

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12

## Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования)

М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.В. Сеницкая, А.О. Поддубняк,  
А.В. Понасенко, В.В. Кашталап

НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить связь между однонуклеотидными полиморфными вариантами (ОНПВ) генов натрийуретических пептидов, системы антиоксидантной защиты и эндотелиальной функции с развитием инфаркта миокарда (ИМ).

**Материал и методы:** в исследование включено 146 пациентов с ИМ и сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Среди них было 108 мужчин и 38 женщин, средний возраст которых составил 57 (51; 64) лет. В контрольную группу вошли жители г. Кемерово без острого ИМ (n=300, 190 женщин и 110 мужчин), средний возраст которых составил 53 (21; 80) года. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из периферической крови по стандартному протоколу методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Отобрано для исследования 24 полиморфных варианта 14 генов (натрийуретических пептидов, системы антиоксидантной защиты и эндотелиальной функции).

**Результаты исследования:** в выборке исследуемых пациентов с ИМ без разделения по полу и возрасту выявлены значимые ассоциации с аллельными вариантами генов *CBR1* и *CBR3* (гены карбонилредуктазы 1 и 3 системы антиоксидантной защиты). При разделении пациентов по гендерному признаку выявлены следующие ассоциации: у мужчин протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ обладают генотипы ОНПВ rs9024 *CBR1*, а также rs1056892 *CBR3* по доминантной модели наследования. Для аллельных вариантов гена *NPR2* (ген рецептора предсердного натрийуретического пептида 2-го типа) продемонстрирован рискованный эффект относительно развития ИМ. У женщин связь изученных генетических факторов с развитием ИМ может быть ассоциирована (по доминантной модели наследования) с ОНПВ rs13288085 и rs7034957 гена *NPR2* и rs9024 гена *CBR1*, а также rs1056892 гена *CBR3*, которые характеризуются протективным эффектом.

**Заключение:** некоторые полиморфные варианты генов натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты обладают рисковым и протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ. Полученные предварительные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований выявленных однонуклеотидных полиморфных вариантов в отношении тяжести течения ИМ и риска повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, ген, натрийуретические пептиды, антиоксидантная защита, полиморфные варианты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В. и др. Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):5–12. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12.

## Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study)

M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova, A.V. Siniitskaya, A.O. Poddubnyak,  
A.V. Ponasenko, V.V. Kashfalap

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

### ABSTRACT

**Aim:** to reveal a relationship of single-nucleotide polymorphic variants of the genes of the natriuretic peptides, antioxidant defense systems and the endothelial function with the development of myocardial infarction.

**Patients and Methods:** the study included 146 patients with myocardial infarction (MI) and maintained or moderately decreased left ventricular ejection fraction: 108 males and 38 females with a mean age of 57 (51; 64) years. The control group was composed of Kemerovo city residents without acute MI (n=300, 190 females and 110 males). To make the evaluation, genomic DNA was isolated from the peripheral blood by phenol-chloroform extraction according to the standard protocol. Real-time PCR method was used for genotyping. To conduct the study, 24 polymorphic variants of 14 genes (those of the natriuretic peptides, antioxidant defense systems and the endothelial function) were selected.

**Results:** significant associations with the allelic variants of *CBR1* and *CBR3* genes (carbonyl reductase 1 and 3 genes) of the antioxidant defense system were found in the sample of studied patients with MI (not divided by gender or age). When the patients were divided by

gender, the following associations were found: in males the single-nucleotide polymorphic variant (SNPV) genotypes *CBR1* rs9024 and *CBR3* rs1056892 had the protective effect against susceptibility to myocardial infarction (dominant inheritance pattern). It was demonstrated that allelic variants in the *NPR2* gene (the gene of atrial natriuretic peptide receptor 2) comprised a risk factor for MI development. In females, a relationship between the assessed genetic factors and the MI development (dominant inheritance pattern) could be associated with SNPV genotypes *NPR2* rs13288085 and rs7034957, *CBR1* rs9024, and *CBR3* rs1056892 which are characterized by the protective effect.

