

*Гаман Ірина Олегівна,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
імені професора М.М. Березницького,
Івано-Франківський національний медичний університет
gamanira@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1101-5294>
м. Івано-Франківськ, Україна*

Клінічне значення інсулінорезистентності та В-типу натрій-уретичного пептиду при структурному ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом

Вступ. Метаболічний синдром (МС) – це поєднання клінічних (артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальне ожиріння) та метаболічних (інсулінорезистентність, дисліпідемія) порушень, які є чинниками ризику серцево-судинних ускладнень. Серед численних факторів розвитку структурного ремоделювання міокарда важливе патогенетичне значення має АГ, гіперінсулінемія та порушення метаболізму натрій-уретичних пептидів. **Мета дослідження** – оцінити вплив інсулінорезистентності у взаємозв'язку з В-типом натрій-уретичного пептиду (BNP) на показники структурного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на АГ з МС. **Матеріали та методи.** Обстежено 124 хворих на АГ з МС. Проведено визначення рівнів ендogenous інсуліну (ЕІ) в умовах перорального глюкозо-толерантного тесту, визначення рівня BNP в крові, ехокардіографію. Залежно від рівня ЕІ хворих розподілено на три групи. **Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих на АГ з МС в різній мірі виявлено зміни структурно-функціональних показників ЛШ залежно від типу інсулінемії. Наявність реактивної та спонтанної гіперінсулінемії у хворих на АГ з МС сприяє розвитку переважно концентричної гіпертрофії міокарда зі збільшенням індексу маси міокарда ЛШ у 1,7 і 1,8 рази, виникненню діастолічної дисфункції ЛШ І типу та збільшення рівня BNP в крові > 120 пг/мл. Виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем ЕІ натще та BNP. Максимальне значення BNP спостерігається у хворих із спонтанною гіперінсулінемією та серцевою недостатністю (СН). **Висновки.** 1. У хворих на АГ з МС найбільш виражені зміни показників структурного ремоделювання ЛШ виявились характерними при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії. 2. Виявлено пряму кореляційну залежність між показником індексу маси міокарда ЛШ та рівнем ЕІ у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності із розвитком переважно концентричної гіпертрофії і виникненню діастолічної дисфункції ЛШ, що асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень. 3. У хворих на АГ з МС інсулінорезистентність супроводиться підвищенням рівнем BNP в крові, що пов'язано із виникненням і прогресуванням СН та активацією антигіпертрофічних процесів для зменшення ремоделювання міокарду.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, В-тип натрій-уретичного пептиду, ремоделювання, лівий шлуночок.

Haman Iryna Olehivna, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor M.M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, gamanira@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1101-5294>, Ivano-Frankivsk Ukraine

Clinical significance of insulin resistance and B-type natriuretic peptide in structural remodeling of the left ventricle in hypertensives with metabolic syndrome

Introduction. The metabolic syndrome is a combination of clinical (arterial hypertension, abdominal obesity) and metabolic (insulin resistance, dyslipidemia) disorders that are risk factors for cardiovascular complications. Among the numerous factors of structural remodeling of the myocardium, arterial hypertension, hyperinsulinemia and disorders of sodium-urethric peptide metabolism have an important pathogenetic value. **The aim of the study** is to evaluate the influence of insulin resistance in relation to B-type natriuretic peptide (BNP) on indicators of structural remodeling of the left ventricle in hypertensives with metabolic syndrome. **Materials and methods.** Were examined 124 patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. Endogenous insulin levels were determined under the conditions of an oral glucose tolerance test, BNP level in blood were measured and echocardiography was performed. Depending on the level of endogenous insulin, patients were divided into three groups. **Research results and their discussion.** In hypertensives with metabolic syndrome were found changes to varying degrees in the structural and functional indicators of the left ventricle, depending on the type of insulinemia. The presence of reactive and spontaneous hyperinsulinemia in hypertensives with metabolic syndrome contributes to the development of predominantly concentric myocardial hypertrophy with an increase in left ventricular myocardial mass index by 1.7 and 1.8 times, the occurrence of diastolic dysfunction of the left ventricle type I and an increase in BNP level in the blood > 120 pg / ml. Were revealed direct correlations between the fasting endogenous insulin level and BNP. The maximum value of BNP is observed in patients with spontaneous hyperinsulinemia and heart failure. **Conclusions.** 1. In hypertensives with metabolic syndrome, the most pronounced changes in indicators of structural remodeling of the left ventricle were characteristic of reactive and spontaneous hyperinsulinemia. 2. A direct correlation between the left ventricular myocardial mass index and the level of endogenous insulin was revealed as the severity of insulin resistance increases with the development of predominantly concentric hypertrophy and the emergence of left ventricular diastolic dysfunction, which is associated with an increased risk of cardiovascular complications. 3. In hypertensives with metabolic syndrome, insulin resistance is accompanied by an increased level of BNP in the blood, which is associated with the occurrence and progression of heart failure and the activation of antihypertrophic processes to reduce myocardial remodeling.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, B-type natriuretic peptide, remodeling, left ventricle.

