

Abstract

Yu. O. Smiianova,
*Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

**PLASMA CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1
IN PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH
OBESITY, DEPENDING ON THE LYS198ASN
POLYMORPHISM OF THE ENDOTHELIN-1 GENE**

Endothelial dysfunction is considered one of the main mechanisms for the further development of arterial hypertension (AH) and its complications, and endothelin-1 (ET-1) plays one of the key roles in this process. Endothelium is drawn into the pathological process at the earliest stages of AH development. ET-1 is currently considered as a marker and predictor of the stage and consequences of AH, chronic heart failure (CHF), coronary heart disease (CHD), in particular, acute myocardial infarction (MI), heart rhythm disorders, pulmonary hypertension, atherosclerotic vascular injury, target vascular disorders.

One factor that may influence the level of ET-1 is the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism, which is considered by many researchers as a possible genetic marker of AH. However, the effect of this polymorphism on the level of plasma ET-1 level in patients with AH of varying severity in Ukraine is understudied.

The basis of this work were the materials of a complete examination of 160 patients with a verified diagnosis of AH I, stage II of 1, 2, 3 degrees (main group) and 110 apparently healthy persons (control group). Patients of the main group were divided into three subgroups: 1st group – 75 patients with normal body weight; 2nd group – 48 overweight patients; 3rd group – 37 patients with alimentary obesity. In obese patients, the waist circumference in women was around 103 (96–115) cm, and in men – 108 (105–116) cm, which indicates an abdominal type of obesity in these patients.

As a result of the study, it was found that the level of ET-1 is higher in patients with AH who suffer with overweight and obesity as compared with patients with AH and normal body weight. Also, the peptide level depends on the genotype of patients and is higher in AH patients with the genotype Asn198Asn and Lys198Asn as compared to carriers of the genotype Lys198Lys.

Key words: Lys198Asn polymorphism, genotype, endothelin-1, gene of endothelin-1.

Corresponding author: y.smiianova@ukr.net

Резюме

Ю. О. Сміянова,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

ПЛАЗМОВА КОНЦЕНТРАЦІЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПОЄДНАНУ З ОЖИРІННЯМ, ЗАЛЕЖНО ВІД LYS198ASN ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ-1

Ендотеліальну дисфункцію розглядають як один із основних механізмів формування артеріальної гіпертензії (АГ) та її ускладнень, а ендотелін-1 (ЕТ-1) відіграє в цьому одну із ключових ролей. Ендотелій втягується в патологічний процес на ранніх етапах розвитку АГ. ЕТ-1 у даний час розглядають як маркер АГ, хронічної серцевої недостатності (ХСН), ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема гострого інфаркту міокарда (ІМ), порушень ритму серця, легеневої гіпертензії, атеросклеротичного пошкодження судин, специфічних судинних порушень.

Одним із факторів, що може впливати на рівень ЕТ-1, є Lys198Asn поліморфізм гена ЕТ-1, який багатьма дослідниками розглядається як можливий генетичний маркер АГ. Однак вплив даного поліморфізму на рівень ЕТ-1 у плазмі крові пацієнтів з АГ різної тяжкості в Україні є маловивченим.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 160 пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ І, ІІ стадії 1, 2, 3 ступеня (основна група) та 110 практично здорових осіб (група контролю). Пацієнти основної групи були розділені на три групи: 1 група – 75 пацієнтів з нормальною масою тіла; 2 група – 48 пацієнтів з надлишковою масою тіла; 3 група – 37 пацієнтів з ожирінням аліментарного характеру. У хворих з ожирінням окружність талії у жінок склала 103 (96–115) см, а у чоловіків 108 (105–116) см, що свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що рівень ЕТ-1 вищий у пацієнтів хворих на АГ з надлишковою масою тіла та ожирінням порівняно з хворими на АГ з нормальною масою тіла. Рівень пептиду залежить від генотипу пацієнтів і є вищим у хворих на АГ з генотипом Asn198Asn та Lys198Asn порівняно з носіями генотипу Lys198Lys.