**Conclusion:** some polymorphic variants of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems are associated with the risk and the protective effect against MI susceptibility. The preliminary findings indicate that it is necessary to continue investigations of the identified single-nucleotide polymorphic variants and to assess their impact on the MI severity and the risk of recurrent cardiovascular events in the long-term perspective.

**KEYWORDS:** myocardial infarction, gene, natriuretic peptides, antioxidant defense, polymorphic variants.

**FOR CITATION:** *Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V. et al. Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study). Russian Medical Inquiry. 2023;7(1):5–12 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12.*

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на обнадеживающие результаты внедрения программ первичной и вторичной профилактики, а также лечения атеротромбоза, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности и инвалидности во всем мире [1]. Вклад ССЗ в показатели смертности будет продолжать расти главным образом из-за влияния пандемии новой коронавирусной инфекции, а также из-за более низких показателей охвата населения профилактическими программами в странах с низким и средним доходом [2]. Острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ), остаются значимой причиной заболеваемости и смертности от ССЗ в развитых странах [3].

Доказано, что заболевания сердечно-сосудистого континуума имеют мультифакторную природу со значительной генетической составляющей, включая наследственный риск развития ИМ. ССЗ характеризуются сложной генетической структурой с разнообразными комбинациями однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНПВ) [4].

В ранее проведенных отечественными и зарубежными авторами исследованиях была показана связь различных ОНПВ с риском развития и неблагоприятного течения ИМ [5–7]. В первую очередь речь идет о наследственных нарушениях липидного обмена, регуляции сосудистого тонуса, гиперагрегационном и гиперкоагуляционном статусах [8].

Перспективной представляется задача по изучению связи ОНПВ генов воспалительного ответа, миокардиальной и эндотелиальной дисфункции с развившимся ИМ в сибирской популяции. Ранее исследование с оценкой связи генов системного воспалительного ответа было проведено у пациентов в Японии [9]. Исследований с оценкой связи ОНПВ генов системы натрийуретических пептидов в доступной литературе не найдено.

**Цель исследования:** выявить связь между ОНПВ генов натрийуретических пептидов, системы антиоксидантной защиты и эндотелиальной функции с развитием ИМ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 146 пациентов (средний возраст 57 (51; 64) лет) с ИМ с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 50 (46; 56,25) %, госпитализированных в Кузбасский клинический кардиологический диспансер в 2014–2015 гг. в рамках регистрового исследования. Протокол регистра и генетического исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол

№ 63 заседания объединенного локального этического комитета МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и НИИ КПССЗ от 5 марта 2013 г.). Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное добровольное согласие, его форма также была одобрена локальным этическим комитетом.

Характеристика пациентов с ИМ представлена в таблице 1.

Контрольная группа для проведения сравнительного генетического исследования была представлена популяционной выборкой жителей г. Кемерово без острого ИМ ( $n=300$ , 190 женщин и 110 мужчин), средний возраст которых составил 53 (21; 80) года. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из периферической крови по стандартному протоколу. Генотипирование выбранных ОНПВ проводили методом ПЦР в режиме реального времени по технологии TaqMan. Всего отобрано 24 ОНПВ 14 генов. Характеристика по-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с ИМ  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients with MI

Клиническая характеристика Clinical characteristic	Количество пациентов Number of patients, n (%)
Мужчины / Males	108 (74)
Женщины / Females	38 (26)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	117 (80,1)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе / Medical history of chronic cardiac insufficiency	20 (13,6)
Стенокардия в анамнезе Medical history of angina	46 (31,5)
Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus, type 2	31 (21,2)
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis	5 (3,4)
Хроническая болезнь почек Chronic renal disease	107 (73,2)
Ранее проведенное чрескожное коронарное вмешательство / Earlier percutaneous coronary intervention	7 (4,79)
Ранее проведенное коронарное шунтирование / Earlier coronary by-pass surgery	4 (2,7)

лиморфизмов представлена в таблице 2. Были выбраны ОНПВ тех генов, которые ранее уже были изучены в отношении возможной связи с риском развития ИМ в полногеномных исследованиях (GWAS) и в пилотных исследованиях отдельных ОНПВ. Изучаемые гены отражали наследственные характеристики функционирования систем натрийуретических пептидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальную функцию.

