

# Вариабельность генов натрийуретических пептидов у пациентов с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

**Для корреспонденции:** Анна Викторовна Сеницкая, [seroav1991@gmail.com](mailto:seroav1991@gmail.com)

Поступила в редакцию 16 апреля 2024 г.  
Исправлена 10 октября 2024 г. Принята к печати 2 ноября 2024 г.

**Цитировать:** Сеницкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Асанов М.А., Сеницкий М.Ю. Вариабельность генов натрийуретических пептидов у пациентов с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2024;28(4):59-67. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-59-67>

## Финансирование

Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: А.В. Сеницкая, М.В. Хуторная  
Сбор и анализ данных, проведение генотипирования: О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, М.В. Хуторная, М.А. Асанов  
Статистическая обработка данных: А.В. Сеницкая  
Написание статьи: А.В. Сеницкая  
Исправление статьи: М.Ю. Сеницкий  
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

## ORCID

А.В. Сеницкая, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>  
М.В. Хуторная, <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>  
О.Н. Хрячкова, <https://orcid.org/0000-0002-6620-5960>  
А.О. Поддубняк, <https://orcid.org/0000-0001-7388-356X>  
М.А. Асанов, <https://orcid.org/0000-0002-0747-2495>  
М.Ю. Сеницкий, <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

© Сеницкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Асанов М.А., Сеницкий М.Ю., 2024



**А.В. Сеницкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, М.А. Асанов, М.Ю. Сеницкий**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

## Аннотация

**Актуальность.** Одна из самых распространенных аритмий у пациентов с ревматической болезнью сердца — фибрилляция предсердий. Патологические механизмы ее развития на фоне ревматической болезни сердца не до конца изучены. Как и большинство патологий сердечно-сосудистого континуума, фибрилляция предсердий имеет мультифакториальную природу со значительным вкладом генетической составляющей.

**Цель.** Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов натрийуретических пептидов (*NPPA*, *NPPB*, *NPPC*) с риском фибрилляции предсердий у пациентов с ревматической болезнью сердца.

**Методы.** В исследование включили 251 пациента с диагнозом «ревматическая болезнь сердца». Участников разделили на 2 группы: пациенты с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий ( $n = 191$ ) и лица с ревматической болезнью сердца без фибрилляции предсердий ( $n = 60$ ). Генотипирование 7 аллельных вариантов генов, кодирующих натрийуретические пептиды, проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Для полиморфных вариантов rs198388 и rs198389 гена *NPPB* установили протективный эффект в отношении фибрилляции предсердий у пациентов с ревматической болезнью сердца по кодоминантной модели наследования. Аллельный вариант rs198358 гена *NPPA-AS1* увеличивает риск фибрилляции предсердий у больных ревматической болезнью сердца в 2 раза (отношение шансов 1,96, 95% доверительный интервал 1,02–3,75,  $p = 0,037$ ). Выявили 2 модели межгенных взаимодействий, обладающие наибольшими эффективностью и чувствительностью. Наиболее значимыми комбинациями генотипов, ассоциированных с повышенным риском фибрилляции предсердий у пациентов с ревматической болезнью сердца, были rs198388 C/T × rs198389 A/G × rs198358 T/C × rs5063 C/C × rs632793 A/G и rs198388 C/T × rs198358 T/C × rs5063 C/C.

**Заключение.** Выявили ассоциации полиморфных вариантов генов натрийуретических пептидов (*NPPB* rs198388, rs198389 и *NPPA-AS1* rs198358) с фибрилляцией предсердий у пациентов с ревматической болезнью сердца. Определили трехлокусную (*NPPB* rs198388, *NPPA-AS1* rs198358, *NPPA* rs5063) и пятилокусную (*NPPB* rs198388, *NPPB* rs198389, *NPPA-AS1* rs198358, *NPPA* rs5063, *NPPA* rs632793) модели взаимодействий генов, ассоциированные с изучаемым фенотипом.

**Ключевые слова:** натрийуретический пептид; полиморфные варианты гена; приобретенный порок сердца; ревматическая болезнь сердца; фибрилляция предсердий

# Gene variability of natriuretic peptides in patients with rheumatic heart disease and atrial fibrillation

**Corresponding author:** Anna V. Sinitskaya,  
[cepoav1991@gmail.com](mailto:cepoav1991@gmail.com)

Received 16 April 2024. Revised 10 October 2024.  
Accepted 2 November 2024.

**How to cite:** Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Hryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Asanov M.A., Sinitsky M.Yu. Gene variability of natriuretic peptides in patients with rheumatic heart disease and atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2024;28(4):59-67. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.21688/1681-3472-2024-4-59-67>

## Funding

This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Contribution of the authors

Conception and study design: A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya

Data collection and analysis: O.N. Hryachkova, A.O. Poddubnyak, M.V. Khutornaya, M.A. Asanov

Statistical analysis: A.V. Sinitskaya

Drafting the article: A.V. Sinitskaya

Critical revision of the article: M.Yu. Sinitsky

Final approval of the version to be published:

A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Hryachkova, A.O. Poddubnyak, M.A. Asanov, M.Yu. Sinitsky

## ORCID

A.V. Sinitskaya, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

M.V. Khutornaya, <https://orcid.org/0000-0002-9714-4080>

O.N. Hryachkova, <https://orcid.org/0000-0002-6620-5960>

A.O. Poddubnyak, <https://orcid.org/0000-0001-7388-356X>

M.A. Asanov, <https://orcid.org/0000-0002-0747-2495>

M.Yu. Sinitsky, <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

© 2024 Sinitskaya et al.

