DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02

УДК: 616.1:575.113:543.645.6:616.15:613.25:612.6.057(477)

ВНР: ФЕНОТИПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ БІОМАРКЕРУ КРИЗЬ ПРИЗМУ СТАТЕВОГО ДИМОРФІЗМУ

Сурсаєва Л. М., Жебель В. М., Пашкова Ю. П., Кульчевич Л. В., Шевчук О. К.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: ludmilasursaeva@gmail.com

Статтю отримано 17 вересня 2020 р.; прийнято до друку 28 жовтня 2020 р.

Анотація. Метою дослідження є уточнення межових рівнів плазмової концентрації BNP (B-type natriuretic peptide, мозковий натрійуретичний пептид) при носійстві поліморфних варіантів гену BNP у осіб без серцево-судинної патології, мешканців Подільського регіону України. За допомогою загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів обстежено 67 жінок постменопаузального віку та 79 чоловіків 40-60 років без ознак серцево-судинної патології. Генотипування гену BNP проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Плазмові концентрації натрійуретичного пептиду визначали плашковим твердофазним імуноферментним методом. Математичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 10.0. Встановлено, що мешканці Подільського регіону України як жіночої, так і чоловічої статі мають однаково частоту поширення поліморфних варіантів гену BNP. Плазмові концентрації натрійуретичного пептиду визначаються статевими особливостями і є достовірно вищими у жінок: становлять $38,32 \pm 0,65$ пг/мл проти $21,74 \pm 0,50$ пг/мл у чоловіків ($p < 0,05$). Причому у жінок величина ІМТ обернено корелює із рівнем BNP у плазмі крові.

Ключові слова: серцево-судинна патологія, ген BNP, поліморфні алелі, натрійуретичний пептид, плазмові рівні, надлишкова маса тіла, ІМТ.

Вступ

XXI століття в медицині - час епідемій неінфекційних хвороб, що лягають на системи охорони здоров'я у всьому світі важким нездоланим тягарем, вимагаючи значних матеріальних витрат та погіршуючи якість життя кожного пацієнта [13, 14, 24, 25].

Ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба (ГХ), хронічна серцева недостатність (ХСН), метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД) - ось далеко не повний перелік хвороб, що потребують ранньої та раціональної діагностики, оптимального динамічного менеджменту та безперервних подальших ґрунтовних досліджень, які б давали відповіді на існуючі та майбутні питання [13, 14, 24, 25].

ГХ вважається мультифакторним захворюванням, у розвитку якого значну частку складають генетичні чинники, тому на перший план у багатьох дослідженнях виходить вивчення особливостей асоціації розвитку та прогресування цієї патології з носійством поліморфних генів, що кодують складові не лише РААС, як основного патогенетичного фактору, а і "систем-захисників", що протидіють її активації [1, 3, 9-11]. Однією із таких систем є сімейство натрійуретичних пептидів [8, 9, 15, 21, 23].

Протягом багатьох років BNP цілком заслужено займає провідне місце як універсальний біомаркер, "золотий стандарт" диференційної діагностики між задишкою респіраторного та серцевого ґенезу, будучи віддзеркаленням функціонального стану серцево-судинної системи і сигналізуючи про зміни структури міокарда та судин, що визначаються при ГХ та ХСН [7, 8, 12, 21, 23].

Багато науковців продовжують вивчення факторів,

що можуть впливати на діагностичну цінність BNP як біомаркери. Одним із таких чинників є особливість успадкування поліморфних генів BNP [4, 22]. Отримані результати можуть доповнити вже існуючі напрацьовані дані та спонукатимуть до клінічного ранжування відповідних плазмових рівнів для "індивідуалізації" діагностичного процесу при ГХ та ХСН.

Окрім того, більшість досліджень проводяться на змішаних групах, що залишає відкритим питання: яким чином належність до жіночої чи чоловічої статі впливає на експресію гену BNP у можливі зміни його плазмової концентрації? [9, 10, 15-20].

