

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.314.17 – 002 – 07: 616.164:577.175.85

Соснин Д.Ю.,<sup>1</sup> Гилева О.С.,<sup>1</sup> Мозговая Л.А.,<sup>1</sup> Сивак Е.Ю.,<sup>1</sup> Белева Н.С.,<sup>1</sup> Кривцов А.В.,<sup>2</sup> Поздин Н.В.<sup>3</sup>

## NT-PROBNP В СЛЮНЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, 614990, Пермь, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614000, Пермь, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» 614990, Пермь, Россия

*Изучена концентрация NT-proBNP в слюне и сыворотке крови. В исследование включены 58 человек, разделённых на две группы. Основную (1-ю) группу составили 34 пациента с диагнозом хронический генерализованный пародонтит. Контрольную (2-ю) группу, сопоставимую по возрасту и полу, составили 24 обследованных без признаков воспалительных заболеваний полости рта. Концентрацию NT-proBNP в слюне и сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Концентрация NT-proBNP в слюне пациентов основной группы достоверно превысила таковую в слюне обследованных контрольной группы, медиана и интерквартильный диапазон составили соответственно: 178,5 (128–253) пг/мл в основной группе и 105 (72,5–144,5) пг/мл в контрольной ( $p = 0,02$ ). При сравнении концентрации NT-proBNP между образцами сыворотки крови достоверных различий не обнаружено ( $p = 0,27$ ). Оценка зависимости между содержанием NT-proBNP в слюне и сыворотке крови показала отсутствие тесной прямолинейной корреляционной зависимости между концентрацией этого соединения в сыворотке крови и слюне как в основной группе ( $R=0,143$ ;  $p=0,419$ ), так и в контрольной ( $R=0,178$ ;  $p = 0,405$ ), а также для всех обследованных ( $R = 0,252$ ;  $p = 0,056$ ). Более высокая концентрация NT-proBNP в слюне в сравнении с таковой в сыворотке крови может быть объяснена формированием перекрестно реагирующих в использованной системе продуктов протеолиза.*

**Ключевые слова:** слюна; BNP; NT-proBNP; натрийуретические пептиды; пародонтит.

**Для цитирования:** Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А., Сивак Е.Ю., Белева Н.С., Кривцов А.В., Поздин Н.В. NT-proBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(3): 164-168. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-164-168>

Sosnin D.Yu.<sup>1</sup>, Gileva O.S.<sup>1</sup>, Mozgovaia L.A.<sup>1</sup>, Sivak E.Yu.<sup>1</sup>, Beleva N.S.<sup>1</sup>, Krivtsov A.V.<sup>2</sup>, Pozdin N.V.<sup>3</sup>

THE NT-PROBNP IN SALIVA AND BLOOD SERUM IN NORM AND UNDER PERIODONTITIS

<sup>1</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "E.A.Wagner Perm State Medical University" Ministry of Health of Russia, 614990, Perm, Russia

<sup>2</sup>The Federal Budget Institution of Science "The Federal Scientific Center of Medical Preventive Technologies of Management of Population Health Risks" of Rospotrebnadzor of Russia, 614000, Perm, Russia

<sup>3</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Perm National Research Polytechnic University", 614990, Perm, Russia

*The concentration of NT-proBNP in saliva and blood serum was studied. The study included 58 individuals divided in two groups. The main group (group I) included 34 patients with chronic generalized periodontitis. The control group (group II), comparable in age and gender; included 24 examined individuals without signs of inflammatory diseases of oral cavity. The concentration of NT-proBNP in saliva and blood serum was detected by technique of solid-phase enzyme immunoassay using the test-system "NT-proBNP-ELISA-BEST" (Vector-Best, Russia). The concentration of NT-proBNP in saliva of patients of main group reliably exceeded its concentration in saliva of the examined from control group. The median and interquartile range made up to correspondingly 178.5 (128-253) pg / ml in main group and 105 (72.5 - 144.5) pg, respectively / ml in control group ( $p = 0.02$ ). The comparison of concentration of NT-proBNP in blood serum samples established no reliable differences ( $p = 0,27$ ). The evaluation of the relationship between content of NT-proBNP in saliva and blood serum demonstrated absence of close linear correlation dependence between the concentration of this compound in blood serum and saliva both in the main group ( $R = 0.143$ ,  $p = 0.419$ ) and the control group ( $R = 0.178$ ;  $p = 0.405$ ), and for all the examined as well ( $R = 0.252$ ,  $p = 0.056$ ). The higher concentration of NT-proBNP in saliva in comparison with blood serum can be explained by formation of proteolysis products cross-reacting in the used system.*