Статистический анализ данных проводили в программах GraphPad Prism 8 (GraphPad Software), SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Расчет нормальности распределения выборки осуществляли методом Краскала — Уоллиса. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25Q; 75Q). Для анализа различий частот встречаемости генотипов применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона либо точный критерий

**Таблица 2.** Характеристика полиморфных вариантов изученных генов  
**Table 2.** Characteristics of the polymorphic variants of the assessed genes

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism (SNV ID)	Хромосомная позиция в сборке GRCh38p12 Chromosomal position in GRCh38p12	Аллели Ref Allele>Alt Allele	Частота минорного аллеля в «1000 Genomes» (MAF) Minor allele frequency (MAF) in 1000 Genomes	Белок Protein
<b>Семейство натрийуретических пептидов / Family of natriuretic peptides</b>					
NPPA	rs5063	chr1:11847591	C>T	0,073482	<b>Натрийуретический пептид типа А</b> A-type natriuretic peptide
	rs632793	chr1:11850620	A>G	0,425719	
NPPA-AS1	rs198358	chr1:11844019	T>C	0,297524	<b>Нет посттрансляционной модификации</b> No Post-translational modifications
NPPB	rs198388	chr1:11859214	C>G,T	0,436701	<b>Натрийуретический пептид типа В</b> B-type natriuretic peptide
	rs198389	chr1:11859214	A>G	0,356829	
NPPC	rs13305994	chr2:231925558	G>T	0,005618	<b>Натрийуретический пептид типа С</b> C-type natriuretic peptide
	rs79480591	chr2:231925531	T>G	Нет данных / No data	
NPR1	rs9662664	chr1:153683876	T>G	0,464257	<b>Рецептор предсердного натрийуретического пептида 1</b> Atrial natriuretic peptide receptor 1
	rs28730726	chr1:153681281	G>C	0,464257	
NPR2	rs13288085	chr9:35797830	C>A,T	0,158147	<b>Рецептор предсердного натрийуретического пептида В</b> B-type natriuretic peptide receptor
	rs2236289	chr9:35793710	C>T	0,15655	
	rs7034957	chr9:35801859	C>A	0,3125	
NPR3	rs1847018	chr5:32714555	C>T	0,115615	<b>Рецептор натрийуретического пептида С</b> C-type natriuretic peptide receptor
	rs700923	chr5:32734762	A>C,G,T	0,293331	
	rs16890196	chr5:32739555	A>C,G	0,219249	
<b>Ферменты антиоксидантной системы / Antioxidant system enzymes</b>					
SOD2	rs4880	chr6:159692840	A>G	0,410743	<b>Супероксиддисмутаза 2 (митохондриальная)</b> Superoxide dismutase 2 (mitochondrial)
NCF4	rs1883112	chr22:36860804	G>A,C,T	0,413938	<b>Цитозольный фактор 4 нейтрофилов</b> Neutrophil cytosolic factor 4
CBR1	rs9024	chr21:36073015	G>A,C	0,125998	<b>Карбонилредуктаза (НАДФН) 1</b> Carbonyl reductase (NADPHN) 1
CBR3	rs1056892	chr21:36146408	G> A	0,427117	<b>Карбонилредуктаза (НАДФН) 3</b> Carbonyl reductase (NADPHN) 3
CAT	rs1001179	chr11:34438684	C>G,T	0,125599	<b>Каталаза / Catalase</b>
<b>Маркеры эндотелиальной дисфункции / Endothelial dysfunction markers</b>					
NOS3	rs2070744	chr7:150992991	C>G,T	0,234425	<b>Эндотелиальная синтаза оксида азота</b> Endothelial nitric oxide synthase
	rs1799983	chr7:150999023	T>A,G	0,176318	
EDN1	rs5370	chr6:12296022	G>T	0,247404	<b>Эндотелин 1 / Endothelin 1</b>
	rs3087459	chr6:12289406	A>C	0,230032	

