гена МНП (поліморфний локус T-381C) на рівень пептиду в плазмі крові, а також на ризик розвитку і характер перебігу ХСН.

У дослідженні проведеному Е.Н. Березіковою та співавторами (2013), по вивченню поліморфізму гена МНП у хворих з ХСН на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) серед пацієнтів різної статі, було отримано цікаві з діагностичної точки зору результати. У практично здорових осіб мешканців Росії, носіїв генотипу С381С - рівень N-кінцевого попередника МНП в плазмі крові був достовірно вищим, ніж у носіїв генотипу Т381Т гена МНП. Дослідниками встановлено, що носійство алелі Т і генотипу Т381Т поліморфного локуса (Т-381С) гена МНП, асоціюється з високим ризиком розвитку, важкістю і неблагоприємним перебігом ХСН у пацієнтів з ІХС. При розподілі частот зустрічаємості генотипів і алелей гена МНП в залежності від характеру перебігу ХСН зазначено, що алель С і генотип С381С переважали у групі пацієнтів з благоприємним перебігом ХСН [30].

У. Takeishi та співавтори (2007) у дослідженні проведеному серед мешканців Японії встановили, що як у чоловіків так і у жінок з ХСН носіїв генотипу С381С поліморфного локусу (Т-381С) гена МНП, реєструвався вірогідно більший рівень пептиду в плазмі крові у порівнянні з носіями генотипу Т381Т. У осіб з генотипом Т381С рівень експресії МНП носив проміжний характер. Отже, для носіїв алелі С характерний більш високий плазмовий рівень МНП, в той час як генотип Т381Т асоціюється з найменшим рівнем пептиду в плазмі крові [31].

Виявлена асоціація між SNP rs198389 поліморфізмом (Т-381С) в промоторі гена МНП і ступенем реноваскулярного стенозу у пацієнтів різної статі мешканців Польщі з атеросклеротичною реноваскулярною гіпертензією.

Встановлено, що носії генотипу С381С гена МНП мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу в ниркових артеріях [32]. Разом з тим дослідження проведене серед американської популяції у осіб чоловічої і жіночої статі, показало наявність значимого зв'язку поліморфізму (Т-381С) гена МНП з ЕГ та коронарним спазмом. Встановлено, що при успадкуванні генотипу С381С реєструється достовірно вищий плазмовий рівень МНП, ніж у носіїв генотипу Т381Т [33].

У роботі L.C. Costello-Boerrigter (2011) зазначено, що генотипи мозкового НУП із наявністю алелі С – Т381С та С381С асоціюються з вірогідно більшою концентрацією МНП в плазмі у хворих з ЕГ різної статі [34].

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 (Т-381С) поліморфізмом гена МНП і ризиком розвитку цукрового діабету другого типу. Результати показали, що у осіб різної статі, що увійшли в групу дослідження з генотипом С381С визначались нижчі концентрації рівня цукру в плазмі крові, що асоціювались з низьким ризиком розвитку цукрового діабету другого типу. Показано, що у носіїв алелі С визначались більш високі рівні концентрації МНП в крові у порівнянні з носіями алелі Т [35,36].

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова досліджено частоту розподілу генотипів та алелей гена МНП у практично здорових чоловіків (n=79) та у осіб чоловічої статі з ЕГ, ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA (n=50), мешканців Подільського регіону України 40-60 років. Встановлено, що у представників групи контролю частота генотипу Т381С переважає над С381С та Т381Т, а частота носійства алелі С вища порівняно з алеллю Т. У групі хворих з ЕГ, ускладненою ХСН ІІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA - генотипи Т381Т та Т381С гена МНП виявляються з однаковою частотою. В ході дослідження було вирішено об'єднати носіїв генотипів Т381С та С381С гена МНП – у спільну групу носіїв

алелі С. Визначено, що у чоловіків середнього віку мешканців Подільського регіону України хворих з ЕГ носійство генотипу Т381Т та алелі Т асоціюється з розвитком ХСН. Розрахунок проведено за допомогою калькулятора ген експерт (Государственный Научный Центр Российской Федерации "ГосНИИ генетика", gen-exp.ru).

Крім того, важливим на нашу думку є факт реєстрації нижчого рівня МНП в плазмі крові, як у практично здорових так і хворих з ЕГ чоловіків носіїв генотипу Т381Т. Так у практично здорових осіб чоловічої статі носіїв генотипу Т381Т рівень МНП становить $15,95 \pm 0,69$ пг/мл, у пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН ІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA плазмова концентрація МНП дорівнює $156,0 \pm 6,99$ пг/мл. Встановлено, що алель С гена МНП найбільш розповсюджена у популяції – асоціюється з вищим рівнем пептиду в плазмі крові, як у практично здорових чоловіків (МНП - $24,41 \pm 0,48$ пг/мл) так і у хворих з ЕГ, ускладненою ХСН ІА стадії ІІ-ІІІ ФК за NYHA (МНП - $207,50 \pm 5,7$ пг/мл).

Можна думати, що носійство генотипу Т381Т гена МНП та відповідно низька плазмова концентрація мозкового НУП є одним із патогенетичних факторів ХСН. Не менш важливим є можливість помилки у діагностиці серцевої недостатності при носійстві такого генотипу, адже як згадувалось вище при наявності генотипу Т381Т гена МНП реєструється нижчий рівень мозкового НУП у плазмі крові. Останнє потребує проведення подальших додаткових досліджень при серцевій недостатності різної важкості у мешканців інших регіонів України.

