

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

© Зими́на Ю.Д.¹, Герасименко О.Н.¹, Ворони́на Е.Н.², Толмачева А.А.¹

¹Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)

Россия, 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный просп., д. 52

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Россия, 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды играют ключевую роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), поэтому особое значение приобретают молекулярно-генетические исследования по ассоциации полиморфных вариантов генов данных гормонов.

Цель – изучить ассоциации полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA с ХСН в условиях коморбидности.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГБВ№3» г. Новосибирска в период с 01.11.2022 г. по 01.12.2024 г. с участием 260 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и ХСН сохраненной фракцией выброса. Всем участникам в начале исследования и через 12 месяцев выполнена оценка клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных. В рамках молекулярно-генетического анализа изучены два однонуклеотидных полиморфизма (ОНП): rs632793 гена NPPB; rs5065 гена NPPA. Статистический анализ проведен в SPSS Statistics 28.0.1.0. Оценка значимости генетических факторов включала расчет частот генотипов и аллелей, проверку соответствия распределения равновесию Харди-Вайнберга. Ассоциации полиморфизмов анализировали с помощью критерия χ^2 (Пирсона), отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Межгрупповые различия (≥ 3 групп) оценивали Н-критерием Краскела-Уоллиса. Уровень значимости – $p \leq 0,05$.

Результаты. Выявлена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95% ДИ 1,593–16,583, $p=0,003$) и неблагоприятного прогноза (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025–10,999; $p=0,035$), а также связь аллеля G (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159–2,813; $p=0,009$) с риском негативного исхода у пациентов изучаемой группы. Наличие генотипа G/G rs5065, генотипа T/C или C/C rs632793 демонстрирует связь с более высокой концентрацией NT-proBNP ($p<0.001$).

Заключение. Интеграция молекулярно-генетических исследований в клиническую практику позволит усовершенствовать прогностическую оценку течения ХСН и разработать персонализированные подходы к терапии, что в перспективе повысит качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, rs5065, rs632793, молекулярно-генетические маркеры ХСН.

Зими́на Юлия Дмитриевна – аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD: 0000-0001-9027-6884. E-mail: yulya_tx@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Герасименко Оксана Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD: 000-0002-9742-0479. E-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Ворони́на Елена Николаевна – канд. биол. н., зав группой, ст. науч. сотрудник группы молекулярной генетики, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск. E-mail: voronina_l@mail.ru

Толмачева Анастасия Александровна – канд. мед. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), НГМУ, г. Новосибирск. ORCID iD: 0000-0003-1687-4100. E-mail: tolmatcheva_nastena@mail.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имеет особую значимость в связи с высокой распространенностью, влиянием на качество и продолжительность активной жизни пациентов [1]. Особый научный и практический интерес представляет изучение молекулярно-генетических маркеров, а также их роли в патогенезе ХСН. Углубленный анализ этих биомаркеров позволяет лучше понять механизмы развития болезни и открывает новые возможности для персонализированной медицины. Для диа-

гностики ХСН используют натрийуретические пептиды (НУП) – это семейство пептидных гормонов, участвующих в регуляции артериального давления, водно-электролитного обмена, объема циркулирующей крови, а также роста и пролиферации клеток [2]. Основными представителями являются: предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide), мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide), натрийуретический пептид С-типа (CNP). Предсердный натрийуретический пептид

(ANP) и натрийуретический пептид В-типа (BNP) секретируют кардиомиоциты в ответ на механическое растяжение, что делает их полезными клиническими биомаркерами сердечного стресса [3]. Каждый НУП кодируется своим геном. При этом гены ANP, BNP и CNP имеют сходную организацию и содержат по три экзона и два интрона. [4]. Гены предшественника натрийуретического пептида А (NPPA) и предшественника натрийуретического пептида В (NPPB) расположены тандемно на расстоянии 9,7 килобаз друг от друга на коротком плече (р-плече) 1-й хромосомы [5].