Ключові слова: Lys198Asn поліморфізм, генотип, ендотелін-1, ген ЕТ-1.

Автор, відповідальний за листування: y.smiianova@ukr.net

Вступ

Протягом останніх років проведено велику кількість досліджень, які показали важливу роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань. Ендотелій судин – це моношар клітин, що вистеляє внутрішню стінку артерій, вен і капілярів та знаходиться в прямому контакті з компонентами і клітинами крові. Ендотелій – це не тільки бар'єр між кров'ю і тканинами, а й ендокринний орган. Він активно контролює ступінь розслаблення і звуження судин, а також екстравазацію розчинених речовин, рідини, макромолекул і гормонів, а також тромбоцитів і клітин крові. Контролюючи тонус

судин, клітини ендотелію регулюють кровотік. Вони також направляють запальні клітини до чужорідних матеріалів, ділянок, які потребують ремонту або захисту від інфекцій. Крім того, ендотеліальні клітини відіграють важливу роль в контролі в'язкості крові, адгезії і агрегації тромбоцитів, активації лейкоцитів, адгезії і трансміграції. Вони також строго підтримують баланс між згортанням і фібринолізом і грають важливу роль в регуляції імунних відповідей, запалення і ангиогенезу [1]. Хоча ендотелій виконує ряд важливих функцій, термін «ендотеліальна дисфункція» зазвичай використовується для опису порушення його судино-

розширюючої здатності. Все частіше визнається, що це пов'язано з АГ [2]. На найбільш ранніх етапах розвитку АГ в патологічний процес включається ендотелій судин, що виділяє ET-1, який володіючи вазоконстрикторною дією, бере участь в регуляції судинного тонуусу, підвищення якого відіграє важливу роль в розвитку і прогресуванні ряду серцево-судинних захворювань [3, 4].

Одним із факторів, що можуть впливати на рівень ET-1, є Lys198Asn поліморфізм гена ET-1, який багатьма дослідниками розглядається як можливий генетичний маркер АГ [5]. Однак вплив поліморфізму гена ET-1 на рівень цього пептиду у плазмі крові в пацієнтів із АГ різної тяжкості в Україні є маловивченим.

Мета роботи – покращити діагностику АГ поєднаної з ожирінням за допомогою визначення плазматичного рівня ET-1 залежно від Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 160 пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ I, II стадії 1, 2, 3 ступеня (основна група) та 110 практично здорових осіб (група контролю). Діагноз АГ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року та клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC), 2018. Серед обстежених хворих було 83 жінки (51,9 %) і 77 чоловіків (48,1%) у віці 38–89 років. Пацієнти основної групи були розділені на три групи: 1 група – 75 пацієнтів з нормальною масою тіла; 2 група – 48 пацієнтів з надлишковою масою тіла; 3 група – 37 пацієнтів з ожирінням аліментарного характеру. У хворих з ожирінням окружність талії у жінок склала 103 (96–115) см, а у чоловіків 108 (105–116) см, що свідчить про абдомінальний тип ожиріння. У групу контролю увійшло 110 практично здорових осіб, серед них 78 жінок (70,9 %) і 32 чоловіків (29,1 %) у віці 20 – 82 роки. Усі пацієнти основної групи були обстежені за єдиним планом, що включав наступні етапи: опитування скарг, збір анамнезу, проведення фізикального обстеження пацієнта, вимірювання офісного АТ, антропометричні дослідження, проведення лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням кон-

центрації глюкози та ліпідного спектру, креатиніну; проведення інструментальних досліджень: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіоскопія (ЕхоКС), офтальмоскопія; проведення медико-генетичних досліджень: визначення поліморфізму Lys198Asn за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом довжини рестрикаційних фрагментів. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженнях із подальшим забором венозної крові на генетичний аналіз.