Література

1. Воронков Л.Г. Пацієнт 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. Воронков Л.Г. Шлях пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2014. – № 1. – С. 7–10.
3. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы / А.Е. Березин // Серцева недостатність. – 2013. - № 1. – С. 5-15.
4. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice / T. Manolio // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 1587-1589.
5. 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.
6. 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.
7. McMurray J.J.V. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33 (14). – P. 1787-1847.
8. Malcom J. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure – 2008 update: best practices for the transition of care of heart failure patients, and the recognition, investigation and treatment of cardiomyopathies / J. Malcom, O. Arnold, J.G. Howlett [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2008. - Vol. 24 (1). – P. 21-40.
9. Bishu K. Biomarkers in acutely decompensated heartfailure with preserved or reduced ejection fraction / K. Bishu, A. Deswal, H.H. Chen [et al.] // American Heart Journal. – 2012. - Vol. 164 (5). – P. 763-770.
10. Hammerer-Lercher A. Do laboratories follow heart failure recommendation and guidelines and did we improve? The CARdiac MARker Guideline Uptake in Europe (CARMAGUE) / A. Hammerer-Lercher, P. Collinson, M.P. Dieijen-

- Visser [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51 (6). – P. 1301-1306.
11. Бесага Є.М. Визначення вмісту натрійуретичних пептидів в плазмі крові як діагностичний та прогностичний маркер при серцевій недостатності / Є.М. Бесага // *Серцева недостатність*. – 2009. - № 1. – С. 12-17.
 12. Sudoh T. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain / T. Sudoh, K. Kangawa, N. Minamino [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1990. – Vol. 168. – P. 863-870.
 13. Zakeri R. Natriuretic Peptide: A New Heart Failure Biomarker / R. Zakeri, S.J. Sangaralingham, S.M. Sandberg [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2013. – Vol. 1 (2). – P. 1-15.
 14. Li N. Does NT-proBNP remain a sensitive biomarker for chronic heart failure after administration of a beta-blocker? / N. Li, Y. Li, F. Wang [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2007. - Vol. 30 (9). – P. 469-74.
 15. Minai K. The Plasma B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Low in Males with Stable Ischemic Heart Disease (IHD) Compared to Those Observed in Patients with Non-IHD: A Retrospective Study / K. Minai, T. Ogawa, M. Kawai [et al.] // *PLoS Medicine*. - 2014. – Vol. 9 (10). – P. 1-10.
 16. Roberts E. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting / E. Roberts, A.J. Ludman, K. Dworzynski [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. 1-16.
 17. Motiwala S.R. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure / S.R. Motiwala, J.L.Jr. Januzzi // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. - Vol. 93 (1). – P. 57-67.
 18. Chairperson G.M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G.M. Chairperson, R.F. Chairperson, K. Narkiewicz [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. - Vol. 31 (7). – P. 1281-1357.

19. 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.
20. Nair N. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction / N. Nair, S. Kumar , E. Gongora [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2013. - Vol. 376 (1-2). – P. 33-40.
21. Lin Q. Copeptin in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema / Q. Lin, F. Fu, H. Chen [et al.] // *Respiratory Medicine*. - 2012. - Vol. 106 (9). – P. 1268-1277.
22. 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.
23. Koch A. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents / A. Koch, H.Singer // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 875-878.
24. Tidy C. Brain Natriuretic Peptide / C. Tidy // *Patients*. – 2015. – Vol. – 23. – P. 1-4.
25. Horwich T.B. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure / T.B. Horwich, M.A. G.C. Hamilton, Fonarow // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 47 (1,3). – P. 85-90.
26. Старжинська О.Л. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель, О.Л. Бланар // *Сімейна медицина*. – 2009. - №4. – С.39-43.
27. Сакович О.О. Плазмові концентрації натрійуретичних пептидів та ендотеліну-1 у жінок післяменопаузального віку при різному перебігу гіпертонічної хвороби / О. О. Сакович, В. М. Жебель // *Сімейна медицина*. – 2011. - №4. – С. 108-113.

28. 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.
29. 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.
30. Березикова Е.Н. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического 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.
31. 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.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2007. - Vol. 362. – P. 480–484.
32. 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 // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. - 2009. – Vol. 119 (4). - P. 219 -224.
33. 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.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. - 2007. – Vol. 21. – P. 55– 62.
34. 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 Clinic Proceedings*. – 2011. – Vol. 86 (3). – P. 210-218.
35. 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 // *Human Molecular Genetics*. - 2007. - Vol. 16 (11). – P. 1343-1350.

36. 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.

Адреса для листування:

контактна адреса: поштовий індекс 21020, Україна, м. Вінниця, вулиця Лесі Українки, дім № 65/2, Пашкова Юлія Павлівна

телефон: +380677330108;

e-mail: pashkova_87@bk.ru

Кафедра внутрішньої медицини медичного факультету№2, ВНМУ імені М.І. Пирогова.

Автори:

Жебель Вадим Миколайович, д.мед.н., професор, завідуючий кафедрою внутрішньої медицини медичного факультету№2 ВНМУ імені М.І. Пирогова;

Пашкова Юлія Павлівна, аспірант третього року очної форми навчання кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова, магістр медицини;

Сакович Олена Олександрівна, к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету№2 ВНМУ імені М.І. Пирогова;

Сивак Віктор Георгійович, аспірант третього року заочної форми навчання кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ імені М.І. Пирогова.