Фишера. Ассоциацию ОНПВ генов с предрасположенностью к развитию ИМ оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) к нему. Частота и эффект рассматриваемых генотипов оценивались по 4 статистическим моделям наследственности (рецессивная, доминантная, овердоминантная, аддитивная). Различия считали статистически значимыми, если  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение связей ОНПВ обозначенных ранее генов показало, что распределение частот практически всех генотипов в группе с ИМ и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Полиморфный вариант rs4880 *SOD2* не прошел данный тест на распределение, поэтому был исключен из дальнейшего анализа. В выборке исследуемых пациентов с ИМ без разделения по полу

и возрасту выявлены значимые ассоциации с аллельными вариантами генов *CBR1* и *CBR3* (гены карбонилредуктазы 1 и 3 системы антиоксидантной защиты) (табл. 3).

При разделении пациентов по гендерному признаку выявлены следующие ассоциации: у мужчин протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ обладают генотипы ОНПВ rs9024 *CBR1*, а также rs1056892 *CBR3* по доминантной модели наследования. Для аллельных вариантов гена *NPR2* (ген рецептора предсердного натрийуретического пептида 2-го типа) продемонстрирован рискованный эффект относительно развития ИМ (табл. 4).

У женщин связь изученных генетических факторов с развитием ИМ может быть ассоциирована (по доминантной модели наследования) с ОНПВ rs13288085 и rs7034957 гена *NPR2* и rs9024 гена *CBR1*, а также rs1056892 гена *CBR3*, которые характеризуются протективным эффектом (табл. 5).