**Anna V. Sinitskaya, Maria V. Khutornaya, Oksana N. Hryachkova, Alena O. Poddubnyak, Maxim A. Asanov, Maxim Yu. Sinitsky**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## Abstract

**Introduction:** Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias in rheumatic heart disease (RHD) patients. The pathophysiological mechanisms of AF development against the background of RHD are still understudied. Similarly to most cardiovascular pathologies, AF is a multifactorial disease with a significant genetic predeterminacy.

**Objective:** The study was aimed at searching for associations of polymorphic gene variants of the natriuretic peptides (*NPPA*, *NPPB* and *NPPC*) with the AF risk in RHD patients.

**Methods:** The study included 251 patients diagnosed with RHD, who were divided into 2 groups: patients with RHD and AF ( $n = 191$ ) and patients with RHD without AF ( $n = 60$ ). Genotyping of 7 allelic variants of genes encoding natriuretic peptides was performed using real-time polymerase chain reaction.

**Results:** Polymorphic variants rs198388 and rs198389 of the *NPPB* gene were found to have a protective effect against the AF in RHD patients on the model of a codominant inheritance. The rs198358 allelic variant of the *NPPA-AS1* gene was associated with the two-fold increased AF risk in RHD patients (OR 1.96, 95% CI 1.02-3.75,  $p = 0.037$ ). Two models of gene-gene interactions characterized by the high efficacy and sensitivity have been identified in this study. The most significant combinations of genotypes associated with an increased AF risk in RHD patients were rs198388 C/T  $\times$  rs198389 A/G  $\times$  rs198358 T/C  $\times$  rs5063 C/C  $\times$  rs632793 A/G and rs198388 C/T  $\times$  rs198358 T/C  $\times$  rs5063 C/C.

**Conclusion:** Polymorphic gene variants of the natriuretic peptides (*NPPB* rs198388, rs198389 and *NPPA-AS1* rs198358), associated with AF risk, were identified in RHD patients. Three-locus (*NPPB* rs198388, *NPPA-AS1* rs198358 and *NPPA* rs5063) and five-locus (*NPPB* rs198388, *NPPB* rs198389, *NPPA-AS1* rs198358, *NPPA* rs5063 and *NPPA* rs632793) models of gene-gene interactions were associated with the studied phenotype.

**Keywords:** Atrial Fibrillation; Gene Polymorphism; Genotype; Heart Valve Diseases; Natriuretic Peptides; Rheumatic Heart Disease



## Введение

Приобретенные пороки сердца поражают структуру клапанного аппарата сердца и приводят к нарушению его физиологических функций [1]. Несмотря на то, что в последние пять лет основным приобретенным пороком является дегенеративное повреждение клапанов с кальцинозом, а ревматическая болезнь сердца (РБС) отходит на второй план благодаря новым методам диагностики и микробиологического тестирования, частота встречаемости данной патологии остается высокой, при этом поражение митрального клапана в виде утолщения его створок и кальцификации наблюдается у 90 % пациентов [1]. Дисфункция митрального клапана при РБС у генетически предрасположенных индивидуумов может быть следствием длительного воспалительного процесса, связанного с эпизодами ревматической лихорадки [2]. Хроническое воспаление у пациентов с РБС рассматривается как один из пусковых факторов возникновения фибрилляции предсердий (ФП), которая может служить предиктором тромбоэмболических осложнений в данной когорте больных [3] и является наиболее распространенной формой аритмий, на которую приходится 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [4]. Для пациентов с поражением митрального клапана вследствие РБС и сопутствующей ФП характерен более высокий риск тромбоэмболических осложнений [3].

Как и многие патологии сердечно-сосудистого континуума, ФП имеет многофакторную природу. На протяжении последнего десятилетия исследователи изучают различные биомаркеры для поиска новых терапевтических мишеней для ее лечения. Один из предикторов ФП — натрийуретический пептид В (NT-proBNP), который относится к семейству натрийуретических пептидов [5]. Последнее включает класс гормонов и их рецепторов, обеспечивающих физиологическую регуляцию сердечно-сосудистой системы. Ключевые представители семейства — предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и натрийуретический пептид С-типа (НУП С-типа) [6]. Натрийуретические пептиды вовлечены в процессы пролиферации клеток, ангиогенеза, апоптоза, фиброза и воспаления [7]. Отмечена их важная роль в регуляции уровня артериального давления, объема циркулирующей крови и общего периферического сопротивления сосудов посредством диуретического и вазодилатирующего эффекта. Для циркулирующих натрийуретических пептидов выявлены ассоциации с хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца и другие [7; 8].