Для більшості жінок вік 40-45 років стає певним рубіконом, який асоціюється не лише із фізіологічним згасанням статевих функцій, а й часто є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що пов'язано із послабленням захисного впливу естрогенів на серцево-судинну систему жінки [9, 10, 15].

Структурні та функціональні зміни органів та систем виникають задовго до клінічної маніфестації ГХ. Тому так важливо продовжувати пошук генетичних, гуморальних, морфологічних маркерів, які б дали можливість ще до появи симптомів віднести пацієнта до групи ризику розвитку СС захворювань і в разі необхідності проводити активні превентивні заходи.

Мета роботи - покращення точності застосування біомаркери BNP у жінок і чоловіків носіїв поліморфних варіантів кодуючого гену, мешканців Подільського регіону України, шляхом дослідження межових рівнів пептиду в осіб без ознак серцево-судинної патології.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження становили 67 осіб жіночої статі постменопаузального віку (середній вік становив $56,43 \pm 0,64$ років) та 79 осіб чоловічої статі (середній вік - $49,01 \pm 0,73$ років), що мешкають у Подільському регіоні України (Вінницька, Хмельницька, Тернопільська області) протягом трьох послідовних поколінь. Обов'язковою умовою включення в дослідження жінок була анамнестична вказівка на період менопаузи (відсутність місячних протягом 6 місяців і більше), що в подальшому було підтверджено лабораторно визначенням плазмової концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ).

Інформацію щодо 79 осіб чоловічої статі було запозичено з оригінального наукового дослідження за погодженням з автором (Ю. П. Пашковою) [4, 5].

Клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження усіх осіб, а також аналіз особистої медичної документації відбувався з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) та виключно після підписання інформованих згод на участь в науковому дослідженні та на обробку персональних даних [2].

Відбір осіб для дослідження здійснювали шляхом опитування, детального збору анамнезу, стандартного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження та ретроспективного аналізу медичної документації (амбулаторних карт, протоколів обстеження, консультативних заключень тощо).

Обстежені особи не вказували скарги, а результати об'єктивного та додаткових методів дослідження не підтвердили наявності будь-яких патологічних змін з боку серцево-судинної системи. Аналіз медичної документації не виявив вказівок на перенесену чи наявну СС патологію.

Окрім того критеріями виключення з дослідження були: важкі порушення серцевого ритму, наявність хронічного обструктивного захворювання легень чи бронхіальної астми, новоутворення, важкі порушення функції нирок та печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові, ревматичні та аутоімунні захворювання.

Для визначення алелей поліморфної ділянки (T-381C) гена мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) геному ДНК виділяли фенол-хлороформним методом із використанням ампліфікатора "Терцик" (ООО "ДНКТехнологія", Росія). Дослідження проведено спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія" (м. Полтава, керівник - проф. І. П. Кайдашев) [22].

Концентрація В-натрійуретичного пептиду (BNP) у плазмі крові обстежуваних визначалась методом ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) - плашковим твердофазним імуноферментним методом. Для роботи було використано набір реактивів "Elabscience® Human BNP(Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit" (США). Для зчитування результатів використано стріповий імуноферментний

аналізатор "Humareader single" (Німеччина).

Математичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 10.0. Застосовували параметричні та непараметричні статистичні методи: вірогідність відмінностей середніх величин двох вибірок за критерієм Ст'юдента (t); розрахунок непараметричного критерію U Манна-Уїтні. Аналіз відмінностей частот генотипів у групах виконали із застосуванням критерію χ^2 -Пірсона (з поправкою Йейтса для малих груп). Частоту розподілу поліморфних варіантів гену у популяції перевіряли згідно рівноваги Харді-Вайнберга [6].