**Таблица 3.** Ассоциации ОНПВ генов с предрасположенностью к развитию ИМ

**Table 3.** Association of the SNPV genes with the MI susceptibility

ОНПВ / SNPV	Группа Group	ДТ/ГЗ/МТ / WT/ NT/MT	ОШ (95% ДИ) p / OR (95% CI) p			
			Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Овердоминантная Overdominant	Аддитивная Additive
<i>NPPA</i>						
rs5063 C>T	ИМ / MI (n=146)	132/14/0	0,61 (0,30-1,22) p=0,15	0,0 (0,00-NA) p=0,03	0,72 (0,36-1,46) p=0,36	0,57 (0,30-1,08) p=0,073
	Контроль / Control (n=300)	261/35/3				
rs632793 A>G	ИМ / MI (n=146)	105/148/6	0,74 (0,48-1,14) p=0,17	0,99 (0,55-1,80) p=0,98	0,75 (0,49-1,15) p=0,19	0,86 (0,63-1,17) p=0,33
	Контроль / Control (n=300)	64/59/23				
<i>NPPA-AS1</i>						
rs198358 T>C	ИМ / MI (n=146)	76/61/9	1,34 (0,87-2,06) p=0,18	0,79 (0,33-1,91) p=0,6	1,44 (0,93-2,24) p=0,1	1,16 (0,83-1,64) p=0,39
	Контроль / Control (n=300)	172/107/20				
<i>NPPB</i>						
rs198388 C>T	ИМ / MI (n=146)	48/67/31	0,94 (0,59-1,48) p=0,78	1,13 (0,66-1,95) p=0,66	0,88 (0,57-1,34) p=0,54	1,01 (0,74-1,37) p=0,95
	Контроль / Control (n=300)	85/150/50				
rs198389 A>G	ИМ / MI (n=146)	57/61/28	0,76 (0,49-1,19) p=0,24	1,0 (0,58-1,74) p=0,99	0,78 (0,51-1,20) p=0,25	0,89 (0,65-1,20) p=0,43
	Контроль / Control (n=300)	94/152/53				
<i>NPR1</i>						
rs9662664 T>G	ИМ / MI (n=146)	37/79/30	1,13 (0,70-1,85) p=0,61	0,94 (0,56-1,59) p=0,82	1,15 (0,75-1,76) p=0,53	1,02 (0,76-1,40) p=0,85
	Контроль / Control (n=300)	81/153/65				
<i>NPR2</i>						
rs13288085 C>T	ИМ / MI (n=146)	109/36/1	0,92 (0,57-1,50) p=0,75	0,76 (0,06-9,99) p=0,83	0,93 (0,57-1,52) p=0,78	0,92 (0,58-1,47) p=0,73
	Контроль / Control (n=300)	216/81/2				
rs2236289 C>T	ИМ / MI (n=146)	107/38/1	0,99 (0,61-1,60) p=0,96	0,76 (0,06-9,99) p=0,83	1,0 (0,62-1,62) p=1	0,98 (0,62-1,55) p=0,94
	Контроль / Control (n=300)	216/81/2				
rs7034957 C>A	ИМ / MI (n=146)	104/40/2	1,0 (0,63-1,60) p=0,99	0,67 (0,11-4,23) p=0,67	1,01 (0,64-1,66) p=0,9	0,98 (0,63-1,51) p=0,93
	Контроль / Control (n=300)	211/84/4				
<i>NPR3</i>						
rs1847018 C>T	ИМ / MI (n=146)	110/32/4	1,02 (0,62-1,66) p=0,95	2,29 (0,49-10,71) p=0,29	0,93 (0,56-1,55) p=0,79	1,08 (0,70-1,68) p=0,72
	Контроль / Control (n=300)	223/72/4				
rs700923 A>G	ИМ / MI (n=146)	95/46/5	1,0 (0,64-1,57) p=0,99	1,35 (0,43-4,23) p=0,62	0,96 (0,61-1,52) p=0,86	1,01 (0,70-1,52) p=0,86
	Контроль / Control (n=300)	193/95/11				

Окончание таблицы 3

Table 3 (continued)

ОНПВ / SNPV	Группа Group	ДТ/ГЗ/МТ / WT/HT/MT*	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI) p			
			Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Овердоминантная Overdominant	Аддитивная Additive
<i>NPR3</i>						
rs16890196 A>G	ИМ / MI (n=146)	100/42/4	0,89 (0,57-1,41) p=0,63	1,62 (0,46-5,67) p=0,47	0,84 (0,52-1,33) p=0,45	0,96 (0,64-1,44) p=0,83
	Контроль / Control (n=300)	199/91/9				
<i>NCF4</i>						
rs1883112 G>A	ИМ / MI (n=146)	38/77/31	0,97 (0,60-1,58) p=0,91	0,80 (0,48-1,34) p=0,39	1,15 (0,75-1,77) p=0,53	0,91 (0,67-1,24) p=0,56
	Контроль / Control (n=300)	73/158/68				
<i>CBR1</i>						
rs9024 G>A	ИМ / MI (n=146)	111/32/3	0,21 (0,13-0,34) p=0,0001	0,09 (0,03-0,31) p=0,0001	0,39 (0,24-0,63) p=0,0001	0,26 (0,17-0,39) p=0,0001
	Контроль / Control (n=300)	120/125/55				
<i>CBR3</i>						
rs1056892 G>A	ИМ / MI (n=146)	68/62/16	0,44 (0,28-0,69) p=0,001	0,52 (0,27-0,98) p=0,037	0,65 (0,42-1,01) p=0,052	0,55 (0,40-0,77) p=0,001
	Контроль / Control (n=300)	81/147/59				
<i>CAT</i>						
rs1001179 C>T	ИМ / MI (n=146)	88/55/0	1,03 (0,66-1,60) p=0,89	0,0 (0,00-NA) p=0,0011	1,33 (0,85-2,08) p=0,21	0,85 (0,58-1,25) p=0,41
	Контроль / Control (n=300)	176/104/17				
<i>NOS3</i>						
rs2070744 C>T	ИМ / MI (n=146)	64/56/26	0,73 (0,47-1,12) p=0,15	1,32 (0,73-2,36) p=0,36	0,63 (0,41-0,98) p=0,037	0,92 (0,68-1,25) p=0,59
	Контроль / Control (n=300)	107/149/44				
rs1799983 T>G	ИМ / MI (n=146)	70/65/11	1,54 (1,01-2,37) p=0,047	0,97 (0,43-2,23) p=0,95	1,58 (1,02-2,45) p=0,039	1,31 (0,93-1,83) p=0,12
	Контроль / Control (n=300)	174/106/20				
<i>EDN1</i>						
rs5370 G>T	ИМ / MI (n=146)	108/34/4	0,86 (0,53-1,40) p=0,55	0,60 (0,18-2,03) p=0,4	0,94 (0,56-1,55) p=0,8	0,85 (0,57-1,28) p=0,43
	Контроль / Control (n=300)	221/66/13				
rs3087459 A>C	ИМ / MI (n=146)	110/33/3	0,86 (0,53-1,41) p=0,56	1,21 (0,27-5,48) p=0,81	0,84 (0,51-1,39) p=0,5	0,90 (0,58-1,40) p=0,65
	Контроль / Control (n=300)	220/74/6				