Концентрация натрийуретических пептидов в сыворотке крови генетически детерминирована [9; 10]. Лучше всего изучены полиморфные варианты *NPPA* (rs5064, rs5065), *NPPB* (rs198388 и rs198389), *NPPC* (rs2070106, rs11079028, rs4796751). Для трех аллельных вариантов (rs5068, rs198358, rs632793) показана ассоциация с концентрациями натрийуретических пептидов в сыворотке крови пациентов, для вариантов rs5068 и rs198358 — с низким систолическим и диастолическим артериальным давлением [11]. Для полиморфизма rs5065 отмечен вклад в развитие острых сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт и инфаркт миокарда [6]. Для гена *NPPB* и его полиморфных вариантов rs198388 и rs198389 продемонстрирована связь с более высокими уровнями МНУП. У пациентов с генотипом GG варианта rs198389 наблюдалось сниженное систолическое и диастолическое артериальное давление. Кроме того, для носителей данного генотипа отмечено снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Цель исследования — поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов натрийуретических пептидов с риском развития ФП у пациентов с ревматической болезнью сердца.

## Методы

В обсервационное аналитическое когортное исследование включили 251 пациента (190 женщин и 61 мужчину) с диагнозом «ревматическая болезнь сердца», госпитализированных в НИИ КПССЗ (Кеморова) в период с 2016 по 2019 г. Участников разделили на 2 группы: пациенты с РБС и ФП (группа исследования) и лица с РБС без ФП (группа сравнения). Группы сопоставимы по полу и возрасту. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (англ. Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 1 от 26.01.2016 г.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие. Диагноз устанавливали на основании комплексного клинического и инструментального обследования, данных эхокардиографии. Всем пациентам с РБС провели кардиохирургическое вмешательство по замене митрального клапана в условиях искусственного кровообращения. Критерии исключения: инструментально подтвержденные стеноз или недостаточность митрального клапана с признаками инфекционного эндокардита; отсутствие ревматического анамнеза; тяжелая сопутствующая патология; отказ от участия в исследовании.

Табл. 1. Характеристика полиморфных вариантов генов, включенных в исследование

Ген	Полиморфизм	Хромосомная позиция в сборке GRCh38p12	Аллели	Частота минорного аллеля в «1 000 Genomes»	Белок
NPPA	rs5063	chr1:11847591	C>T	0,073482	Предсердный натрийуретический пептид
	rs632793	chr1:11850620	A>G	0,425719	
NPPA-AS1	rs198358	chr1:11844019	T>C	0,297524	Предсердный натрийуретический пептид
NPPB	rs198388	chr1:11859214	C>G, T	0,436701	Мозговой натрийуретический пептид
	rs198389	chr1:11859214	A>G	0,356829	
NPPC	rs13305994	chr2:231925558	G>T	0,005618	Натрийуретический пептид С-типа
	rs79480591	chr2:231925531	T>G	н/д	

Примечание. н/д — нет данных.

Материалом для исследования послужила геномная дезоксирибонуклеиновая кислота, выделенная из цельной венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. Для исследования отобрали 7 аллельных вариантов генов, кодирующих натрийуретические пептиды (табл. 1). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием флуоресцентно-меченных зондов TaqMan и мастер-микса BioMaster HS-qPCR Lo-ROX (2x) (кат. номер MHR021-2040, ООО «Биолабмикс», Новосибирск, Россия) на приборе Viia7 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific Inc., Уолтем, США).

### Статистический анализ

Анализ полученных данных осуществляли в программах SNPStats (<https://www.snpstats.net/>) и GraphPad Prism (GraphPad Software, Бостон, США). С использованием онлайн-калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html>) рассчитывали мощность выборки, которая при требуемом уровне значимости  $\alpha = 0,05$  и необходимой мощности исследования 90 % составила 151 человек. Так как характер распределения данных не соответствовал нормальному, дальнейший статистический анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q1; Q3). Для сравнительного анализа независимых количественных признаков между двумя группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия в распределении аллельных вариантов в исследуемых группах определяли критерием  $\chi^2$ . Характер ассоциаций генотипов с риском развития ФП оценивали с использованием отношения шансов (ОШ) и доверительного интер-

вала к нему (95% ДИ) в трех моделях наследования (доминантная, рецессивная и кодоминантная). Рецессивная модель — это модель, в которой одной копии рецессивного аллеля В того или иного гена достаточно для модификации риска, и в этом случае гетерозиготные и гомозиготные генотипы по рецессивному аллелю имеют одинаковый риск. Таким образом, генотипы A/B+В/В сравниваются с генотипом A/A. Доминантная модель — это модель, в которой одной копии доминантного аллеля А того или иного гена достаточно для модификации риска, и в этом случае гетерозиготные и гомозиготные генотипы по доминантному аллелю имеют одинаковый риск. Таким образом, генотипы A/A+A/B сравниваются с генотипом В/В. В кодоминантной модели все генотипы сравниваются друг с другом. Полное описание изученных моделей и алгоритмов расчета представлено в руководстве к программе SNPStats (<https://www.snpstats.net/tutorial.htm>). В качестве исхода было принято наличие ФП, а в качестве объясняющих переменных — тот или иной генотип или их сочетание (в зависимости от типа анализируемой модели наследования). Выбор наиболее значимой модели наследования проводили на основании информационного критерия Акаике (AIC); наиболее значимая модель характеризуется наименьшим значением данного критерия (<https://www.snpstats.net/tutorial.htm>). Поправку на множественные сравнения проводили по средней доле ложных отклонений гипотез [13].