Результати. Обговорення

У результаті цитогенетичного дослідження щодо носійства поліморфних варіантів гену BNP (SNP rs198389: T381C) встановлено, що серед обстежених осіб 31,34% (n=21) жінок мають варіант генотипу T381T, 52,24% (n=35) жінок - генотип T381C та 16,42% (n=11) є гомозиготами по алелі С, тобто мають генотип С381С.

У осіб чоловічої статі частотний розподіл генотипів достовірно не відрізнявся від групи жінок ($p > 0,05$): генотип T381T успадкували 31,65% (n=25) чоловіків, генотип T381C - 49,37% (n=39), а генотип С381С - 18,90% (n=15) обстежених.

Даний розподіл частот відповідає рівновазі Харді-Вайнберга. Визначено, що в групах обстежених як жінок, так і чоловіків переважають гетерозиготи T381C ($p_{TC-CC} < 0,05$; $p_{TC-CC} < 0,05$).

При проведенні статистичного аналізу у зв'язку з відносно малою кількістю носіїв генотипу С381С у кожній статевій підгрупі було сформовано об'єднану групу носіїв алелі С, в яку ввійшли гетерозиготи T381C та гомозиготи С381С. Частота поширення носіїв алелі С у популяції жінок становить 68,66% (n=46), що не відрізняється від даних по чоловічій групі аналогічного віку та клінічного статусу: відсоток носіїв алелі С серед чоловіків становив 68,35% (n=54) (рис. 1).

Для прогнозування особливостей функціонування

Рис. 1. Частота поширення носіїв алелі С серед жінок та чоловіків контрольної групи, мешканців Подільського регіону України, (%).

Рис. 2. Рівень BNP в плазмі крові у представників контрольної групи з урахуванням їх генотипів та статевго приналежності, (пг/мл).

Рис. 3. Частота розподілу різних ІМТ при успадкуванні поліморфних алелів гену BNP (%).

Рис. 4. Плазмові рівні BNP при різних показниках ІМТ у жінок та чоловіків 40-60 років, мешканців Поділля, пг/мл.

серцево-судинної системи при патологічних змінах було проаналізовано плазмові рівні BNP та їх зв'язки з іншими показниками у фізіологічних умовах, в осіб без ознак серцево-судинної патології.

Так, рівень BNP у плазмі крові жінок обстеженої групи становив $38,32 \pm 0,65$ пг/мл, що є вищим ($p < 0,05$), ніж у чоловіків: $21,74 \pm 0,50$ пг/мл. Це відповідає вітчизняним та закордонним джерелам, в яких вказується на вищі плазмові рівні пептиду у осіб жіночої статі. При визна-

ченні його концентрацій з урахуванням носійства поліморфних варіантів гену BNP встановлено, що у жінок носіїв алелі С рівень пептиду достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у гомозигот T381T і становить $40,03 \pm 0,61$ пг/мл проти $34,6 \pm 1,28$ пг/мл та більший в обох підгрупах при порівнянні з аналогічними контингентами чоловіків ($p < 0,05$) (рис. 2).

Враховуючи дані про вплив ожиріння на плазмовий рівень BNP, було досліджено концентрації пептиду окремо у осіб-носіїв поліморфних варіантів гену BNP з надмірним ІМТ. Вважається, що надлишковий розвиток жирової тканини сприяє виділенню прогіпертензивних та прозапальних біологічно активних речовин. Це спонукало оцінити показники Т та рівні BNP у плазмі крові при різних показниках ІМТ у осіб без ознак серцево-судинної патології з урахуванням носійства поліморфних варіантів гену BNP. Нормальною вважали масу тіла, якщо ІМТ становив $18,5-24,9$, надмірною - при ІМТ 25 і вище. Встановлено, що у жінок при носійстві як генотипу T381T, так і алелі С достовірно переважає відсоток осіб із надлишковою масою тіла ($p < 0,05$). В аналогічних групах чоловіків визначено інші показники: незалежно від носійства того чи іншого поліморфного варіанту гену BNP більшість осіб чоловічої статі мали нормальну масу тіла (рис. 3).