**Key words:** saliva, BNP, NT-proBNP, natriuretic peptides, periodontitis

**For citation:** Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Mozgovaia L.A., Sivak E.Yu., Beleva N.S., Krivtsov A.V., Pozdin N.V. The NT-proBNP in saliva and blood serum in norm and under periodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63(3): 164-168. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-164-168>

**For correspondence:** Sosnin D.Yu., doctor of medical sciences, associate professor of the chair of clinical laboratory diagnostic of the Faculty of additional professional education of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The academician E.A. Wagner Perm State Medical University", e-mail: [sosnin\\_dm@mail.ru](mailto:sosnin_dm@mail.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support

Received 08.11.2017  
Accepted 14.11.2017

Таблица 1

Основные характеристики обследованных

Показатель	1-я (основная) группа (n = 34)	2-я (контрольная) группа (n = 24)	p*
Гендерное соотношение мужчины / женщины	15/19	10/14	> 0,5
Возраст, годы:			
всех обследованных	42,9 ± 10,2 42 (36 – 51) 26–67	40,8 ± 10,8 38,5 (34 – 48,5) 25–72	0,348 (U = 348,5)
мужчин	42,9 ± 9,5 42 (36–51) 28–57	44,7 ± 11,9 42 (38–50) 29–72	0,933 (U = 73,5)
женщин	42,9 ± 10,9 42 (35–49) 26–67	38,1 ± 9,5 35,5 (32–45) 25–56	0,195 (U = 97,5)
p**	0,741 (U = 133)	0,135 (U = 44,5)	

Примечание. Здесь и в табл.2: в числителе – среднее значение ± стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), в знаменателе – медиана и интерквартильный диапазон (Me); 25% квартиль – 75% квартиль), под дробью – результаты мин – макс; \* – различие между группами (основной, группой сравнения и контрольной группой) (Н-критерий Краскелла–Уоллиса); \*\* – различие между мужчинами и женщинами (U критерий Манна–Уитни).

**Введение.** Натрийуретические пептиды (НУП) являются небольшими белковыми молекулами, обладающими сходной третичной конфигурацией и состоящими из нескольких десятков аминокислот. Охарактеризованы следующие представители данных белков: предсердный НУП (ANP) или НУП А-типа, мозговой НУП (BNP) или НУП В-типа и НУП С-типа, а также их предшественники и продукты ограниченного протеолиза [1].

Установлено, что НУП играют в важную роль в регуляции водного обмена, защищая организм от перегрузки жидкостью, а также принимают участие в регуляции артериального давления и водного баланса [1].

В практической деятельности клинично-диагностических лабораторий (КДЛ) чаще всего выполняется исследование НУП В-типа и его производных. НУП В-типа (BNP), определяемый в крови, имеет преимущественно сердечное происхождение и синтезируется в кардиомиоцитах желудочков сердца в виде белка предшественника – rprгоBNP. Основным стимулом его секреции является увеличение напряжения миокарда левого желудочка при повышении давления в желудочках сердца. В дальнейшем rprгоBNP расщепляется путём ограниченного протеолиза, продукты высвобождаются в кровь в эквимолярном соотношении в виде двух соединений: активного гормона, состоящего всего из 32 аминокислот (BNP) и неактивного N-терминального фрагмента, состоящего из 76 аминокислот (NT-prгоBNP).

В практике КДЛ секреция НУП мозгового типа оценивается путём определения биологически неактивного NT-prгоBNP и именно оценка его концентрации используется для верификации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стратификации её тяжести [2–7]. С аналитической точки зрения исследование NT-prгоBNP более надёжно отражает тяжесть сердечной недостаточности, чем активный гормон (BNP). Он имеет более длительный период полураспада (около 120 мин) в сравнении с BNP (20 мин). Более высокая стабильность NT-prгоBNP и меньшая биологическая вариабельность в сравнении с BNP определили выбор именно данного соединения для оценки секреции и концентрации мозгового НУП в сыворотке крови и разработки коммерческих тест-систем для его серийного определения в КДЛ [6–8].