С использованием программы Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) версии 3.0.2 провели анализ межгенных взаимодействий [13; 14]. В данной программе при помощи многократного перекрестного пересчета первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, которая позволяет с высокой точностью

Табл. 2. Клиническое описание пациентов с ревматической болезнью сердца

Показатель		Пациенты с РБС и ФП, n = 191	Пациенты с РБС без ФП, n = 60	p
Пол	Мужской, n (%)	44 (23,04)	20 (33,33)	0,15
	Женский, n (%)	147 (76,96)	40 (66,67)	0,15
Возраст на момент операции, лет, Me (Q1; Q3)		58 (53; 65)	57 (48; 64)	0,4
Стеноз митрального клапана, n (%)		103 (53,92)	46 (76,67)	0,03
Недостаточность митрального клапана, n (%)		88 (46,07)	14 (21,67)	0,03
Легочная гипертензия, n (%)		164 (85,86)	40 (66,67)	0,002
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)		190 (99,47)	60 (100)	0,54
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%)	I	0	1 (1,66)	0,54
	II	18 (9,42)	9 (15)	0,32
	III	165 (86,38)	47 (78,33)	0,22
	IV	8 (4,19)	3 (5)	0,98
Гипертоническая болезнь, n (%)		110 (57,59)	33 (55)	0,83
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)		17 (8,90)	2 (3,33)	0,25
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)		18 (9,42)	1 (1,66)	0,089
Ожирение, n (%)		28 (14,65)	0	0,54
Фракция выброса левого желудочка, %, Me (Q1; Q3)		61 (53; 67)	62 (55; 68)	0,009

Примечание. РБС — ревматическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий.

и наименьшей ошибкой установить повышенный или пониженный риск развития заболевания для пациента. Вклад каждого полиморфного варианта гена определяется величиной снятой неопределенности — энтропией, которая выражается в %, где 100 % — генотип однозначно определяет, к какой группе (больных или здоровых) относится индивид, а 0 % — генотип не имеет значения в предрасположенности к заболеванию. При помощи перекрестной валидации (воспроизводимость тестируемых моделей, англ. cross-validation consistency) и путем расчета показателей чувствительности (англ. sensitivity), специфичности (англ. specificity), диагностической эффективности (англ. balance accuracy) устанавливаются диагностические и предиктивные возможности выбранных моделей [14]. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2. Для полиморфных вариантов rs5063 гена *NPPA*, rs198358 гена *NPPA-AS1*, rs198388 и rs198389 гена *NPPB* распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга (табл. 3). Для аллельных вариантов rs632793 гена *NPPA*, rs13305994 и rs79480591 гена *NPPC* наблюдалось отклонение от равновесия Хар-

ди – Вайнберга. Полиморфные варианты rs13305994 и rs79480591 гена *NPPC* являются мономорфными в изучаемой выборке пациентов, вследствие чего они были исключены из дальнейшего анализа.

В результате сравнительного анализа частоты встречаемости генотипов в группах пациентов с РБС и ФП и РБС без ФП установили ассоциации трех полиморфных вариантов изученных генов с риском развития ФП (табл. 4). Для полиморфных вариантов rs198388 ( $p = 0,0063$  ( $q = 0,025$ )) и rs198389 ( $p = 0,024$  ( $q = 0,048$ )) гена *NPPB* продемонстрирован протективный эффект в отношении развития ФП у больных РБС по кодоминантной модели наследования. Аллельный вариант rs198358 гена *NPPA-AS1* увеличивает риск развития ФП у пациентов с РБС в два раза (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,02–3,75,  $p = 0,037$  ( $q = 0,0493$ )). Для других полиморфных вариантов подобных ассоциаций не выявили.

При изучении межгенных взаимодействий с использованием программного обеспечения MDR выявили 6 комбинаций генотипов, только 2 из которых являлись валидированными в соответствии с общепринятыми критериями [15; 16]. Наиболее значимыми комбинациями генотипов, ассоциированными с повышенным риском развития ФП у пациентов с РБС, были rs198388 C/T × rs198389 A/G × rs198358 T/C × rs5063 C/C × rs632793 A/G и rs198388 C/T × rs198358 T/C × rs5063 C/C (табл. 5).