ІМТ розраховували як відношення маси тіла (в кг) до квадрату зросту (в м²). У хворих з ожирінням окружність талії у жінок склала 103 (96–115) см, а у чоловіків 108 (105–116) см, що свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

Концентрацію ET-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів «Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit» фірми «Elabscience» (США) та апарату для проведення ІФА «Stat Fax 303 Plus» (США).

Результати та обговорення

У результаті аналізу даних генотипування встановлено, що у групі контролю серед обстежених осіб генотип Lys198Lys трапляється з частотою 60,0 % (n = 66), генотип Lys198Asn – 37,3 % (n = 41), а генотип Asn198Asn – 2,7 % (n = 3). Частота розподілу алелей у цій групі становить: алель Lys – 78,6 %, алель Asn – 21,4 %.

У хворих на АГ (основна група) генотип Lys198Lys гена ендотеліну-1 трапляється з частотою 46,3 % (n = 74), генотип Lys198Asn – 45,6 % (n = 73), а генотип Asn198Asn – 8,1 % (n = 13). Частота розподілу алелей у цій групі становить: алель Lys – 69,1 %, алель Asn – 30,9 %. Показник χ^2 , розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнює 0,036, що свідчить про існування різниці розподілу поліморфних варіантів гена ET-1 за Lys198Asn поліморфізмом у хворих на АГ та практично здорових осіб.

В групі контролю переважає генотип Lys198Lys та алель Lys гена ET-1, що відповідає результатам дослідників Казахстану, Уго-

рщини та м. Вінниця (Україна) [6, 7, 8]. У пацієнтів з АГ різної тяжкості також превалує генотип Lys198Lys та алель Lys, що відповідає низці інших досліджень. Так, у роботі Л. О. Мінущкіної показано, що у хворих чоловічої та жіночої статі як з ускладненою, так і з неускладненою АГ, відзначена велика частота носійства Lys198Lys генотипу [9].

Середня концентрація ET-1 зростає у носіїв Lys198Asn та Asn198Asn генотипів, що може вказувати на причетність алеля Asn до рівня даного пептиду у бік збільшення. Між носіями Lys198Lys та Lys198Asn є різниця концентрації пептиду в плазмі крові ($p < 0,05$). У носіїв генотипу Lys198Lys рівень ET-1 нижчий в 2,1 рази порівняно з носіями Lys198Asn генотипу та в 3 рази порівняно з Asn198Asn генотипом ($p_1 = 0,037$; $p_2 = 0,04$). Рівень ET-1 у носіїв Lys198Asn нижчий в 1,3 рази порівняно з носі-

ями Asn198Asn генотипу ($p = 0,035$) (рис. 1). Такі ж результати були отримані Палагнюк Г. О. [10]. Встановлено, що при будь-якому варіанті перебігу АГ носійство алеля Asn асоціюється з вищою плазмовою концентрацією пептиду. Отримані дані подібні до результатів Е. М. Березикової, де пацієнти з генотипом Asn198Asn мали вірогідно вищий рівень ET-1, ніж гомозиготи Lys198Lys, проте різниці між генотипами Lys198Asn та Asn198Asn, Lys198Asn та Lys198Lys не була встановлена [5]. У мешканців Владикавказу носійство алеля Asn асоціюється з вищим рівнем ET-1 в плазмі крові, ніж у пацієнтів з генотипом Lys198Lys [11]. Vadaralli S. et. al. показав протилежні дані – особи з АГ, що мають генотип Asn198Asn, мають більший рівень ET-1 в плазмі крові, порівняно з хворими з генотипом Lys198Lys, проте достовірної різниці не виявлено [12].