В последние годы выполнены сравнительные исследования содержания НУП и их производных в сыворотке крови и ряде биологических жидкостей: моче [9, 10], ликворе [11, 12], экссудатах и трансудатах [13–15], внутриглазной жидкости [16, 17]. Однако в доступной нам литературе мы обнаружили лишь единичные публикации, содержащие результаты исследования мозгового НУП в секретах жёлез пищеварительного тракта, в частности в слюне [18–20], а также фрагмент его предшественника [21, 22]. В большинстве публикаций приводятся результаты сравнительного исследования НУП в слюне и сыворотке крови при заболеваниях сердца, а не при заболеваниях полости рта. В связи с этим представляет интерес изучение концентрации НУП в слюне при заболеваниях полости рта, в частности при развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта (пародонтите).

Цель исследования – изучить концентрацию NT-prгоBNP в образцах слюны и сыворотки крови у здоровых людей, пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта.

**Материал и методы.** Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай–контроль». Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации ВОЗ. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е. А. Вагнера» Минздрава РФ.

В исследование были включены пациенты, госпитализи-

рованные для лечения в стоматологическую клинику ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава РФ, а также добровольцы: сотрудники и учащиеся вуза. Всего обследовано 58 человек. Средний возраст пациентов составил 42,1 ± 10,4 года (медиана 40,5 года, интерквартильный диапазон 35–49 лет). Обследуемые были разделены на две группы сопоставимые по возрасту и полу. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Основную (1-ю) группу составили 34 пациента (15 мужчин и 19 женщин), с диагнозом хронический генерализованный пародонтит. Контрольную (2-ю) группу составили 24 обследованных без признаков воспалительной патологии полости рта.

Исследование NT-prгоBNP выполняли в образцах сыворотки крови и слюны, собранных в утренние часы, натощак, до применения медикаментозной терапии и курения.

Сбор смешанной не стимулированной слюны осуществляли по следующей методике [23]. Слюну собирали через 1,5–2 ч после завтрака. Обследуемого просили в положении сидя опустить голову и держать рот открытым в течение 2 мин. Секретирующаяся слюна (базальная, не стимулированная секреция) аккумулировалась на дне полости рта. Скапливающуюся слюну собирали стеклянной пипеткой (использовали глазную пипетку) и переносили в пластиковую пробирку. Процедуру повторяли несколько раз до получения объёма слюны не менее 0,5 мл.

Кровь забирали методом венепункции кубитальной вены в пробирки с активатором свертывания крови (Greiner VACUETTE®, Greiner Bio-one, Graz, Austria).

Сыворотку крови и слюну отделяли от форменных элементов путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 30 мин. Дальнейшему исследованию подвергали сыворотку крови и супернатант слюны.

Концентрацию NT-prгоBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использова-

Таблица 2

**Содержание NT-proBNP в биологических жидкостях обследованных, пг/мл**

Биологическая жидкость	1-я (основная) группа (n = 34)	2-я (контрольная) группа (n = 24)	p*
Сыворотка крови	66,2 ± 39,3	53,4 ± 21,1	p = 0,2697 (U=338)
	57,5 (32–91) 15–210	48,5 (35–64) 33 – 104	
Слюна	193,3 ± 136,1	136,6 ± 105,5	p = 0,0203 (U=261)
	178,5 (128–253) 33–765	105 (72,5–144,5) 30–471	
p **	< 0,000002	0,000081	
R (коэффициент корреляции Спирмена)	R = 0,143 (p=0,419)	R = 0,178 (p=0,405)	

Примечание. \* – различие между группами (U – критерий Манна – Уитни); \*\* – различие между сывороткой крови и слюной внутри группы (критерий Вилкоксона).

нием тест-системы «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (А 9102) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). По данным паспорта к набору реактивов чувствительность тест-системы: не менее 20 пг/мл. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25%–75% процентиля), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Характер распределения полученных результатов

оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения. Это послужило основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа. Для сравнения двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для сравнения двух независимых – U-критерий Манна–Уитни. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции (R) Спирмена.

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) приняли величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

**Результаты.** Содержание NT-proBNP в слюне превышало его уровень в сыворотке крови. Медианы концентрации между биологическими жидкостями различались в 1-й (основной) группе в 3,1 раза, а во 2-й (контрольной) в 2,2 раза (рис 1).