**Табл. 3.** Частота встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов

Ген (полиморфизм)	Аллель / генотип	Пациенты с РБС без ФП, n = 60	Пациенты с РБС и ФП, n = 191	p <sub>hwe</sub> для общей выборки
		Встречаемость, Абс. (%)		
NPPA (rs632793)	A	68 (61)	220 (60)	0,006
	G	44 (39)	144 (40)	
	A/A	20 (35,7)	78 (42,9)	
	A/G	28 (50)	64 (35,2)	
	G/G	8 (14,3)	40 (22)	
NPPA (rs5063)	C	110 (100)	339 (93)	0,06
	T	0	25 (7)	
	C/C	55 (100)	157 (86,3)	
	C/T	0	25 (13,7)	
	T/T	0	0	
NPPA-AS1 (rs198358)	C	93 (83)	275 (76)	0,92
	T	19 (17)	89 (24)	
	C/C	40 (71,4)	102 (56)	
	T/C	13 (23,2)	71 (39)	
	T/T	3 (5,4)	9 (5)	
NPPB (rs198388)	C	63 (56)	210 (58)	0,13
	T	49 (44)	154 (42)	
	C/C	14 (25)	70 (38,5)	
	C/T	35 (62,5)	70 (38,5)	
	T/T	7 (12,5)	42 (23,1)	
NPPB (rs198389)	A	66 (59)	217 (60)	0,34
	G	46 (41)	145 (40)	
	A/A	16 (28,6)	72 (39,8)	
	A/G	34 (60,7)	73 (40,3)	
	G/G	6 (10,7)	36 (19,9)	

Примечание. РБС — ревматическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; p<sub>hwe</sub> — критерий  $\chi^2$  для отклонения от равновесия Харди – Вайнберга в общей выборке.

**Табл. 4.** Ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов натрийуретических пептидов

Ген (полиморфизм)	Доминантная модель			Рецессивная модель			Кодоминантная модель		
	ОШ (95% ДИ)	AIC	p	ОШ (95% ДИ)	AIC	p	ОШ (95% ДИ)	AIC	p
NPPA (rs632793)	0,74 (0,40–1,38)	262,8	0,34	1,69 (0,74–3,86)	262	0,2	0,59 (0,30–1,14)	261,5	0,12
NPPA-AS1 (rs198358)	<b>1,96 (1,02–3,75)</b>	<b>259,4</b>	<b>0,037</b>	0,92 (0,24–3,52)	263,7	0,9	2,14 (1,07–4,29)	260,7	0,083
NPPB (rs198388)	0,53 (0,27–1,05)	260,2	0,06	2,10 (0,89–4,98)	260,5	0,074	<b>0,40 (0,20–0,81)</b>	<b>255,6</b>	<b>0,0063</b>
NPPB (rs198389)	0,61 (0,32–1,16)	260,8	0,12	2,07 (0,82–5,20)	260,5	0,1	<b>0,48 (0,24–0,94)</b>	<b>257,7</b>	<b>0,024</b>

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; AIC — информационный критерий Акаике. Жирным шрифтом обозначены достоверные ассоциации.

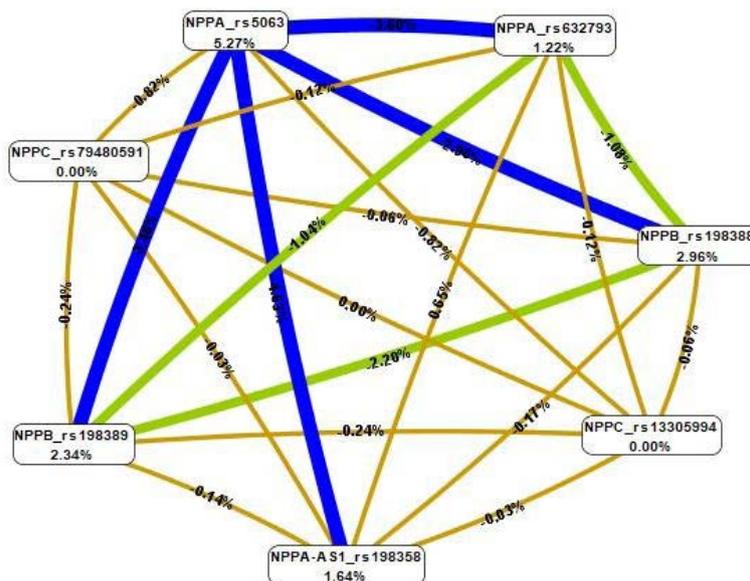
**Табл. 5.** Модель межлокусного взаимодействия полиморфных вариантов генов натрийуретических пептидов в исследуемых группах

Модель	Tr. Bal. Acc.	Test. Bal. Acc.	Se.	Sp.	Cons.	Pre.
NPPB rs198388, NPPB rs198389, NPPA-AS1 rs198358, NPPA rs5063, NPPA rs632793	0,69	0,58	0,67	0,71	10/10	0,88
NPPB rs198388, NPPA-AS1 rs198358, NPPA rs5063	0,67	0,60	0,63	0,70	9/10	0,87

Примечание. Tr. Bal. Acc. (англ. Training Balanced Accuracy) — тренировочная сбалансированная точность; Test. Bal. Acc. (англ. Testing Balanced Accuracy) — тестируемая сбалансированная точность; Se. (англ. Sensitivity) — чувствительность; Sp. (англ. Specificity) — специфичность; Cons. — повторяемость результата; Pre. (англ. Precision) — точность модели.