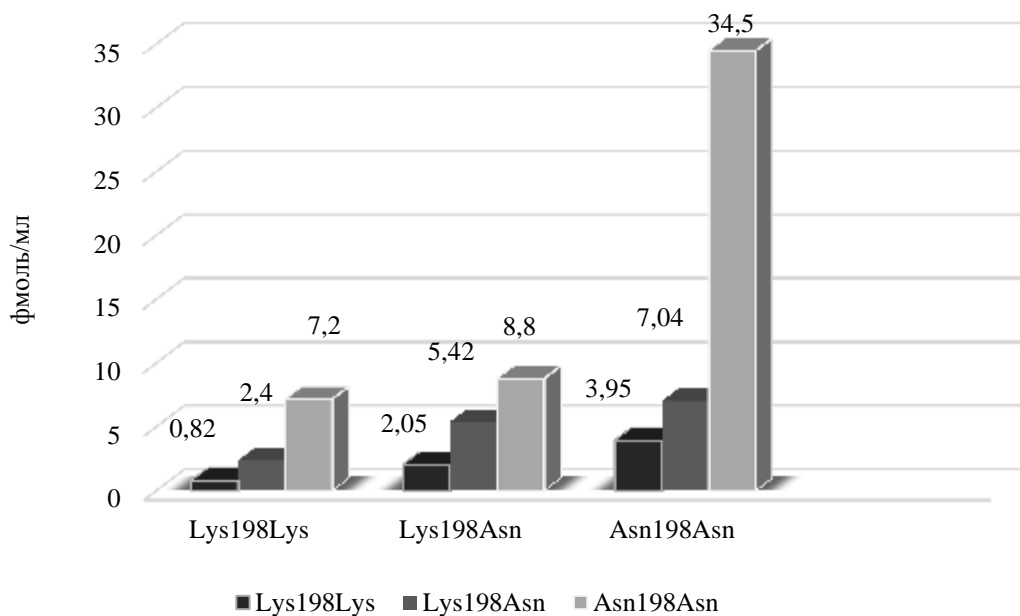


Рисунок 1 – Плазмовею концентрація ендотеліну-1 залежно від Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1 у хворих артеріальною гіпертензією

Відомо, що ожиріння може впливати на рівні біомаркерів, тому було розраховано плазмову концентрацію ET-1 у хворих на АГ при різному ІМТ.

У пацієнтів з АГ, що мають нормальну масу тіла, середня плазмовею концентрація пептиду достовірно є нижчою, порівняно з пацієнтами з надмірною масою тіла та ожирінням.

Рівень плазмовею ET-1 є різним для досліджуваних груп ($p = 0,013$). Плазмовею концентрація пептиду в 2,5 рази вища у 2 групі порівняно з 1 ($p = 0,04$). Різниці між 2 та 3 групою немає ($p = 0,535$). При наявній різниці середнього рівня ET-1 між I та III групами, ця різниця не набула статистично значущого значення ($p = 0,067$) (Рис.2).