Примечание. \* — ДТ — дикий тип / ГЗ — гетерозигота / МТ — мутантный тип.

Note. \* — WT — wild type, HT — heterozygote, MT — mutant type.

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов ОНПВ у мужчин исследуемых групп

Table 4. SNPV prevalence in males of the studied groups

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Генотип Genotype	ИМ / MI (n=108), n (%)	Контрольная группа Control group (n=110), n (%)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
<i>NPR2</i>	rs2236289	C/C	88 (80)	73 (67,6)	1,00	0,035
		C/TT/T	22 (20)	35 (32,4)	1,93 (1,04-3,58)	
	rs7034957	C/C	71 (65,7)	86 (78,2)	1,00	0,038
		C/A-A/A	37 (34,3)	24 (21,8)	1,88 (1,03-3,45)	
<i>CBR1</i>	rs9024	G/G	43 (39,1)	82 (75,9)	1,00	<0,0001
		A/G-A/A	67 (60,9)	26 (24,1)	0,20 (0,11-0,36)	
<i>CBR3</i>	rs1056892	G/G	47 (43,5)	28 (28,9)	1,00	0,022
		A/G-A/A	61 (56,5)	69 (71,1)	0,51 (0,28-0,91)	

**Таблица 5.** Частота встречаемости генотипов ОНПВ у женщин исследуемых групп  
**Table 5.** SNPV prevalence in females of the studied groups

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Генотип Genotype	ИМ / MI (n=38), n (%)	Контрольная группа Control group (n=190), n (%)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
NPR2	rs13288085	C/C	34 (89,5)	128 (67,7)	1,00	0,0034
		C/T-T/T	4 (10,5)	61 (32,3)	0,25 (0,08–0,73)	
	rs7034957	C/C	33 (86,8)	125 (66,1)	1,00	0,007
		C/A-A/A	5 (13,2)	64 (33,9)	0,30 (0,11–0,79)	
CBR1	rs9024	G/G	29 (76,3)	77 (40,5)	1,00	0,00001
		A/G-A/A	9 (23,7)	113 (59,5)	0,21 (0,09–0,47)	
CBR3	rs1056892	G/G	21 (55,3)	53 (27,9)	1,00	0,0014
		A/G-A/A	17 (44,7)	137 (72,1)	0,31 (0,15–0,64)	

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании ОНПВ гена рецептора предсердного натрийуретического пептида В, а также важной составляющей системы антиоксидантной защиты — карбоангидраз — показали связь с развитием ИМ, что может определять их в качестве перспективных маркеров и факторов сердечно-сосудистого риска в первичной профилактике, по аналогии с уже имеющимися моделями генетической предикции риска развития ИМ [10, 11].