В настоящем исследовании были проанализированы два молекулярно-генетических маркера: однонуклеотидный полиморфизм rs632793 гена NPPB – кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и однонуклеотидный полиморфизм rs5065 гена NPPA – кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide). Стоит отметить, что количество исследований, посвященных анализу ассоциаций выбранных генов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ограничено, особенно в разрезе ХСН. Так, для полиморфизма rs5065 отмечен вклад в развитие острых сердечно-сосудистых событий, минорный аллель С (G) связан с развитием острого нарушения мозгового кровообращения, хронического и острого коронарного синдрома и повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца [6]. В ряде научных работ продемонстрирована значимая роль генотипа CC rs632793 гена NPPB с N-концевым предшественником натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), при этом не отмечена статистическая взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. Однако в единичных исследованиях показана ассоциация минорного аллеля А (T) с фибрилляцией предсердий, что говорит о получении противоречивых данных [7]. Это подчеркивает актуальность и необходимость дальнейших клинических исследований по изучению молекулярно-генетических маркеров и их роли в развитии и прогрессировании ХСН с целью совершенствования персонализированного подхода ведения пациентов данной группы в клинике внутренних болезней.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA с клинико-функциональными характеристиками и прогнозом пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в условиях коморбидности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГВБ№3» г. Новосибирска в период с 01.11.2022 г. по 01.12.2024 г. с участием 260 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ПИКС) и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). Средний возраст пациентов общей группы составил $65,4 \pm 8,6$ лет, из них: мужчины – 167 (64,2%), средний возраст $62,4 \pm 8,5$ лет; женщины – 93, (35,8%), средний возраст – $70,7 \pm 6,6$ лет ($p=0,44$). В зависимости от выбранной тактики ведения все больные были распределены на две клинические группы: основная группа ($n=132$) – пациенты, которые завершили полный курс стационарной кардиореабилитации в специализированном отделении для больных с сердечно-сосудистой патологией; группа сравнения ($n=128$) – пациенты, которые получили исключительно амбулаторное наблюдение у кардиолога без прохождения программы медицинской реабилитации. Средний срок от момента острого инфаркта миокарда до включения пациентов в исследование составил $1,5 \pm 0,4$ месяца.

Научная работа включала 2 этапа. На первом этапе пациентам выполнено комплексное обследование, включающее: оценку клинико-анамнестических данных, объективного статуса; лабораторную диагностику (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови; NT-proBNP методом иммуноферментного анализа); генетическое тестирование; инструментальные исследования. Анализ молекулярно-генетических маркеров (однонуклеотидный полиморфизм rs632793 гена NPPB и rs5065 гена NPPA) проводили на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований в ИХБФМ СО РАН (генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК).

В ходе исследования пациенты обеих групп находились под динамическим наблюдением на протяжении 12 месяцев. На втором этапе исследования всем участникам было проведено повторное комплексное обследование с оценкой «жестких» (случаи сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острых коронарных событий (включая инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию), необходимость проведения реваскуляризации миокарда (как плановой, так и экстренной), эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, впервые выявленные нарушения сердечного ритма (фибрилляция и трепетание предсердий), а также острые цереброваскулярные события) и

«мягких» конечных точек (фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН и качества жизни).

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись с помощью программы SPSS Statistics 28.0.1.0. Характер распределения количественных признаков в исследуемой когорте пациентов определялся методом Колмогорова-Смирнова. В случае ненормального распределения данных рассчитывалась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах (%). При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга. При определении ассоциаций полиморфизмов генов использовался критерий хи-квадрат по Пирсону, метод отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Сравнение различий показателей между тремя и более группами оценивались при помощи непараметрического Н-критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально выполнили анализ распределения генотипов, выбранных ОНП в общей исследуемой группе, и соответствие частот генотипов, изучаемых ОНП равновесию Харди-Вайнберга. Распределение генотипов rs5065 в исследуемой выборке соответствовало литературным данным, демонстрируя следующую частотную характеристику: генотип A/A rs5065 гена NPPA встречался у 176 человек (67,7%), гетерозиготный вариант A/G был выявлен у 70 обследованных (26,9%), а гомозиготный генотип

G/G наблюдался у 14 участников (5,4%). В случае полиморфизма rs632793 гена NPPB наблюдались незначительные отклонения от общемировых показателей по частоте, где превалирует генотип T/T, тогда как в нашем исследовании наиболее часто встречался генотип T/C. Генотип T/T определен у 41,5% пациентов (n=108), генотип T/C – у 47,7% (n=124), генотип C/C – у 10,8% (n=28). При распределении по полу достоверных различий выявлено не было.