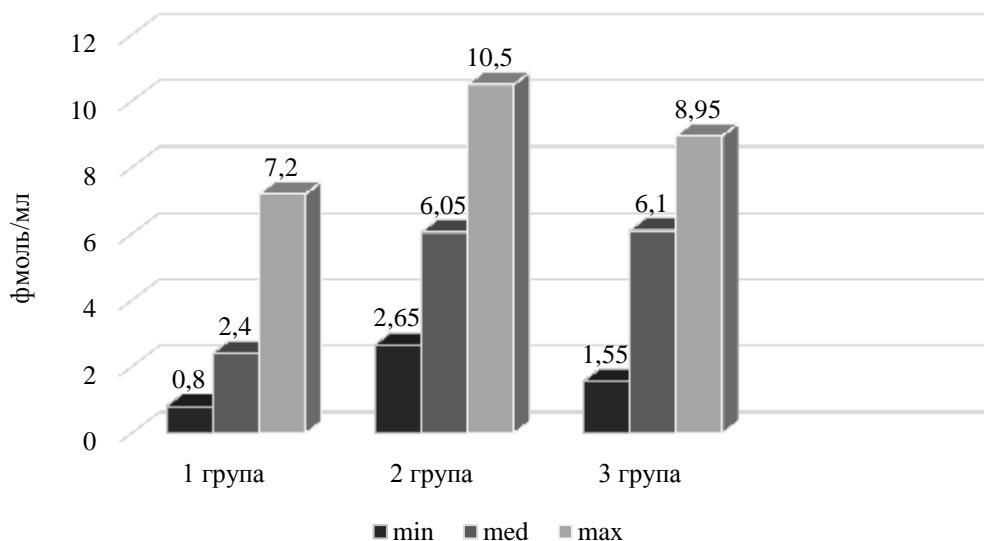


Рисунок 2 – Середня плазмова концентрація ET-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з різним ІМТ

Згідно даних літератури, рівень ET-1 змінюється залежно від наявності ожиріння. E. Diamanti-Kandarakis та співавт. (Греція) показали, що у жінок з ожирінням та без ожиріння рівень ET-1 не відрізнявся [13]. Однак, італійськими та польськими вченими показано, що у нормотензивних осіб з ожирінням рівень ET-1 вірогідно вищий, ніж при відсутності надмірної

маси тіла [14, 15]. Зниження ІМТ призводило до достовірного зниження плазмової концентрації ET-1 [16].

Рівень ET-1 у групах пацієнтів з різною масою тіла не залежить від Lys198Asn поліморфізму гена ET-1 ($p_1 = 0,877$, $p_2 = 0,127$, $p_3 = 0,768$ відповідно) (табл.1).

Таблиця 1 – Плазмова концентрація ендотеліну-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з різним індексом маси тіла залежно від Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1

Генотип \ ІМТ	1 група, n = 75	2 група, n = 48	3 група, n = 37
Lys198Lys	2,42 (0,84–7,20)	2,60 (0,92–7,64)	4,20 (1,50–5,75)
Lys198Asn	2,32 (1,81–8,15)	5,55 (2,32–8,10)	6,02 (1,05–9,60)
Asn198Asn	0	12,4 (4,22–37,3)	6,45 (3,67–15,07)
p, Краскела-Уолліса	0,877	0,127	0,768

Рівень ET-1 є однаковим у хворих на АГ з різними стадіями ($p = 0,072$). При визначенні рівня ET-1 у хворих на АГ з різним ІМТ встановлено, що для 1 групи рівень ET-1 є однаковим для всіх стадій АГ ($p_1 = 0,226$). Проте у пацієнтів з ожирінням з АГ II стадії плазмова концентрація ET-1 вища порівняно з I стадією в 4,6 разів ($p_3 = 0,012$). При аналізі даних літератури були знайдені схожі результати. А. Hoffman та співавт. (Ізраїль), В, С. Letizia та співавт. (Італія), L. Aziza та співавт. (Індонезія) не виявили різниці у рівні ET-1 між особами з АГ та контрольною групою [17, 18, 19]. Наші результати не співпа-

дають з дослідженнями В. В. Петровської [20]. Г. В. Вільчинського [21]. С. О. Степанець дослідив, що у чоловіків з АГ I та II стадій плазмові концентрації ET-1 вищі, ніж в групі контролю, а найвищий рівень пептиду встановлений у чоловіків з АГ II ст. [22].

Рівень ET-1 не є однаковим у хворих на АГ з різними ступенями ($p = 0,047$). ET-1 вищий у хворих з 3 ступенем АГ. Рівень ET-1 у хворих на АГ 3 ступеня вищий за рівень ET-1 у хворих на АГ 2 ступеня в 2,2 рази ($p = 0,022$). Концентрація ET-1 у хворих на АГ 1 ступеня та АГ 3 ступеня не відрізняється ($p = 0,536$) (табл. 2).