Вступ. Наявність гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), як раннього субклінічного маркера ураження серця у хворих на АГ, є фактором ризику виникнення серцево-судинних, цереброваскулярних, ниркових ускладнень та раптової серцевої смерті [1]. Так, за даними дослідження MAVI, збільшення маси ЛШ на кожні 39 г/м² асоціюється із 40% збільшенням ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [2]. За даними Фремінгемського дослідження, поширеність ГЛШ становить 16%. Зростання поширеності ГЛШ пов'язують не лише із підвищенням артеріального тиску, а й з ожирінням, МС, цукровим діабетом [3]. Доведено, що інсулін має патогенетичний вплив на регуляторні механізми підвищення артеріального тиску [4]. Гіперінсулінемія (ГІ) та інсулінорезистентність, які є невід'ємними компонентами метаболічного синдрому (МС), сприяють активації симпатoadреналової системи, розвитку гіперволемії, внаслідок підвищення реабсорбції іонів натрію і води у ниркових канальцях. Гіперінсулінемія веде до зниження синтезу оксиду азоту в ендотелії, а також до стимуляції факторів клітинного росту не лише судинній стінці, а й в міокарді. За даними літератури, у хворих із цукровим діабетом 2 типу та надмірною масою тіла інсулінорезистентність негативно корелює зі швидкостями систолічного і діастолічного наповнення ЛШ, а ГІ безпосередньо сприяє розвитку гіпертрофії міокарда [5]. Доведено, що ГІ впливає на підвищення рівня ангіотензину II та збільшує щільність рецепторів першого типу в міокарді шлуночків. Причому, ангіотензин II виступає в ролі прозапального фактора та стимулятора інтерстиціального фіброзу міокарда та вазоконстрикції.

Гомеостаз рідини в організмі шляхом натрійурезу регулюється також нейрогормонами – натрій-уретичні пептидами – з протилежною дією до ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При збільшенні тиску на стінки ЛШ із кардіоміоцитів вивільняється про-В-тип натрій-уретичного пептиду (BNP), який під впливом протеаз розщеплюється з утворенням біологічно активної частини – BNP [6]. Натрій-уретичні пептиди також впливають на судинний тонус, зменшуючи синтез ангіотензину II і адреналіну. Вони пригнічують розвиток запальних, проліферативних і гіпертрофічних процесів в міокарді, що в свою чергу перешкоджає його ремоделюванню [7]. При дисфункції лівого шлуночка та серцевій недостатності рівень BNP в крові зростає [8]. Тому, важливим є визначення рівня натрій-уретичних пептидів, зокрема BNP, для оцінки прогнозу і визначення ризику розвитку СН у хворих на АГ з МС [9].

Мета дослідження – оцінити вплив інсулінорезистентності у взаємозв'язку з BNP на показники структурного ремоделювання ЛШ у хворих на АГ з МС.

Методологія та методи дослідження. Обстежено 124 хворих на АГ II-III стадії (чоловіки – 31, жінки – 93), віком (59±11) років, з трьома і більше ознаками МС за критеріями АТР III (2001). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку. Діагноз АГ верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України та Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ЄТГ/ЄТК, 2018) [10, 11]. Діагностику МС проводили відповідно до критеріїв АТР III (2001).

Всім хворим було проведено пероральний глюкозотолерантний тест із паралельним визначенням рівня ЕІ натще і через 2 години після навантаження глюкозою та визначення рівня BNP (імуноферментний метод, аналізатор PR 2100 (Sanofi Diagnostic Pasteur, France), тест «Elisa», (Germany)).