У жінок з надлишковою масою тіла, на відміну від чоловіків та жінок з нормальною масою тіла, концентрація BNP була достовірно нижчою ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким чином при подібних генетичних передумовах (носійство того чи іншого варіанту гену BNP) існує низка додаткових вагомих чинників, які у чоловіків та жінок впливають на плазмову концентрацію біомаркери.

Це підтверджує необхідність індивідуалізованого, диференційного підходу до визначення межових рівнів BNP для застосування їх в діагностичних заходах у осіб чоловічої та жіночої статі.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При аналізі успадкування поліморфних варіантів гену BNP у мешканок Подільського регіону України 40-65 років не виявлено достовірної різниці в розподілі їх частот. Переважав генотип T381C та частка носіїв алелі С ($p < 0,05$).

2. У жінок носіїв алелі С рівень пептиду достовірно вищий ($p < 0,05$), ніж у гомозигот T381T ($p < 0,05$).

3. Плазмові рівні BNP у жінок 40-65 років без ознак серцево-судинної патології були вищими у групі із ІМТ у межах $18,5-24,9$. У кожному випадку плазмова концентрація BNP була вищою у жінок, ніж у чоловіків з аналогічним варіантом успадкування гену BNP.

Вивчення закономірностей успадкування поліморфних варіантів гену BNP та відповідних плазмових рівнів даного пептиду при наявності обтяжуючих факторів у осіб із GX II та III стадій необхідне для порівняння отриманих даних із групою контролю з метою поглибленого дослідження генетичних, гуморальних та морфологіч-

них маркерів розвитку і прогресування ГХ з урахуванням статевих особливостей.

Подяка

Це дослідження не отримало конкретного гранту чи фінансування від будь-якої державної, комерцій-

ної або некомерційної організації. Ми дякуємо усім пацієнтам за участь у дослідженні, а також лікарям, медсестрам та адміністрації КНП "Вінницький обласний спеціалізований клінічний диспансер радіаційного захисту населення ВОР" (м. Вінниця, Україна), що допомагали у дослідженні.