Таблиця 2 – Плазмова концентрація ендотеліну-1 у хворих на артеріальну гіпертензію з різним індексом маси тіла залежно від ступеня артеріальної гіпертензії, фмоль/мл (M ± m)

ІМТ Ступінь АГ	1 група, n = 75	2 група, n = 48	3 група, n = 37
1 ступінь, n = 15	3,3 (2,4–9,8) n = 10	3,4 (1,75–6,95) n = 3	8,4 (7,2–9,6) n = 2
2 ступінь, n = 106	2,3 (0,80–6,85) n = 57	4,6 (2,2–9,9) n = 29	3,15 (1,5–8,05) n = 20
3 ступінь, n = 39	3,05 (0,4–7,92) n = 8	6,7 (5,65–11,77) n = 16	6,1 (3,2–10,0) n = 15
p, Краскела-Уолліса	0,248	0,075	0,498

Висновки

Проаналізувавши отримані дані можна зробити висновок, що рівень ET-1 вищий у пацієнтів хворих на АГ з надлишковою масою тіла та ожирінням, порівняно з хворими на АГ з нормальною масою тіла. Концентрація пептиду підвищується залежно від ступеня АГ і є найвищою у хворих з 3 ступенем АГ. Рівень пептиду

залежить від генотипу пацієнтів і є вищим у хворих на АГ з генотипом Asn198Asn та Lys198Asn порівняно з носіями генотипу Lys198Lys. Отримані результати вказують на те, що визначаючи рівень ET-1 у хворих на АГ та враховуючи їхній генотип за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1, можна прогнозувати тяжкість АГ поєднаної з ожирінням.

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження планується проводити у напрямку визначення впливу медикаментозної терапії на рівень ET-1 залежно від Lys198Asn поліморфізму гена ET-1.

References (список літератури)

- Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *International Journal of Molecular Sciences*. 7. 09. 2019; 20 (18): 4411. DOI: 10.3390 / ijms20184411.
- Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Hypertens*, 2016; Aug; 34(8):1464-72. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965.
- Aflyatunova GN, Nigmatullina RR, Sadykova DI, Chibireva MD, Fugetto F, Serra R. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Sep 18;14:213-223. doi: 10.2147/VHRM.S170317.
- Manini AF, Gibson CL, Miller ML, Richardson LD, Vargas-Torres CC, Vedanthan R, Hurd YL. Biomarkers of endothelial dysfunction in cocaine overdose and overdose-related cardiovascular events *Addict Biol*. 2021 Mar; 26 (2): e12901. doi: 10.1111/adb.12901.
- Berezikova EN. [Kliniko–geneticheskie i nejrogormonal'nye mekhanizmy razvitiya ishemičeskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdečnoj nedostatočnosti: innovacionnaya strategiya personalizirovannoj diagnostiki, profilaktiki i lecheniya]: Avtoref. dis. dokt. med. nauk: 14.01.05. Tomsk, 2014. 49 s.
- Barath A, Endreffy, Bereczkin Cs. et al. Endothelin–1 gene and endothelial nitric oxidesynthase gene polymorphisms in adolescentswith juvenile and obesity–associatedhypertension. *Acta Physiologica Hungarica*. 2007; 94(1–2):49–66. DOI: 10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.6.
- Dzholdasbekova AU, Gaipov AE. The Association Between Polymorphism of Lys198Asn of Endothelin–1 Gene and Arterial Hypertension Risk in Kazakh People. *Eur J Gen Med*. 2010; 7(2):187–191. <https://doi.org/10.29333/ejgm/82848>
- Palagnyuk GO, Pashkova YuP, Ruzhanska VO, Zhebel VM. [Sposib prohnouzuvannia ryzyku rozvytku neuskladnenoj