Залежно від рівня ЕІ пацієнтів розподілено на групи: 1 група – 42 хворих із нормальним рівнем ЕІ (8-20 мкОд/мл) натще та через 2 години після навантаження глюкозою; 2 група – 32 хворих з реактивною ГІ (базальний рівень ЕІ в межах норми, через 2 години після навантаження > 20 мкОд/мл); 3 група – 50 хворих із спонтанною ГІ (рівень ЕІ натще та через 2 години після навантаження > 20 мкОд/мл). Стан серцевої гемодинаміки вивчали методом ЕхоКГ на ехокардіографі Toshiba SSH-60 А (Японія) в М- і В-режимі з парастернальної, субкостальної, супрастернальної та апікальної позицій. Визначали наступні показники: кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, см; кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, см; кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, мл; кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, мл; фракція викиду (ФВ) ЛШ, %; товщина задньої стінки (ТЗС) ЛШ, мм в діастолу; товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП), мм в діастолу.

Обчислювали масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) за формулою Penn Convention: $ММ\ ЛШ = 1,04 \times ([КДР + ТЗС + ТМШП]^3 - [КДР]^3) - 13,6$.

Враховуючи рекомендації ЄТГ/ЄТК (2013), використовували гендерні норми для діагностики ГЛШ. Масу міокарда ЛШ аналізували окремо: > 125 г/м² для чоловіків та > 110 г/м² для жінок за індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). Індекс маси міокарда ЛШ розраховували як відношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла (ППТ). Площу поверхні тіла вираховували за формулою Du Bois: $ППТ = (вага^{0,425}) \times (ріст^{0,725}) \times 0,007184$. Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ обчислювали за формулою: $ВТС\ ЛШ = (ТЗС\ ЛШ + ТМШП) / КДР\ ЛШ$.

Визначали типи ремоделювання ЛШ за класифікацією A. Ganau: -нормальна геометрія – ІММ ЛШ не підвищений, ВТС<0,45; концентричне ремоделювання – ІММ ЛШ не підвищений, ВТС>0,45; ексцентрична гіпертрофія – ІММ ЛШ підвищений, ВТС<0,45; -концентрична гіпертрофія – ІММ ЛШ підвищений, ВТС>0,45.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0, StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважалися показники при $p < 0,05$. Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналіз результатів ЕхоКГ в обстежених хворих свідчить про порушення в різній мірі структурно-функціональних показників ЛШ залежно від типу інсулінемії (табл. 1).

У хворих 1; 2 і 3 груп виявили лише тенденцію до зниження показника ФВ ЛШ порівняно зі здоровими ($p > 0,05$). Показники ТМШП, ТЗС ЛШ були достовірно підвищеними порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), най-

Ехокардіографічні показники у хворих на АГ з МС залежно від типу інсулінемії (M±m)

Показник, одиниці виміру	Здорові (n=20)	1 група (n=42)	2 група (n=32)	3 група (n=50)
1	2	3	4	5
КСР ЛШ, см	3,47±0,18	3,50±0,36	3,78±0,10	3,83±0,12
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
КДР ЛШ, см	4,56±0,10	4,92±0,44	5,18±0,39	5,38±0,41
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
КСО ЛШ, мл	38,91±3,59	50,88±7,10	59,00±8,19	63,71±9,69
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
КДО ЛШ, мл	115,136,23	122,42±8,65	136,62±7,97	140,03±6,01
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
ТЗС ЛШ, см	0,97±0,01	1,17±0,12	1,19±0,13	1,21±0,14
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ТМШП, см	0,89±0,14	1,20±0,13	1,23±0,12	1,26±0,13
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ВТС ЛШ	0,41±0,02	0,46±0,04	0,50±0,06	0,53±0,07
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ФВ ЛШ, %	60,45±4,71	58,64±4,51	56,20±4,67	55,86±5,13
		$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ММ ЛШ, г	162,98±11,0	265,46±12,30	298,38±11,53	327,54±13,63
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ІММ ЛШ, г/м ²	93,67±6,32	141,96±8,61	158,71±6,61	167,11±7,32
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
пік E, м/с	0,78±	0,63±0,03	0,61±0,05	0,59±0,06
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
пік A, м/с	0,59±	0,66±0,02	0,72±0,03	0,75±0,05
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
E/A, од.	1,32±0,04	0,89±0,04	0,82±0,02	0,78±0,04

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
IVRT, мс	0,064±0,002	0,067±0,005	0,068±0,003	0,069±0,003
		$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці порівняно зі здоровими; 2. p_2 – достовірність різниці порівняно з 1 групою; 3. p_3 – достовірність різниці порівняно з 2 групою.