**Рис. 1.** Граф межгенных взаимодействий генов, кодирующих натрийуретические пептиды, при развитии фибрилляции предсердий у пациентов с ревматической болезнью сердца

*Примечание.* Характер взаимодействия между изученными полиморфными вариантами при формировании фенотипа характеризуется цветом линии: синий и зеленый — выраженный и умеренный антагонизм соответственно, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.



На рис. 1 представлен граф наиболее значимого межгенного взаимодействия. Наибольший вклад в развитие ФП у пациентов с РБС вносит полиморфный вариант rs5063 гена *NPPA* — 5,27 % вклада в риск развития ФП, а также варианты rs198388 и rs198389 гена *NPPB*, вклад в риск развития ФП для которых составил 2,96 и 2,34 % соответственно. Выраженные антагонистические взаимодействия представлены для аллельных вариантов rs5063 гена *NPPA* и rs198388 гена *NPPB* (–2,96 %); rs5063 гена *NPPA* и rs198389 гена *NPPB* (–3,46 %); rs5063 гена *NPPA* и rs632793 гена *NPPA* (3,60 %); rs5063 гена *NPPA* и rs198358 гена *NPPA-AS1* (–4,63 %).

## Обсуждение

РБС — приобретенный порок сердца, являющийся следствием острой ревматической лихорадки, которая возникает на фоне инфекции, вызванной стрептококком, и поражает преимущественно митральный клапан сердца [17]. Поражение и фиброзирование створок клапанов сердца приводят к аномальной гемодинамической нагрузке, следствием которой может быть сердечная недостаточность, легочная гипертензия, тромбоэмболия, а также мерцательная аритмия. ФП — самый распространенный вид аритмии в когорте пациентов с пороком митрального клапана, развившимся на фоне РБС. Встречаемость заболевания у лиц с РБС гораздо выше по сравнению с ФП, которая возникает на фоне неклапанной патологии [18]. Патологические механизмы развития ФП, связанной с РБС, недостаточно изучены. Наиболее важные

предикторы этого состояния в данной группе пациентов — возраст и диаметр левого предсердия [19].

Как и большинство патологий, ФП имеет мультифакториальную природу со значительным вкладом генетической составляющей. В полногеномных исследованиях, проведенных в последние два десятилетия, установлено порядка 140 полиморфных локусов, ассоциированных с ФП и в большинстве случаев связанных с мутациями генов, кодирующих белки ионных каналов (*KCNQ1*, *SCN5A* и *ABCC9*), сигнальные молекулы и факторы транскрипции [20; 21].

Наше исследование направлено на поиск генетических предикторов ФП у пациентов с РБС. Мы установили, что значимый вклад в развитие этой патологии вносят аллельные варианты генов, кодирующих натрийуретические пептиды (rs198388 и rs198389 гена *NPPB*, rs198358 гена *NPPA-AS1*). Натрийуретические пептиды, в частности ПНУП и МНУП, являются важными диагностическими и прогностическими маркерами сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Для данных пептидов показан кардиопротекторный эффект у пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда [23].

Продемонстрирована взаимосвязь полиморфных вариантов гена *NPPA* с риском развития ФП [24–26]. Ген *NPPA* кодирует ПНУП, секретируемый в ответ на растяжение стенки предсердий и участвующий в регуляции артериального давления, проницаемости эндотелия и так далее [26]. Повышение уровня ПНУП в сыворотке крови может служить фактором риска развития ФП за счет уменьшения эффективного рефрактерного периода в кардиомиоцитах

предсердий [27]. Кроме того, сдвиг рамки считывания в гене *NPPA* может приводить к увеличению концентрации сывороточного предсердного натрийуретического пептида [28].

МНУП — полипептид, состоящий из 32 аминокислот, секретируемый и синтезируемый в основном миоцитами левого желудочка, который снижает объем крови и сердечный выброс и кодируется геном *NPPB*, который располагается на 1-й хромосоме. Увеличение сывороточных концентраций МНУП является диагностическим маркером сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. Кроме того, показано снижение уровня растворимого МНУП в плазме крови после катетерной абляции у пациентов с ФП [29]. Концентрация МНУП в сыворотке крови генетически детерминирована и связана с аллельными вариантами гена *NPPB* [9; 12]. Как для ПНУП, для МНУП показана ассоциация с риском развития ФП. В исследованиях продемонстрировано, что значительное изменение экспрессии гена *NPPB* связано с митральной регургитацией и сопутствующей ФП, а также с растяжением предсердий [30]. В нашем исследовании установлена протективная роль полиморфных вариантов rs198388 и rs198389 гена *NPPB* в отношении ФП у пациентов с РБС, что, вероятно, связано с более низкой активностью МНУП у носителей выявленных вариантов. Отметим, что для данных аллельных вариантов гена *NPPB* сообщаются противоречивые данные о влиянии на сердечно-сосудистую патологию. Установлены их ассоциации с более низким уровнем артериального давления, отмечен протективный эффект в отношении сахарного диабета 2-го типа [31]. В других исследованиях, напротив, не обнаружено взаимосвязей с риском инфаркта миокарда и инсульта [32].