- hipertonichnoi khvoroby u cholovikiv vikom 40-60 rokiv]. *Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Standarty diahnozyky ta likuvannia v klinitsi vnutrishnikh khvorob»*. [Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Standarty diahnozyky ta likuvannia v klinitsi vnutrishnikh khvorob»]. – Vinnytsia, 15-16 kvitnia 2015. – S. 56-57.
9. Minushkina LO. Geneticheskie faktory pri gipertonicheskoy bolezni: svyaz' s osobennostyami techeniya, razvitiem oslozhnenij, effektivnost'yu terapii: dissertacziya doktora mediczinskikh nauk: 14.00.06. Moskva, 2008. - 288 s.
 10. Palahniuk H. The relationship between plasma endothelin-1 concentrations and ET-1 gene polymorphism in men with essential hypertension. *Journal of Hypertension: the 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. Seoul, September 24-29.2016;34:97.
DOI: 10.1097/01.hjh.0000500104.25775.91
 11. Shcheglova EV. [Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie polimorfizma nekotoryh genov–kandidatov i markyrov endotelial'noj disfunkcii u bol'nyh, perenyosshih ostruj koronarnyj sindrom]. Avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.05. Vladikavkaz, 2008. 23 s.
 12. Vadapalli S, Rani HS, Sastry B. Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*, 15 Jun 2010, 1(3):208-213 PMID: 21537392
 13. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, et al. Increased Endothelin-1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome and the Beneficial Effect of Metformin Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(10):4666–4673.
DOI: 10.1210/jcem.86.10.7904.
 14. Głowińska B, Urban M, Hryniewicz A et al. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiologia Pol.* 2004; 61(10):329–38 PMID: 15841114
 15. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 362:7–13. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (03) 13800-7.
 16. Ferri C, Bellini C, Desideri G et al. Plasma Endothelin-1 Levels in Obese Hypertensive and Normotensive. *Men. Diabetes*. 1995; 44(4):431–436. DOI: 10.2337/diab.44.4.431.
 17. Aziza L, Sja'bani M, Mubarika Haryana S et al. The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia. *J Indon Med Assoc*. 2011; 61(6):237–242.
 18. Hoffman A, Grossman E, Goldstein DS, et al. Urinary excretion rate of endothelin-1 in patients with essential hypertension and salt sensitivity. *Kidney Int*. 1994; 45(2):556–560. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.72>
 19. Letizia C, Subioli S, Cerci S, et al. Effects of captopril on plasma endothelin-1 in patients with essential hypertension. *J Clin Basic Cardiol*. 1999; 2:75–77.
 20. Petrovska VV, Zhebel VM. [Paraleli strukturno–funktsionalnykh pokaznykiv miokarda ta kontsentratsii u plazmi S–natriiuretychnoho peptydu y endotelinu-1 u zhinok iz neuskladnenoiu hipertonichnoi khvoroboiu]. *Aktualni pytannia farmaceutychnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky*. 2014; 3(16):84–87. DOI: 10.13140/RG.2.1.4823.9768
 21. Vilchynskyi HV, Franchuk SV, Zhebel VM. [Plazmovi kontsentratsii S-natriiuretychnoho peptydu ta endotelinu-1 u zhinok pisliamenopauzalnoho viku, khvorykh na hipertonichnu khvorobu riznoi stadii]. *Visnyk problem biologiyi ta medytsyny*. 2012; 1(91):100–103.
 22. Stepanets SO. [Plazmovi kontsentratsii S-natriiuretychnoho peptydu ta endotelinu-1 u cholovikiv khvorykh na hipertonichnu khvorobu z riznymy henotypamy pyroksysom proliferator–aktyvuiuchykh retseptoriv hamma]. *Viomedical and biosocial anthropology*. 2013; 21:180–184

(received 24.02.2021, published online 29.03.2021)

(одержано 24.02.2021, опубліковано 29.03.2021)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Сміянова Юлія Олегівна, асистент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту СумДУ.

Україна, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2 40007

e-mail: y.smiianova@ukr.net

+38 099 609 83 29