більші значення виявлено у хворих із реактивною та спонтанною ГІ.

Показник ВТС ЛШ, зважаючи на описані вище закономірності зміни товщини міокарда та КДР ЛШ, мав тенденцію до зростання у хворих 1 групи ($p > 0,05$) та виявився достовірно підвищеним у 2 і 3 групі порівняно зі здоровими ($p < 0,05$).

Маса міокарда ЛШ в обстежених хворих суттєво відрізнялася від показника здорових осіб. Зокрема, у хворих 1; 2; 3 групи показник ММ ЛШ перевищував показник здорових у 1,6; 1,8; 2,0 рази відповідно ($p < 0,05$). За величиною ІММ ЛШ теж констатовано вірогідні відмінності. Так, ІММ ЛШ у хворих 1; 2; 3 групи перевищував у 1,5; 1,7; 1,8 рази відповідно значення у здорових осіб ($p < 0,05$).

Проведено вивчення кореляційного зв'язку між рівнем ЕІ натще та ІММ ЛШ у хворих із різними типами інсулінемії. У 1 і 2 групах виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок – ($r = 0,3835$; $p = 0,0001$) і ($r = 0,4387$; $p = 0,0001$) відповідно, у 3 групі із спонтанною ГІ – сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,6098$; $p = 0,0001$).

Виявлені зміни показників ремоделювання ЛШ у більшості хворих на АГ з МС та характеризувались появою переважно концентричної та ексцентричної ГЛШ (мал. 1). Зокрема, у хворих 1 групи в 52,2% випадків мала місце концентрична ГЛШ. У той же час у третини таких хворих (32,6%) виявлено ексцентричну ГЛШ і лише в поодиноких випадках мала місце нормальна геометрія ЛШ (10,9%) або концентричне ремоделювання (4,3%).

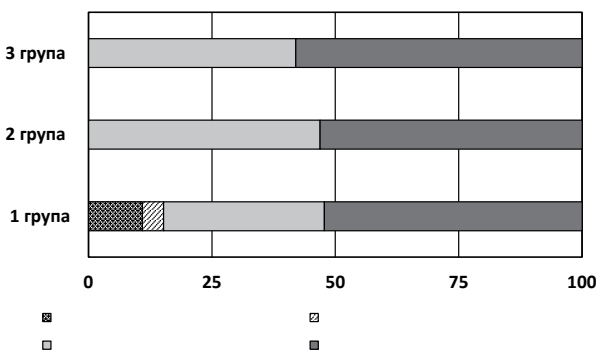


Рис. 1. Типи ремоделювання ЛШ у хворих на АГ з МС залежно від рівня ЕІ

У хворих 2 групи дещо переважала концентрична ГЛШ – 53,1% випадок, ексцентричну ГЛШ виявили

у 46,9% випадків. Натомість, у 3 групі значно переважала концентрична ГЛШ – 58,0% випадків.

Аналізуючи стан діастолічної функції ЛШ, виявлено зниження швидкості раннього діастолічного наповнення при ГІ. Зокрема, показник піку Е знизився на 19,23% в 1 групі, у хворих 2 групи – на 23,07%, у 3 групі – на 24,36% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Показник піку А – швидкість пізнього діастолічного наповнення у хворих 1 групи виявився достовірно збільшеним на 11,86%, у 2 групі – на 22,03%, у 3 групі – на 27,12% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Вказані вище вірогідні зміни піку Е і А ($p < 0,05$) обумовили зміни співвідношення Е/А. Так, у 1 групі співвідношення Е/А було знижене на 32,58%, в 2 групі – на 37,88%, у 3 групі – на 40,15% порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$), що свідчить про наявність діастолічної дисфункції І типу у хворих із МС, найбільш виражене за наявності ГІ. Величина IVRT мала тенденцію до підвищення у хворих всіх груп ($p > 0,05$).