### Ограничения

Все обнаруженные ассоциации требуют дальнейшего изучения на расширенной выборке пациентов. Также необходимо определение сывороточного уровня натрийуретических пептидов в изучаемых группах.

### Заключение

Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов натрийуретических пептидов (*NPPB* rs198388, rs198389, *NPPA-AS1* rs198358) с ФП у пациентов с РБС. Обнаружены трехлокусная (*NPPB* rs198388, *NPPA-AS1* rs198358, *NPPA* rs5063) и пятилокусная (*NPPB* rs198388, *NPPB* rs198389, *NPPA-AS1* rs198358, *NPPA* rs5063, *NPPA* rs632793) модели взаимодействий генов, ассоциированные с изучаемым фенотипом.

### Список литературы / References

1. Дрень Е.В., Ляпина И.Н., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Фенотип современного пациента с приобретенными пороками клапанов сердца: обзор литературы. *CardioSomatika*. 2023;14(4):269-282. <https://doi.org/10.17816/CS601825>  
Dren E.V., Lyapina I.N., Pecherina T.B., Barbarash O.L. Phenotype of a modern patient with valvular heart diseases: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(4):269-282. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CS601825>
2. Passos L.S.A., Nunes M.C.P., Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:612716. PMID: 33537348; PMCID: PMC7848031. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.612716>
3. Noubiap J.J., Nyaga U.F., Ndoadoumgue A.L., Nkeck J.R., Ngouo A., Bigna J.J. Meta-analysis of the incidence, prevalence, and correlates of atrial fibrillation in rheumatic heart disease. *Glob Heart*. 2020;15(1):38. PMID: 32923332; PMCID: PMC7427678. <https://doi.org/10.5334/gh.807>
4. Khurshid S., Healey J.S., McIntyre W.F., Lubitz S.A. Population-based screening for atrial fibrillation. *Circ Res*. 2020;127(1):143-154. PMID: 32716713; PMCID: PMC7388078. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.316341>
5. Jonmundsson T., Steindorsdottir A.E., Austin T.R., Frick E.A., Axelsson G.T., Launer L., Psaty B.M., Loureiro J., Orth A.P., Aspelund T., Emilsson V., Floyd J.S., Jennings L., Gudnason V., Gudmundsdottir V. A proteomic analysis of atrial fibrillation in a prospective longitudinal cohort (AGES-Reykjavik study). *Europace*. 2023;25(11):euaad320. PMID: 37967346; PMCID: PMC10685397. <https://doi.org/10.1093/europace/euaad320>
6. Rubattu S., Volpe M. Natriuretic peptides in the cardiovascular system: multifaceted roles in physiology, pathology and therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3991. PMID: 31426320; PMCID: PMC6721730. <https://doi.org/10.3390/ijms20163991>
7. Guler A., Turkmen I., Atmaca S., Karakurt H., Kahraman S., Aydin S., Sevinc S., Tukenmez Karakurt S., Turkvatan Cansever A., Erturk M., Babur Guler G. Influence of cardiac biomarkers on predicting significant coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Heart Vessels*. 2023;38(11):1329-1336. PMID: 37414867. <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02287-0>
8. Fuery M.A., Leifer E.S., Samsky M.D., Sen S., O'Connor C.M., Fiuzat M., Ezekowitz J., Piña I., Whellan D., Mark D., Felker G.M., Desai N.R., Januzzi J.L., Ahmad T. Prognostic impact of repeated NT-proBNP measurements in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):479-487. PMID: 38127049. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.11.007>
9. Hahn M., Stamer U.M., Luedi M.M., Book M., Rieder H.U., Stuber F. ASA Status, *NPPA/NPPB* haplotype and coronary artery disease have an impact on BNP/NT-proBNP plasma levels. *Cells*. 2022;11(5):766. PMID: 35269388; PMCID: PMC8909668. <https://doi.org/10.3390/cells11050766>
10. Rubattu S., Stanzione R., Cotugno M., Bianchi F., Marchitti S., Forte M. Epigenetic control of natriuretic peptides: implications for health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(24):5121-5130. PMID: 32556416; PMCID: PMC11105024. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03573-0>
11. Ellis K.L., Newton-Cheh C., Wang T.J., Frampton C.M., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Skelton L., Davis N., Yandle T.G., Troughton R.W., Richards A.M., Cameron V.A. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(4):695-701. PMID: 21276798. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.01.010>
12. Seidelmann S.B., Vardeny O., Claggett B., Yu B., Shah A.M., Ballantyne C.M., Selvin E., MacRae C.A., Boerwinkle E., Solomon S.D. An *NPPB* promoter polymorphism associated