При анализе клинических параметров в общей когорте выявлено следующее распределение по стадиям ХСН: предстация у 5,4% (n=14), 1 стадия – у 87,3% (n=227), 2 стадия – у 7,3% (n=19) пациентов. Согласно тесту 6-минутной ходьбы функциональный класс соответствовал: I ФК – 6,9% (n=18), II ФК – 46,5% (n=121), III ФК – 46,2% (n=120), IV ФК – 0,4% (n=1). По лабораторным данным отмечено повышение НУП (Me 546 [369;759] пг/мл), соответствующее клинической характеристике описываемой группы.

При оценке связи уровня NT-proBNP и генов, кодирующих мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, было показано, что пациенты с генотипом G/G rs5065 гена NPPA и генотипами T/C, C/C rs632793 гена NPPB имели достоверно более высокие уровни NT-proBNP ($p < 0,001$), что не противоречит результатам мировых исследований [7] (табл. 1).

Первичный инфаркт миокарда (ИМ) зарегистрирован у 88,8% (n=231), повторный ИМ – у 11,2% (n=29) пациентов. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии выполнено в 95,0% случаев (n=247). При интерпретации данных молекулярно-генетического тестирования выявлена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 гена NPPA с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95% ДИ 1,593-16,583, $p = 0,003$), при этом оценка генотипов rs632793 гена NPPB не показала достоверных различий между группами (табл. 2).

Таблица 1

Table 1

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA с NT-proBNP

Associations of molecular genetic markers rs632793 of the NPPB gene, rs5065 of the NPPA gene with Nt-proBNP

Ген Gene	Номер однонуклеотидных полиморфизмов Number of single nucleotide polymorphisms	Генотип Genotype	Nt-proBNP, пг/мл Nt-proBNP, pg/ml Me [LQ; UQ]
NPPB	rs632793	T/T	367 [271; 422]
		T/C	754 [607; 841]
		C/C	703 [659; 865]
NPPA	rs5065	A/A	435,5 [364; 568]
		A/G	791 [754; 845]
		G/G	1102.5 [998; 1245]

Таблица 2

Table 2

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs632793 гена NPPB, rs5065 гена NPPA с развитием повторного инфаркта миокарда

Associations of molecular genetic markers rs632793 of the NPPB gene, rs5065 of the NPPA gene with the development of recurrent myocardial infarction

Ген Gene	Номер однонуклеотидных полиморфизмов Number of single nucleotide polymorphisms	Генотип Genotype	Первичный ИМ Primary MI (n=231)		Повторный ИМ Recurrent MI (n = 29)		p	ОШ OR	ДИ CI	p
			n	%	n	%				
NPPB	rs632793	T/T	98	42.4	12	41.4	0.91	0.958	0.438-2.098	0.915
		T/C	108	47.2	15	51.7	0.61	1.220	0.563-2.643	0.613
		C/C	24	10.4	2	6.9	0.55	0.143	0.143-2.855	0.555
NPPA	rs5065	A/A	160	69.3	16	55.2	0.13	0.546	0.250-1.195	0.126
		A/G	62	26.8	8	27.6	0.93	1.038	0.437-2.466	0.932
		G/G	9	3.9	5	17.2	<0.001	5.139	1.593-16.583	0.003

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ОШ — однонуклеотидный полиморфизм (номер в международной классификации), ОШ — отношение шансов.

Note: CI – confidence interval, SNP – single nucleotide polymorphism (number in the international classification), OR – odds ratio.