Список посилань

- Воронков, Л. Г., Березін, О. Є., Воронков, Л. Г., Березін, О. Є., Гавриленко, Т. І., Жарінова, В. Ю. ... & Целуйко, В. Й. (2019). Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності. Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології. *Український кардіологічний журнал*, 26 (2), 11-22. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
- Гельсінська декларація Всесвітньої Медичної Асоціації (2010). *Морфологія*, 4, (2), 65-68. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_2010_4_2_10
- Маркель, А. Л. (2018). Генетика і патофізіологія низкорениної артеріальної гіпертонії. *Вавиловський журнал генетики і селекції*, 22 (8), 1000-1008. DOI 10.18699/VJ18.443
- Пашкова, Ю. П., & Жебель, В. М. (2015). Особливості структурної організації гена мозкового натрійуретичного пептиду та рівень його плазмової концентрації у чоловіків, мешканців Подільського регіону. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 25, 12-16. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2015_25_5
- Пашкова, Ю. П., Жебель, Н. В., Антомонов, М. Ю., Сакович, О. О., Старжинська, О. Л., Жебель, В. М., ... & Сивак, В. Г. (2015). Патент України 112123. На201500795. Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у чоловіків 40-60 років. Київ: Державне патентне відомство України.
- Юнкеров, В. І., & Григорьев, С. Г. (2002). *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. Санкт-Петербург: Военно-мед. акад.
- Baldassarre, S., Fraganani, S., Panero, A., Fedele, D., Pinach, S., Lucchiari, M., ... & Bruno, G. (2017). NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/ obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovascular Diabetology*, 16 (1), 119. doi: 10.1186/s12933-017-0601-z
- Christopher R. de Filippi, and Stephen L. Seliger (2015). Natriuretic Peptide and Cardiovascular Risk: Is It About "U"? *Journal of the American Heart Association*, 4 (5). doi.org/10.1161/JAHA.115.002086
- Clerico, A., Masotti, S., Musetti, V., & Passino, C. (2019). Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J. Lab. Precis. Med.*, 4 (8) doi: 10.21037/jlpm.2019.01.03
- Hamada, M., Shigematsu, Y., Takezaki, M., Ikeda, S., & Ogimoto, A. (2017). Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration. *Int. J. Cardiol.*, 228, 599-604. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.197
- Kim, H. L., Kim, M.-A., Choi, D.-Ju, Han, S., Jeon, E.-S., Cho, M.-C., ... & Ryu, K.-H. (2017). Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circulation Journal*, 81 (9), 1329-1336. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1345
- Laslett, L. J., Alagona, P. Jr., Clark, B. A. III, Drozda Jr, J. P., Saldivar, F., Wilson, S. R., ... & Hart, M. (2012). The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues. A report from the American College of Cardiology. *J. Am. Coll Cardiol.*, 60 (25), 1-49. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.002
- Mendis, S., Puska, P., Norrving, B. (Ed.). (2014). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization, Geneva 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf?ua=1
- Mingels, A. M. A., & Kimenai, D. M. (2018). Sex-related aspects of biomarkers in cardiac disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1065, 545-64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_33
- Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozhuharov, N. ... & Januzzi Jr, J. L. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21 (6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Bailey, K. R., & Burnett Jr, J. C. (2002). Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (5), 976-982. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02059-4
- Sebastiani, P., Thyagarajan, B., Sun, F., Honig, L. S., Schupf, N., Cosentino, S., ... & Perls, T. T. (2016). Age and sex distributions of age-related biomarker values in healthy older adults from the Long Life Family Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 64 (11), 189-194. <https://doi.org/10.1111/jgs.14522>
- Suthahar, N., Meijers, W. C., Ho, J. E., Gansevoort, R. T., Voors, A. A., van der Meer, P., ... & de Boer, R. A. (2018). Sex specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population. *Eur. J. Heart Failure*, 20 (8), 1205-1214. <https://doi.org/10.1002/ehf.1209>
- Taki, M., Ishiyama, Y., Mizuno, H., Komori, T., Kono, K., Hoshida, S., Kario, K. (2018). Sex difference in the prognostic power of Brain Natriuretic Peptide and N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide for cardiovascular events - The Japan Morning Surge - Home Blood Pressure Study. *Circ. J.*, 82 (8), 2096-2102. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0375
- Tanase, D. M., Radu, S., Al Shurbaji, S., Baroi, G. L., Costea, C. F., Turliuc, M. D., ... & Floria, M. (2019). Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (11), 2629. <https://doi.org/10.3390/ijms20112629>
- Utkin, L. V., & Zhuk, Y. A. (2016). A Genome-Wide Association Study using Pairwise Comparison Matrices. *SPIIRAS Proceedings*, 4 (47), 225. ISSN 2078-9599. DOI:10.15622/sp.47.12
- Volpe, M., Rubattu, S., & Burnett, J., Jr. (2014). Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: Current use and perspectives. *Eur. Heart J.*, 35 (7), 419-425. doi: 10.1093/eurheartj/ehf466
- Wei, Y.-C., George, N. I., Chang, C.-W., & Hicks, K. A. (2017). Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per increment in systolic blood pressure: A systematic review and meta-analysis of follow-up studies in the United States. *PLoS ONE*, 12 (1), e0170218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170218>

doi.org/10.1371/journal.pone.0170218

24. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., ... & Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39 (33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