- with elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and lower blood pressure, hypertension, and mortality. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005257. PMID: 28341776; PMCID: PMC5533018. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005257>
13. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(2):77-82. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82>  
Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V. How to analyze and present genetic epidemiology data in candidate studies. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(2):77-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82>
  14. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л. Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *IL4 (C-589T)*, *IL10 (G-1082A; C-592A)*, *IL13 (ARG130GLN)* у взрослых больных atopической бронхиальной астмой. *Южно-Уральский медицинский журнал.* 2020;1:19-31.  
Zhorina Y.V., Abramovskikh O.S., Ignatova G.L. Analysis of gene-gene interaction between polymorphisms of genes *IL4 (C-589T)*, *IL10 (G-1082A; C-592A)*, *IL13 (ARG130GLN)* in adult patients with atopic bronchial asthma. *South Ural Medical Journal.* 2020;1:19-31. (In Russ.)
  15. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N., Bailey L.R., Dupont W.D., Parl F.F., Moore J.H. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):138-147. PMID: 11404819; PMCID: PMC1226028. <https://doi.org/10.1086/321276>
  16. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и ген-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4-21. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>  
Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):4-21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>
  17. Butt H.I., Shahbaz A., Nawaz H., Butt K. Comparative clinical characteristics of rheumatic heart disease patients undergoing surgical valve replacement. *Cureus.* 2019;11(6):e4889. PMID: 31423369; PMCID: PMC6689495. <https://doi.org/10.7759/cureus.4889>
  18. Bansal A., Sarkar P.G., Chaturvedi V. Atrial fibrillation in rheumatic heart disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2020;22(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11936-020-00845-7>
  19. Pourafkari L., Ghaffari S., Bancroft G.R., Tajil A., Nader N.D. Factors associated with atrial fibrillation in rheumatic mitral stenosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23(1):17-23. PMID: 24696100. <https://doi.org/10.1177/0218492314530134>
  20. Huang Y., Wang L.-L., Liu Z.-B., Chen C., Ren X., Luo A.-T., Ma J.-H., Antzelevitch C., Barajas-Martínez H., Hu D. Underlying mechanism of atrial fibrillation-associated Nppa-I137T mutation and cardiac effect of potential drug therapy. *Heart Rhythm.* 2024;21(2):184-196. PMID: 37924963. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.10.025>
  21. Kany S., Reissmann B., Metzner A., Kirchhof P., Darbar D., Schnabel R.B. Genetics of atrial fibrillation — practical applications for clinical management: if not now, when and how? *Cardiovasc Res.* 2021;117(7):1718-1731. PMID: 33982075; PMCID: PMC8208749. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab153>
  22. Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R., Ogawa T., de Bold M.K., de Bold A.J. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717. PMID: 32444692. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
  23. Kerkelä R., Ulvila J., Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002423. PMID: 26508744; PMCID: PMC4845118. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423>
  24. Ren X., Xu C., Zhan C., Yang Y., Shi L., Wang F., Wang C., Xia Y., Yang B., Wu G., Wang P., Li X., Wang D., Xiong X., Liu J., Liu Y., Liu M., Liu J., Tu X., Wang Q.K. Identification of NPPA variants associated with atrial fibrillation in a Chinese GenEd population. *Clin Chim Acta.* 2010;411(7-8):481-485. PMID: 20064500. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.019>
  25. Olesen M.S., Andreassen L., Jabbari J., Refsgaard L., Haunsø S., Olesen S.P., Nielsen J.B., Schmitt N., Svendsen J.H. Very early-onset lone atrial fibrillation patients have a high prevalence of rare variants in genes previously associated with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):246-251. PMID: 24144883. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.034>
  26. Silva Cunha P., Antunes D.O., Laranjo S., Coutinho A., Abecasis J., Oliveira M.M. Case report: Mutation in NPPA gene as a cause of fibrotic atrial myopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1149717. PMID: 37363091; PMCID: PMC10285104. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1149717>
  27. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(45):4140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>  
Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(45):4140. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
  28. Sarzani R., Allevi M., Di Pentima C., Schiavi P., Spannella F., Giulietti F. Role of cardiac natriuretic peptides in heart structure and function. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14415. PMID: 36430893; PMCID: PMC9697447. <https://doi.org/10.3390/ijms232214415>
  29. Yanagisawa S., Inden Y., Kato H., Fujii A., Mizutani Y., Ito T., Kamikubo Y., Kanzaki Y., Hirai M., Murohara T. Decrease in B-type natriuretic peptide levels and successful catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(3):225-234. PMID: 26596862. <https://doi.org/10.1111/pace.12788>
  30. Çubukçuoğlu Deniz G., Durdu S., Doğan Y., Erdemli E., Özdağ H., Akar A.R. Molecular signatures of human chronic atrial fibrillation in primary mitral regurgitation. *Cardiovasc Ther.* 2021;2021:5516185. PMID: 34737791; PMCID: PMC8538404. <https://doi.org/10.1155/2021/5516185>
  31. Fu S., Ping P., Wang F., Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018;12:1-21. PMID: 29344085; PMCID: PMC5766980. <https://doi.org/10.1186/s13036-017-0093-0>
  32. Johansson Å., Eriksson N., Lindholm D., Varenhorst C., James S., Syvänen A.-C., Axelsson T., Siegbahn A., Barratt B.J., Becker R.C., Himmelmann A., Katus H.A., Steg P.G., Storey R.F., Wallentin L., PLATO Investigators. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Hum Mol Genet.* 2016;25(7):1447-1456. PMID: 26908625. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw012>