Результаты исследований концентрации NT-proBNP представлены в табл. 2. Индивидуальные колебания концентрации изученного соединения были более выражены в слюне, чем в сыворотке крови. Содержание NT-proBNP в слюне пациентов 1-й группы достоверно превышало его содержание в слюне обследованных контрольной группы (p = 0,203). При сравнении концентрации NT-proBNP между образцами сыворотки крови достоверных различий не обнаружено (p = 0,27) (табл. 2).

Не обнаружено достоверной прямолинейной корреляционной зависимости между содержанием NT-proBNP в биологических жидкостях у пациентов основной группы (R=0,143; p=0,419), а также у пациентов контрольной группы (R = 0,178; p=0,405). Учитывая небольшое количество наблюдений, проанализировали возможность наличия корреляционной зависимости между биологическими жидкостями для всех обследованных (рис. 2). При корреляционном анализе всех полученных результатов нами не выявлено заметной

Таблица 3

**Содержание натрийуретических пептидов и их метаболитов в слюне**

Источник литературы	Тип образцов	Заболевание	Биомаркер; метод, прибор	Результат
[18]	Слюна, десневая жидкость и сыворотка крови	Повреждение и некроз миокарда	BNP; ИХЛА, Beckman Access®	Изменение биомаркеров в сыворотке крови находит отражение в профиле биомаркеров жидкостей полости рта. Наиболее пригодным материалом является смешанная нестимулированная слюна. Концентрация BNP в слюне была в десятки и сотни раз ниже, чем в сыворотке крови
[19]	Слюна и сыворотка крови	Острый некроз миокарда	BNP; ИХЛА, Beckman Access®	Увеличение BNP при остром инфаркте миокарда в сравнении со здоровыми людьми как в сыворотке крови (p = 0,001), так и в слюне (p = 0,035)
[20]	Слюна и сыворотка крови	ХСН	BNP; ИФА, Shanghai, China, NT-proBNP; ЭХЛА Elecsys 2010 (ROCHE)	Увеличение BNP в слюне наблюдается при формировании сердечной недостаточности как у амбулаторных больных с ХСН, так и у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Между концентрацией BNP в слюне и NT-proBNP в сыворотке крови имеется корреляционная связь (коэффициент корреляции Пирсона (r = 0,459, p < 0,001)
[21]	Слюна	Периодонтит и ХСН	NT-proBNP; ЭХЛА Elecsys 2010 (ROCHE)	NT-proBNP выше у пациентов с развитием периодонтита на фоне онкологических заболеваний; NT-proBNP могут использоваться для оценки потенциальных рисков со стороны сердечно-сосудистой системы при проведении химиотерапии
[22]	Слюна и ЭДТА-плазма крови,	ХСН	NT-proBNP; ИФА AlphaLISA® Perkin Elmer®, MA, прибор EnSpire™ (Perkin ElmerH,	В слюне здоровых людей NT-proBNP не обнаружен. У пациентов с ХСН содержание NT-proBNP в слюне увеличивалось, но примерно в 200 раз было ниже, чем в плазме крови. Не обнаружено какой-либо корреляционной зависимости между содержанием NT-proBNP в слюне и плазме крови у пациентов с ХСН (n = 45) (r <sup>2</sup> = 0,006, p = 0,66)

Примечание. ИФА – иммуноферментный анализ; ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ; ЭХЛА – электрохемилюминесцентный анализ



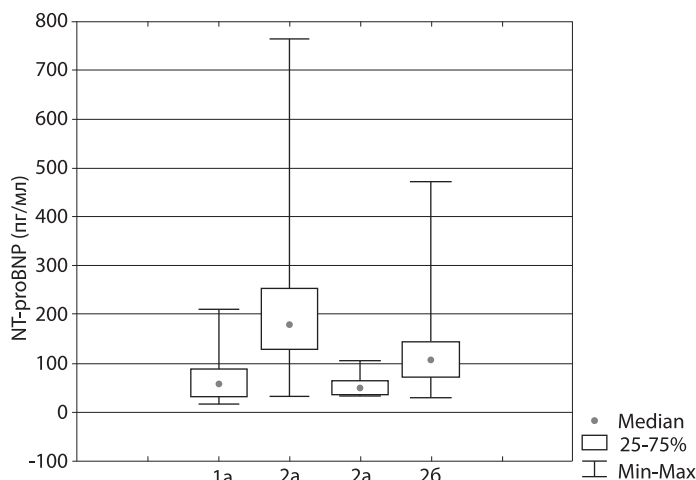


Рис. 1. Концентрация NT-proBNP (в нг/мл) в сыворотке крови и слюне обследованных.