Полученные результаты согласуются с мировыми литературными данными, где отмечено, что аллель G rs5065 гена NPPA был значимым фактором риска инфаркта миокарда по сравнению с аллелем А (ОШ = 2,55 95% ДИ 1,47-4,43, $p=0,0008$) [8]. Полученные данные обосновывают значимость настоящего исследования и целесообразность последующего изучения данного гена, который в перспективе может быть применен в качестве маркера оценки риска рецидива ИМ у больных ХСН. Гипертоническая болезнь выявлена у 94,2% ($n=245$) пациентов; фибрилляция предсердий – у 26,5% пациентов ($n=69$), включая пароксизмальную (34,8%, $n=24$) и постоянную форму (65,2%, $n=45$); хроническая болезнь почек 3а-4 стадии диагностирована у 33,5% ($n=87$), с преобладанием 3а стадии ХБП (67,8%, $n=59$); сахарный диабет 2 типа выявлен у 29,6% ($n=77$); ожирение – у 42,3% ($n=110$); приобретенные пороки сердца – у 12,7% ($n=33$); атеросклероз брахиоцефальных артерий у 65,8% ($n=171$), периферических артерий – у 18,8% ($n=49$); в анамнезе у 19,2% ($n=50$) пациентов имеются данные о перенесенной коронавирусной инфекции. Средний коэффициент мультиморбидности составил 4,5. При анализе результатов генетического исследования выявлена тенденция к взаимосвязи генотипа G/G rs5065 гена NPPA с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 1,849, 95% ДИ 0,619-5,519, $p=0,265$), в то время как генотип А/А демонстрирует возможную протективную роль в развитии данного заболевания (ОШ 0,605 95% ДИ 0,347-1,055, $p=0,075$). При оценке генотипов rs632793 гена NPPB выявлена достоверная протективная функция генотипа С/С в развитии сахарного

диабета (ОШ 0,161 95% ДИ 0,037-0,693, $p=0,006$). При оценке взаимосвязи полиморфизмов rs5065 гена NPPA, rs632793 гена NPPB с развитием фибрилляции предсердий достоверная ассоциация определена для генотипа Т/С rs632793 гена NPPB (ОШ 2,442, 95% ДИ 1,383-4,313, $p=0,002$), в то время как генотип Т/Т rs632793 гена NPPB (ОШ 0,396, 95% ДИ 0,216-0,727, $p=0,002$) показал условно протективное действие в развитии ФП в общей когорте исследуемых пациентов. При оценке частоты аллелей полиморфизма rs632793 гена NPPB выявлено, что аллель Т (ОШ 0,647, 95% ДИ 0,434-0,966, $p=0,033$) обладает условно протективным эффектом, в то время как аллель С (ОШ 1,545, 95% ДИ 1,035-2,306, $p=0,033$) ассоциирован с фибрилляцией предсердий. Эти результаты коррелируют с выводами нашей предыдущей работы, где также была продемонстрирована значимая связь данных генетических вариантов с ФП [9].

На втором этапе исследования через 12 месяцев проведена оценка годовых исходов, зарегистрировано: 17 случаев сердечно-сосудистой смерти, 6 случаев острого инфаркта миокарда, 10 случаев коронарной реваскуляризации (экстренной и плановой), 4 случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 107 случаев госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, 4 случая – впервые зарегистрированной фибрилляции предсердий. У 39 больных наблюдалось сочетание нескольких «конечных точек». Таким образом, были выделены две прогностические группы. Группа с благоприятным прогнозом включала 145 пациентов (55,8% от общей выборки), среди них: 105 муж-

чин (72,4%), 40 женщин (27,6%). В группу неблагоприятного прогноза вошли 115 пациентов (44,2% от общей выборки), из них: 62 мужчины (53,9%) и 53 женщины (46,1%).

Анализ распределения генотипов полиморфизма rs5065 гена NPPA при разделении на группы благоприятного (первая) и неблагоприятного (вторая) исхода выявил следующие закономерности: в первой группе аллельный вариант A/A наблюдался у 73,1% пациентов (n=106), гетерозиготный генотип A/G – у 24,1% (n=35), в то время как гомозиготный вариант G/G был зарегистрирован у 2,8% (n=4) обследованных. Во второй группе частота встречаемости составила 60,9% (n=70) для генотипа A/A, 30,4% (n=35) для A/G и 8,7% (n=10) для G/G. Распределение генотипов полиморфизма rs632793 гена NPPB в группе благоприятного исхода: T/T – 42,1%, T/C – 46,9%, C/C – 11,0%; в группе неблагоприятного исхода: T/T – 40,9%, T/C – 48,7%, C/C – 10,4%.

Частота встречаемости аллеля A rs5065 в группе благоприятного прогноза составила 85,2%, в группе неблагоприятного прогноза – 76,1% (p=0,01); тогда как частота аллеля G в группе благоприятного прогноза – 14,8%, в группе неблагоприятного – 23,9% (p=0,01). Частота встречаемости аллеля T rs632793 в первой группе – 65,5%, во второй группе – 65,2 (p=0,94), аллеля C – 34,5% и 34,8%, соответственно (p=0,94).