References

1. Voronkov, L. H., Berezin, O. Ye., Voronkov, L. H., Berezin, O. Ye., Havrylenko, T. I., Zharinova, V. Yu. ... & Tseluiko, V. Y. (2019). Biologichni markery ta yikh zastosuvannya pry sertsevi nedostatnosti. Konsensus Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy, Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv iz sertsevoi nedostatnosti ta Ukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z nevidkladnoi kardiologii [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal - Ukrainian Journal of Cardiology*, 26 (2), 11-22. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122>
2. Helsinska deklaratsiia Vsesvitnoi Medychnoi Asotsiatsii [Helsinki Declaration of the World Medical Association]. (2010). *Morfologiya - Morphology*, 4 (2), 65-68. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology_2010_4_2_10
3. Markel, A. L. (2018). Genetika i patofiziologiya nizkoreninovoy arterialnoy gipertonii [Genetics and pathophysiology of low-root arterial hypertension]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii - Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 22 (8), 1000-1008. DOI 10.18699/VJ18.443
4. Pashkova, Yu. P., & Zhebel, V. M. (2015). Osoblyvosti strukturnoi orhanizatsii hena mozkovoho natriuretychnoho peptydu ta riven yoho plazmovoi kontsentratsii u cholovikiv, meshkantsiv Podilskoho rehionu [Peculiarities of structural organization of brain natriuretic peptide gene and level of its plasma concentration in men, inhabitants of Podolsk region]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 25, 12-16. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2015_25_5
5. Pashkova, Yu. P., Zhebel, N. V., Antomov, M. Yu., Sakovych, O. O., Starzhynska, O. L., Zhebel, V. M., ... & Syvak, V. H. (2015). Patent Ukrainy 112123. №a201500795. Sposib prohozuvannya ryzyku rozvytku khronichnoi sertsevoi nedostatnosti na tli hipertoniichnoi khvoroby u cholovikiv 40-60 rokiv [Patent of Ukraine 112123. 201a201500795. A method for predicting the risk of developing chronic heart failure on the background of hypertension in men 40-60 years]. Kyiv: Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy.
6. Yunkerov, V. I., & Grigorev, S. G. (2002). *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy [Mathematical and statistical processing of medical research data]*. Sankt-Peterburg: Voenno-med. akad.
7. Baldassarre, S., Fragapani, S., Panero, A., Fedele, D., Pinach, S., Lucchiari, M., ... & Bruno, G. (2017). NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/ obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovascular Diabetology*, 16 (1), 119. doi: 10.1186/s12933-017-0601-z
8. Christopher R. de Filippi, and Stephen L. Seliger (2015). Natriuretic Peptide and Cardiovascular Risk: Is It About "U"? *Journal of the American Heart Association*, 4 (5). doi.org/10.1161/JAHA.115.002086
9. Clerico, A., Masotti, S., Musetti, V., & Passino, C. (2019). Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J. Lab. Precis. Med.*, 4 (8) doi: 10.21037/jlpm.2019.01.03
10. Hamada, M., Shigematsu, Y., Takezaki, M., Ikeda, S., & Ogimoto, A. (2017). Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration. *Int. J. Cardiol.*, 228, 599-604. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.197
11. Kim, H. L., Kim, M.-A., Choi, D.-Ju, Han, S., Jeon, E.-S., Cho, M.-C., ... & Ryu, K.-H. (2017). Gender Difference in the Prognostic Value of N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. A Report From the Korean Heart Failure Registry (KorHF). *Circulation Journal*, 81 (9), 1329-1336. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1345
12. Laslett, L. J., Alagona, P. Jr., Clark, B. A. III, Drozda Jr, J. P., Saldivar, F., Wilson, S. R., ... & Hart, M. (2012). The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues. A report from the American College of Cardiology. *J. Am. Coll Cardiol.*, 60 (25), 1-49. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.002
13. Mendis, S., Puska, P., Norrving, B. (Ed.). (2014). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Organization, Geneva 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf?ua=1
14. Mingels, A. M. A., & Kimenai, D. M. (2018). Sex-related aspects of biomarkers in cardiac disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1065, 545-64. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_33
15. Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozhuharov, N. ... & Januzzi Jr, J. L. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21 (6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
16. Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Bailey, K. R., & Burnett Jr, J. C. (2002). Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*, 40 (5), 976-982. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02059-4
17. Sebastiani, P., Thyagarajan, B., Sun, F., Honig, L. S., Schupf, N., Cosentino, S., ... & Perls, T. T. (2016). Age and sex distributions of age-related biomarker values in healthy older adults from the Long Life Family Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 64 (11), 189-194. <https://doi.org/10.1111/jgs.14522>
18. Suthahar, N., Meijers, W. C., Ho, J. E., Gansevoort, R. T., Voors, A. A., van der Meer, P., ... & de Boer, R. A. (2018). Sex specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population. *Eur. J. Heart Failure*, 20 (8), 1205-1214. <https://doi.org/10.1002/ehf.1209>
19. Taki, M., Ishiyama, Y., Mizuno, H., Komori, T., Kono, K., Hoshida, S., Kario, K. (2018). Sex difference in the prognostic power of Brain Natriuretic Peptide and N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide for cardiovascular events - The Japan Morning Surge - Home Blood Pressure Study. *Circ. J.*, 82 (8), 2096-2102. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0375
20. Tanase, D. M., Radu, S., Al Shurbaji, S., Baroi, G. L., Costea, C. F., Turliuc, M. D., ... & Floria, M. (2019). Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (11), 2629. <https://doi.org/10.3390/ijms20112629>
21. Utkin, L. V., & Zhuk, Y. A. (2016). A Genome-Wide Association Study using Pairwise Comparison Matrices. *SPIIRAS Proceedings*, 4 (47), 225. ISSN 2078-9599. DOI:10.15622/sp.47.12
22. Volpe, M., Rubattu, S., & Burnett, J., Jr. (2014). Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: Current use and perspectives. *Eur. Heart J.*, 35 (7), 419-425. doi: 10.1093/eurheartj/ehy466
23. Wei, Y.-C., George, N. I., Chang, C.-W., & Hicks, K. A. (2017). Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per Increment in systolic blood pressure:

A systematic review and meta-analysis of follow-up studies in the United States. *PLoS ONE*, 12 (1), e0170218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170218>
24. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M.,

Burnier, M., ... & Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39 (33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

BNP: PHENOTYPIC FEATURES OF PLASMA CONCENTRATION OF BIOMARKERS THROUGH THE PRISM OF SEXUAL DIMORPHISM

Sursaieva L. M., Zhebel V. M., Pashkova Yu. P., Kulchevich L. V., Shevchuk O. K.

Annotation. The aim of the study is to clarify the borderline levels of plasma concentration of BNP (B-type natriuretic peptide), with the carriage of polymorphic variants of the BNP gene in persons without cardiovascular pathology in the Podolsk region of Ukraine. Using general clinical, instrumental and laboratory methods, 67 postmenopausal women and 79 men 40-60 years old without signs of cardiovascular pathology were examined. BNP gene genotyping was performed by polymerase chain reaction. Plasma concentrations of natriuretic peptide were determined by plate solid-phase enzyme immunoassay. Mathematical processing was carried out on a personal computer using the standard statistical package Statistica 10.0. It has been established that both female and male residents of the Podolsk region of Ukraine have the same frequency of distribution of polymorphic variants of the BNP gene. Plasma concentrations of natriuretic peptide are determined by gender characteristics and are significantly higher in women: 38.32 ± 0.65 pg/ml versus 21.74 ± 0.50 pg/ml. in men ($p < 0.05$). Moreover, in women, BMI is inversely correlated with the level of BNP in blood plasma.

Keywords: cardiovascular disease, BNP gene, polymorphic alleles, natriuretic peptide, plasma levels, overweight, BMI.