1 – основная группа (пародонтит); 2 – контрольная группа (здоровые обследованные); а – сыворотка крови; б – слюна.

прямолинейной корреляционной связи между содержанием NT-proBNP в сыворотке крови и смешанной слюне ( $R=0,252$ ;  $p=0,056$ ) (рис. 2).

**Обсуждение.** В ряде публикаций отмечается, что слюна хорошо отражает состояние здоровья и почти 20% белков, присутствующих в сыворотке крови, обнаруживаются в слюне [18, 19, 21, 24]. При этом авторы подчеркивают, что в отличие от крови исследование слюны является не инвазивным, а простым и безопасным способом сбора проб биологических жидкостей, что открывает новые возможности для неинвазивной оценки состояния здоровья индивидуумов [18, 24, 25]. Данные о содержании НУП и их производных, приведённые в литературе, суммированы в табл. 3.

В слюне обнаружены как сами НУП, в частности BNP [18–20], так и неактивный пептид NT-proBNP [21, 22]. Сравнение содержания BNP и NT-pro-BNP в сыворотке крови и слюне показало, в последней оно ниже [18, 19, 21, 22]. Авторы указывают на более высокий уровень как BNP, так и NT-proBNP у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией и

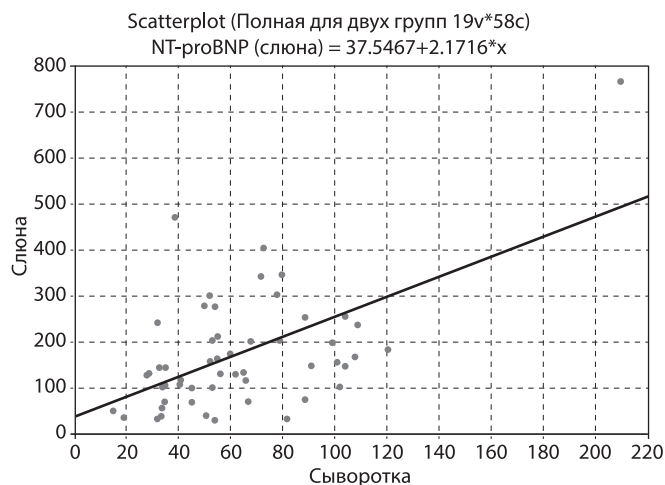


Рис. 2. Корреляционная зависимость между содержанием NT-proBNP в слюне и сыворотке крови.

формированием ХСН в сравнении со здоровыми пациентами (см. табл. 3) [20–22]. На основании полученных данных авторы делают вывод о возможности использования определения концентрации NT-proBNP в слюне для диагностики ХСН и оценки эффективности её лечения [18–22].

При оценке корреляционной зависимости в ряде исследований либо не представлены результаты исследований [18, 19], либо выявлена умеренная корреляционная зависимость [20], либо констатируется её отсутствие [22].

В нашем исследовании мы продемонстрировали отсутствие достоверной корреляции между содержанием данного соединения в слюне и сыворотке крови и выявили более высокую концентрацию NT-proBNP в слюне по сравнению с таковой в сыворотке крови.

Более высокое содержание NT-proBNP в слюне по сравнению с таковым в сыворотке крови, продемонстрированное в нашем исследовании, может иметь различные объяснения. С одной стороны, это может указывать на возможное образование НУП слюнными железами полости рта. В литературе имеются публикации о более высоком содержании в слюне белков, которые традиционно рассматриваются как белки плазмы крови. Так, в исследованиях, выполненных С. Bassim и соавт. [26], приведены результаты исследования концентрации прокальцитонина у пациентов с сахарным диабетом, осложнённым периодонтитом. Авторы указали на более высокое содержание этого соединения в слюне в сравнении с таковым в сыворотке крови и корреляцию степени его увеличения в слюне со степенью активности периодонтита [26].