При оценке отношения шансов достоверно получено, что генотип G/G полиморфизма rs5065 гена NPPA в 3,4 раза повышает вероятность развития негативного прогноза у пациентов с ХСН и ПИКС (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025-10,999; p=0,035), так же, как и аллель G ассоциирован с повышенным риском неблагоприятного исхода (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159-2,813; p=0,009). Анализ литературных источников свидетельствует о том, что полиморфный вариант rs5065 ассоциирован с неблагоприятным долгосрочным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Полученные нами результаты демонстрируют сходную направленность с данными мировых исследований [10]. При сравнительной оценке частоты генотипов полиморфизмов rs5065 гена NPPA и статистическом анализе отношения шансов у женщин и мужчин в группе благоприятного и неблагоприятного прогноза достоверных различий не получено.

Межгрупповое сравнение частот генотипов полиморфного варианта rs632793 гена NPPB и анализ отношения шансов не продемонстрировало статистически значимых различий между пациентами с благоприятным и неблагоприятным прогностическим течением заболевания. При статистическом анализе частоты генотипов rs632793 гена NPPB разницы не выявлено, одна-

ко при анализе ассоциаций через отношение шансов получена вероятная тенденция к взаимосвязи генотипа T/C с развитием неблагоприятного прогноза у мужчин (ОШ 1,869; 95% ДИ 0,990-3,527; p=0,052), что служит поводом для дальнейшего изучения на расширенных выборках.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день опубликовано ограниченное количество исследований, посвященных анализу ассоциаций полиморфизма rs632793 гена NPPB с риском развития, клиническим течением и прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Особый интерес представляет практически не изученная взаимосвязь данного генетического варианта с хронической сердечной недостаточностью, что подчеркивает научную значимость проведенного нами исследования.

В ходе исследования в зависимости от выбранной тактики ведения пациенты общей когорты были распределены на две клинические группы: основная группа (n=132) – пациенты, которые прошли медицинскую реабилитацию (МР); группа сравнения (n=128) – пациенты, которые отказались от восстановительного лечения. Через год при межгрупповом сравнении было отмечено достоверное повышение систолической функции сердца (ФВ ЛЖ увеличилась с $56,0 \pm 3,0\%$ до $65,3 \pm 3,6\%$, p=0,048), улучшение функционального состояния (доля пациентов с ФК II выросла с 49,2% (n=65) до 62,3% (n=81), p=0,03; доля пациентов с ФК III снизилась с 42,5% (n=56) до 26,2% (n=34), p=0,01) и качества жизни пациентов (показатели улучшились с $60,3 \pm 7,3$ до $82,5 \pm 6,6$ баллов, p=0,02), которые прошли медицинскую реабилитацию.

При анализе распределения генотипов полиморфизма rs5065 гена NPPA выявлено: в основной группе аллельный вариант A/A определен у 68,9% пациентов (n=91), гетерозиготный генотип A/G – у 26,5% (n=35), гомозиготный вариант G/G был зарегистрирован лишь у 4,6% обследованных (n=6). В группе сравнения частота встречаемости составила 66,4% (n=85) для генотипа A/A, 27,3% (n=35) – для A/G и 6,3% (n=8) – для G/G. При анализе распределения генотипов полиморфизма rs632793 гена NPPB в группе пациентов, которые прошли МР: генотип T/T выявлен у 43,9% (n=58), генотип T/C – у 46,2% (n=61), генотип C/C – у 9,9% (n=13). В группе пациентов, которые отказались от МР: генотип T/T выявлен у 39,1% (n=50), генотип T/C – у 49,2% (n=63), генотип C/C – у 11,7% (n=15) пациентов.

При межгрупповом анализе основной группы и группы сравнения не выявлено статистически значимых различий в ассоциации полиморфизма rs5065 гена NPPA и rs632793 гена NPPB с риском неблагоприятного прогноза, что,

вероятно, обусловлено небольшим количеством пациентов при делении на подгруппы. Однако отмечена тенденция к взаимосвязи генотипа G/G rs5065 гена NPPA с повышенным риском неблагоприятного исхода в обеих группах (основная группа: ОШ 3,065; 95% ДИ 0,588-15,971; $p=0,165$; группа сравнения: ОШ 4,351; 95% ДИ 0,518-36,520; $p=0,142$), что согласуется с результатами сравнительного анализа ассоциации прогноза с исследуемыми молекулярно-генетическими маркерами в основной когорте пациентов.