Отже, більш виражене зменшення піку Е та зростання піку А, зменшення співвідношення Е/А виявилось характерним при наявності реактивної та спонтанної ГІ. Це може розцінюватися як прояв зростання впливу серця передсердя у діастолічне наповнення, що свідчить про розвиток діастолічної дисфункції ЛШ І типу (гіпертрофічний) у хворих на АГ з МС.

Серед маркерів ураження серця та розвитку СН визнано підвищення вмісту BNP в крові. У хворих 1 групи показник BNP мав тенденцію до зростання і виявився підвищеним на 14,9% порівняно із показником у здорових – 103,8 пг/мл ($p > 0,05$). У хворих 2 групи відмічалась достовірне збільшення рівня BNP на 23,9% ($p < 0,05$), у хворих 3 групи – на 31,5% порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). Рівень BNP у хворих 3 групи перевищував на 14,5% відповідний показник у 1 групі ($p < 0,05$). Проте, достовірно не відрізнявся від рівня BNP у хворих 2 групи ($p > 0,05$).

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем ЕІ натще та BNP у хворих із різними типами інсулінемії. У 1 і 2 групах кореляційний зв'язок був середньої сили: ($r = 0,4859$; $p = 0,0002$) і ($r = 0,5975$; $p = 0,0002$) відповідно; у 3 групі – сильний кореляційний зв'язок – ($r = 0,7993$; $p = 0,0001$).

Отже, порушення метаболізму натрій-уретичних пептидів слугує своєрідним діагностичним і прогностичним маркером виникнення та прогресування СН. Підвищення рівня BNP в крові у хворих на АГ з МС може бути пов'язане із активацією антигіпертрофічних процесів для зменшення ремоделювання міокарду.

Висновки з дослідження.

1. У хворих на АГ з МС найбільш виражені зміни показників структурного ремоделювання ЛШ виявились характерними при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії.

2. Виявлено пряму кореляційну залежність між показником ІММ ЛШ та рівнем ЕІ у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності із розвитком пере-

важно концентричної гіпертрофії і виникненню діастолічної дисфункції ЛШ, що асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень.

3. У хворих на АГ з МС інсулінорезистентність супроводиться підвищеним рівнем ВНР в крові, що пов'язано із виникненням і прогресуванням СН та активацією антигіпертрофічних процесів для зменшення ремоделювання міокарду.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Гаман І.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020; 22(2):254-260.
2. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, MD, et al. Left Ventricular Mass and Cardiovascular Morbidity in Essential Hypertension: The MAVI Study. *J. of the American College of Cardiology*. 2001;38 (7):1829-35.
3. Bondar VM, Chernyshova KS. Osoblyvosti kardioremodeliuvannya u patsientiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta metabolichnym syndromom. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2016;1(43):52-60. [In Ukrainian].
4. Bondarenko OO, Sorochka MI. Metabolichnyi syndrom: dovhyi shliakh evoliutsii – vid povnoho zaperechennia do vsesvitnoho vyznannia problemy. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2018;(3):13-19. [In Ukrainian]. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.8987
5. Serhiienko VO, Serhiienko OO. Tsukrovyy diabet i khronichna sertseva nedostatnist. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;19(512):14-17. [In Ukrainian].
6. Maisel A, Duran J, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Failure Clin*. 2018;(14):13-25.
7. Kerkelä R, Ulvila J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10). Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423>. DOI:10.1161/JAHA.115.002423
8. Nadar S, Shaikh M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019; 5(1):50-56.
9. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure/ McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A., et al. *European Heart Journal*. 2021 Sep 21; 42(36):3614-3619. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Klyasyfikatsiia ta standarty nadannia medychnoi dopomohy khvorym na arterialnu hipertenziiu Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy. *Robocha hrupa z arterialnoi hipertenziiu ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv*. *Arterialna hipertenziia*. 2018;4(60):28-32. [In Ukrainian].
11. Sirenko YuM. Pro novi yevropeiski rekomendatsii z arterialnoi hipertenziiu pislia yikh pershoi prezentatsii (komentar). *Arterialna hipertenziia*. 2018;3(59):19-22. [In Ukrainian].