Однако гипотеза о локальной продукции НУП и NT-proBNP не подтверждается результатами исследователей, обнаруживших более низкие концентрации этих соединений в слюне при сравнении с сывороткой крови [21, 22]. Более вероятным, на наш взгляд, является предположение о возможном несовершенстве использованной тест-системы для ИФА, в частности, использование при разработке тест-системы моноклональных антител с различной антигенной специфичностью. Так, в исследованиях, выполненных J. Foo, указывается, что использование при разработке тест-систем нестандартизированных N-концевых фрагментов NT-proBNP может вести к ошибочному диагнозу сердечной недостаточности [27]. Авторы указывают на образование различных форм N- и C-терминальных фрагментов NT-proBNP при локализации ограниченного протеолиза данного соединения в различных участках исходной молекулы у пациентов с сердечной недостаточностью [27]. Для улучшения диагностики сердечной недостаточности они предлагают использовать антитела, взаимодействующие с центральными эпитопами молекулы NT-proBNP, а не с её терминальными фрагментами [27].

У пациентов с генерализованным пародонтитом происходит активация протеолиза в очаге воспаления, в том числе с участием ферментов микробного происхождения, что может привести к формированию большого количества различных пептидов и продуктов частичного протеолиза. Этим может объясняться повышение содержания NT-proBNP у пациентов с пародонтитом, установленное нами, а также продемонстрированное в исследованиях, выполненных W. Loo и соавт. [21]. Однако мы предполагаем, что обнаруженное увеличение является следствием активации протеолиза при развитии периодонтита и возникновением перекрестно реагирующих фрагментов.

Данная проблема применения тест-систем может возражать при использовании моноклональных антител, которые связываются с нечётко идентифицированными эпитопами анализируемых молекул. К сожалению, производители тест-систем в инструкциях не приводят конкретных указаний, с какими участками антигена происходит взаимодействие используемых ими моноклональных антител.

В связи с этим необходимы дополнительные исследования

концентрации NT-proBNP в одних и тех же образцах слюны с использованием тест-систем разных фирм-производителей, применяющих различные моноклональные антитела.

**Выводы.** 1. NT-proBNP обнаруживается в смешанной слюне здоровых людей. Его концентрация достоверно выше его содержания в сыворотке крови ( $p = 0,00029$ ).

2. Воспалительные заболевания органов полости рта (пародонтит) сопровождаются ростом концентрации NT-proBNP в смешанной слюне.

3. Результаты исследования корреляционной связи между содержанием NT-proBNP в слюне и сыворотке крови свидетельствуют о прямой корреляционной зависимости как для всех обследованных ( $R = 0,252$ ;  $p = 0,056$ ), так и для индивидуальных групп.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–3, 6–20, 22–25  
см. REFERENCES)

4. Барабаш О.Л., Усольцева Е.Н. Лечение сердечной недостаточности под контролем концентрации натрийуретических пептидов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2014; 1: 67–74.
5. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Вестник РАМН*. 2015; (5): 568–72.
23. Гилева О. С., Смирнова Е. Н., Поздняков А. А., Либик Т. В., Особенности диагностики и лечения ксеростомического синдрома при заболеваниях пародонта и слизистой оболочки полости рта у пациентов с сахарным диабетом II-типа. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24(20): 1340-5.

REFERENCES

1. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; (191): 341–66.
2. Masson S., Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (3A): 56–60.
3. Richards A.M., Troughton R.W. Use of natriuretic peptides to guide to monitor heart failure therapy. *Clin. Chem.* 2012; 58(1): 62–71.
4. Barabash O.L., Usol'tseva E.N. Treatment of heart failure under the control of the concentration of natriuretic peptides. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolovaniy*. 2014; 1: 67–74. (in Russian)
5. Burnasheva G.A., Napalkov D.A. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2015; (5): 568–72. (in Russian)
6. McQuade C.N., Mizus M., Wald J.W., Goldberg L., Jessup M., Umscheid C.A. Brain-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide discharge thresholds for acute decompensated heart failure: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166(3): 180–90.
7. O'Hanlon R., O'Shea P., Ledwidge M., O'Loughlin C., Lange S., Conlon C., Phelan D., Cunningham S., McDonald K. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J. Card. Fail.* 2007; Feb;13(1):50-5.
8. Vasile V.C., Jaffe A.S. Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clin. Chem.* 2017; 63(1): 50–8.
9. Toufan M., Namdar H., Abbasnezhad M., Habibzadeh A., Esmaeili H., Yaraghi S., Samani Z. Diagnostic values of plasma, fresh and frozed urine NT-pro-BNP in heart failure patients. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2014; 6(2): 111-5.
10. Schimmel A.M., Barents M., de Jongste M.J., Romer J.W., Steward