Таким образом, по результатам настоящего исследования выявлена достоверная взаимосвязь генотипа G/G rs5065 гена NPPA с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139; 95% ДИ 1,593-16,583, $p=0,003$) и неблагоприятного прогноза (ОШ 3,357; 95% ДИ 1,025-10,999; $p=0,035$) у пациентов с ХСН. При анализе частоты аллелей данного гена получена достоверная ассоциация аллеля G (ОШ 1,805; 95% ДИ 1,159-2,813; $p=0,009$) с неблагоприятным исходом изучаемой группы пациентов.

Результаты молекулярно-генетического исследования выявили прогностически значимые маркеры, которые открывают возможности для оптимизации персонализированного подхода к профилактике, диагностике и реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью в клинике внутренних болезней, что в конечном итоге способствует повышению эффективности медицинской помощи и улучшению качества жизни пациентов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Настоящее исследование проводилось в строгом соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и этическими принципами Хельсинкской декларации. Этический комитет Новосибирского государственного медицинского университета одобрил протокол исследования (протокол № 147 от 17 октября 2022 года). Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие до включения в исследование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Зими́на Ю.Д. – ведение пациентов, анализ данных, написание статьи, обзор публикаций по теме исследования, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Герасименко О.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Воронина Е.Н. – профессиональное

консультирование по генетическому материалу, проверка содержания; Толмачева А.А. – написание статьи, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Вилле-вальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Звартау Н.З., Кобалава Ж.Д., и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. [Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zvartau N.Z., Kobalava Zh.D., et al. Results of the interim analysis of the prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITY-CHF": baseline characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN:AMDHTV.
2. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2024. Российское кардиологическое общество. При участии: национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, общество специалистов по сердечной недостаточности, Российского научного медицинского общества терапевтов. [Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2024. Russian Society of Cardiology. With the participation of: National Society for the Study of Heart Failure and Myocardial Diseases, Society of Heart Failure Specialists, Russian Scientific Medical Society of Therapists (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_HSN.pdf/
3. Панарина А.Я., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5906. [Panarina A. Ya., Lifshits G. I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5906 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5906. EDN UGAWRK.
4. Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. *Атеросклероз*, 2023;19(2):131-139. [Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V. Personalization of cardiovascular risk: focus on the natriuretic peptide system. *Atherosclerosis*, 2023;19(2):131-139 (in Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139. EDN: ULVZHP.
5. Yang Y., Zmuda J.M., Wojczynski M.K., Thyagarajan B., Christensen K., Cvejkus R.K., Kuipers A.L. Genetic association analysis of the cardiovascular bi-

- omarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*. 2021;16(3):e0248726. DOI: 10.1371/journal.pone.0248726.
6. Cannone V., Huntley B.K., Olson T.M., Heublein D.M., Scott C.G., Bailey K.R., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., et al. Atrial natriuretic peptide genetic variant rs5065 and risk for cardiovascular disease in the general community: a 9-year follow-up study. *Hypertension*. 2013;62(5):860–865. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01344. Hahn M., Stamer U.M., Luedi M.M., Book M., Rieder H.U., Stüber F. ASA Status, NPPA/NPPB Haplotype and Coronary Artery Disease Have an Impact on BNP/NT-proBNP Plasma Levels. *Cells*. 2022;11(5):766. DOI: 10.3390/cells11050766.
 7. Wang J., Yang Y., Zheng M., Zhang L., Wulasihan M. Atrial natriuretic peptide T2238C gene polymorphism and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Biomed Rep*. 2024;20(3):41. DOI: 10.3892/br.2024.1730.
 8. Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Ворони́на Е.Н., Толмачева А.А. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2024;10(4):41–49. [Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A. Clinical, functional and molecular genetic features of patients with chronic heart failure. *Therapy*. 2024;10(4):41–49 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2024.4.41-49. EDN: HMJKPJ.
 9. Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F., Sciarretta S., Stanzione R., Delrue L., Cotugno M., Marchitti S., et al. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(20):1763–1770. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.017.

Поступила в редакцию 18.03.2025

Подписана в печать 25.06.2025

Для цитирования: Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Ворони́на Е.Н., Толмачева А.А. Молекулярно-генетические маркеры прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в условиях коморбидности. *Человек и его здоровье*. 2025;28(2):4–11. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/01. EDN: AZYWTC.

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN CONDITIONS OF COMORBIDITY

© Zimina Yu.D.¹, Gerasimenko O.N.¹, Voronina E.N.², Tolmacheva A.A.¹

¹ Novosibirsk State Medical University (NSMU)

52, Krasny Ave., Novosibirsk, Novosibirsk region, 630091, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS)

8, Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Novosibirsk region, 630090, Russian Federation

Brain and atrial natriuretic peptides play a key role in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), therefore molecular genetic studies on the association of polymorphic variants of the genes of these hormones are of particular importance.

Objective – to study the associations of rs632793 polymorphisms of the NPPB gene and rs5065 of the NPPA gene with CHF in conditions of comorbidity.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "NOKGVVN³" in the period from 01.11.2022 to 01.12.2024 with the participation of 260 patients with a history of myocardial infarction (MI) and CHF with preserved ejection fraction. All participants underwent an assessment of clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data at the beginning of the study and after 12 months. Within the framework of molecular genetic analysis, two single nucleotide polymorphisms (SNPs) were studied: rs632793 of the NPPB gene; rs5065 of the NPPA gene. Statistical analysis was performed in SPSS Statistics 28.0.1.0. Assessment of the significance of genetic factors included calculation of genotype and allele frequencies, testing of the distribution compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium. Associations of polymorphisms were analyzed using the χ^2 (Pearson) criterion, odds ratio (OR) with 95% CI. Intergroup differences (≥ 3 groups) were assessed by the Kruskal-Wallis H-test. The significance level is $p \leq 0.05$.

Results. A significant association of the G/G rs5065 genotype with the development of recurrent MI (OR 5.139, 95% CI 1.593-16.583, $p=0.003$) and poor prognosis (OR 3.357; 95% CI 1.025–10.999; $p=0.035$) was revealed, as well as an association of the G allele (OR 1.805; 95% CI 1.159–2.813; $p=0.009$) with the risk of a negative outcome in patients of the study group. The presence of the G/G rs5065 genotype, T/C or C/C rs632793 genotype demonstrates an association with a higher concentration of NT-proBNP ($p<0.001$).

Conclusion. Integration of molecular genetic studies into clinical practice will improve the prognostic assessment of the course of CHF and develop personalized approaches to therapy, which in the long term will improve the quality of medical care.

Keywords: chronic heart failure, rs5065, rs632793, molecular genetic markers of CHF.

Zimina Yuliya D. – Post-graduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9027-6884. E-mail: yulya_tx@mail.ru (corresponding author)

Gerasimenko Oksana N. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD: 000-0002-9742-0479. E-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Voronina Elena N. – Cand. Sci. (Biol.), Head of the group, Senior researcher at the molecular genetics group, ICBFM SB RAS, Russian Federation. E-mail: voronina_l@mail.ru

Tolmacheva Anastasiia A. – Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer at the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalessky, NSMU, Novosibirsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1687-4100. E-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru

COMPLIANCE WITH PRICIPLES OF ETHICS

The present study was conducted in strict accordance with the International Standards of Good Clinical Practice (GCP) and the ethical principles of the Helsinki Declaration. The Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University approved the research protocol (Protocol No. 147 dated October 17, 2022). All study participants provided written informed consent prior to inclusion in the study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

SOURCE OF FINANCING

The authors declare no source of financing.

AUTHORS CONTRIBUTION

Zimina Yu.D. – patient management, data analysis, article writing, review of publications on the research topic, statistical processing and interpretation of the data obtained; Gerasimenko O.N. – development of the concept and design of the study, text editing, approval of the final version of the article; Voronina E.N. – professional counseling on genetic material, content verification; Tolmacheva A.A. – writing an article, analyzing and interpreting the data obtained, reviewing publications on the research topic.

Received 18.03.2025

Accepted 25.06.2025

For citation: Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A. Molecular genetic markers of prognosis in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction in conditions of comorbidity. *Humans and their health*. 2025;28(2):4–11. DOI: 10.21626/vestnik/2025-2/01. EDN: AZYWTC.