- R.N., Muskiet F.A. High intraindividualvariation of N-terminal pro-B-type Natriuretic peptide in urine of patients with chronic heart failure: comparison with plasma. *Clin. Chem.* 2016; Feb; 62(2): 407-8.
11. Kirchhoff C., Stegmaier J., Bogner V., Buhmann S., Mussack T., Kreimeier U., Mutschler W., Biberthaler P. Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2006 Jun;23 (6): 943-9.
12. Rauchenzauner M., Haberlandt E., Rösslhuber C., Luef G., Otto M., Hammerer-Lercher A., Griesmacher A., Rostasy K. Cerebrospinal fluid and serum NT-proBNP concentrations in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009 Oct; 86(2-3): 131-7.
13. Zhou Q., Ye Z.J., Su Y., Zhang J.C., Shi H.Z. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart.* 2010 ;Aug; 96(15): 1207-11.
14. Cincin A., Abui Y., Ozben B., Tanrikulu A., Topaloglu N., Ozgul G., Karakurt S., Oktay A. Pleural fluid amino-terminal brain natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Respir. Care.* 2013 Feb; 58(2):313-9.
15. Han Z.J., Wu X.D., Cheng J.J., Zhao S.D., Gao M.Z., Huang H.Y., Gu B., Ma P., Chen Y., Wang J.H., Yang C.J., Yan Z.H. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion: a systematic review and updated meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 5;10(8):e0134376 .
16. Fernandez-Durango R., Trivino A., Ramirez J.M., Garcia De Lacoba M., Ramirez A., Salazar J.J. et al. Immunoreactive atrial natriuretic factor in aqueous humor: its concentration is increased with high intraocular pressure in rabbit eyes. *Vision Res.* 1990; 30 (9): 1305-10.
17. Baumane K., Ranka R., Laganovska G. Association of NT-proANP level in plasma and humor aqueous with primary open-angle glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2017 42(2):233-6.
18. Foley J.D. 3rd., Sneed J.D., Steinhubl S.R., Kolosa J., Ebersole J.L., Lin Y. et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2012, 114(2):207-14.
19. Miller C.S., Foley J.D.3rd., Floriano P.N., Christodoulides N., Ebersole J.L., Campbell C.L., Bailey A.L., Rose B.G., Kinane D.F., Novak M.J., McDevitt J.T., Ding X., Kryscio R.J. Utility of salivary biomarkers for demonstrating acute myocardial infarction. *J. Dent. Res.* 2014; 93 (7 Suppl): 72-9.
20. Joharimoghadam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol. Pol.* 2017; 75(1): 71-7.
21. Loo W.Y., Yue C.B., Fan C.B., Bai L.J., Dou Y.D., Wang M., Liang H., Cheung M.N., Chow L.W., Li J.L., Tian Y., Qing L. Comparing serum levels of cardiac biomarkers in cancer patients receiving chemotherapy and subjects with chronic periodontitis. *J. Transl. Med.* 2012; 10(1): S.5.
22. Foo J.Y., Wan Y., Kostner K., Arivalagan A., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C. NT-proBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure. *PLoS One.* 2012; 7(10): e48452.
23. Gileva O.S., Smirnova E.N., Pozdnyakova A.A., Libik T.V. Hallmarks of diagnosis and treatment of xerostomia syndrome in patients with peri-odontal and oral mucosal diseases and diabetes mellitus type 2. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; (24)20:1340–5. (in Russian)
24. Al Kawas S., Rahim Z.H., Ferguson D.B. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch. Oral Biol.* 2012; 57(1):1-9.
25. Abdul Rehman S., Khurshid Z., Hussain Niazi F., Naseem M., Al Waddani, Sahibzada HA., Sannam Khan R. Role of salivary biomarkers in detection of cardiovascular disease (CVD). *Proteomes.* 2017; 5(3). pii E21.)
26. Bassim C. W., Redman R.S., DeNucci D.J, Becker K.L., Nylen E.S. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. *J. Dent Res.* 2008 87(7): 630-4.
27. Foo J.Y., Wan Y., Schulz B.L., Kostner K., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C. Circulating fragments of N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in plasma of heart failure patients. *Clin Chem.* 2013; 59(10):1523-31.

Поступила 08.11.17  
Принята к печати 14.11.17