Известно, что фермент карбонилредуктаза является одной из нескольких мономерных NADPH-зависимых оксидоредуктаз, обладающих широкой специфичностью к карбонильным соединениям. Нарушения генетической детерминации этого фермента могут ассоциироваться со снижением глобальной антиоксидантной активности организма. Оба изученных нами гена карбонилредуктазы находятся рядом на хромосоме 21q22.12 [12]. При нормальной трансляции гена *CBR1* его белок активно метаболизирует многие токсины из окружающей среды и фармакологические субстраты на фоне химиотерапии (доксорубин). Эксперименты на животных моделях продемонстрировали антиоксидантный эффект гена *CBR1* [13]. Манифестация ряда ОНПВ гена *CBR1* и связанное с этим снижение интенсивности антиоксидантной защиты могут ассоциироваться с прогрессированием атерогенеза за счет ангиотоксических эффектов аэрополлютантов [14]. Ранее проведенные исследования показали, что ряд других ОНПВ гена *CBR1* характеризуется протективными эффектами в отношении развития оксидативного стресса, нейродегенерации, апоптоза и кардиотоксичности [15, 16]. Известны четыре изофермента карбонилредуктазы — *CBR1*, *CBR2*, *CBR3* и *CBR4*. Выявлено, что полиморфные варианты rs9024 и rs1056892 генов *CBR1* и *CBR3* характеризуются миокардиопротективным эффектом при воздействии кардиодепрессорных соединений (при проведении химиотерапии) [17, 18]. О наличии гендерных особенностей трансляции ОНПВ генов карбонилредуктазы ранее в литературе не сообщалось.

Доказано, что концентрации натрийуретических пептидов в циркулирующей плазме могут использоваться для оценки тяжести проявлений сердечной недостаточности, а также клинических эффектов ремоделирования острой ишемии миокарда на фоне атеротромбоза и для прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ или после кардиохирургической операции [19].

Ранее определено, что ряд полиморфных вариантов генов системы натрийуретических пептидов и их рецепторов ассоциированы с ССЗ, такими как артериальная гипертензия [20], инсульт [21] и ИМ [22]. Доказано, что частота и тяжесть периоперационной дисфункции левого желудочка после кардиохирургического вмешательства были ассоциированы с наличием некоторых ОНПВ генов системы натрийуретических пептидов [23].

Ранее также показаны ассоциации ряда ОНПВ гена предсердного натрийуретического пептида с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [24] и выявлением ИБС в различных популяциях [25, 26]. ОНПВ гена мозгового натрийуретического пептида ассоциировались с сахарным диабетом [27], легочной гипертензией [28] и атеросклеротической реноваскулярной болезнью [29]. При этом в литературе не обнаружено связи изучаемых нами полиморфизмов гена рецепторов натрийуретических пептидов типа В (*NPR2*) с риском развития ИМ, не описаны и гендерные особенности этих генетических маркеров. На наш взгляд, выявленные особенности генетических факторов могут характеризовать уникальные кардиоваскулярные риски у населения Западной Сибири, что ранее уже было показано в наших исследованиях [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты пилотного исследования показали, что некоторые ОНПВ генов натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты обладают рисковым и протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ. Стоит отметить, что установленные ассоциации имеют гендерные различия. Так, у мужчин аллельные варианты rs2236289 и rs7034957 гена *NPR2* (рецептора натрийуретического пептида типа В) ассоциированы с повышенным риском развития ИМ, а *CBR1* rs9024, *CBR3* rs1056892 снижают риск развития ИМ в 1,5 раза. Для женщин показан протективный эффект полиморфных вариантов rs13288085 и rs7034957 гена *NPR2*, а также rs9024 гена *CBR1*.

Полученные предварительные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований выявленных ОНПВ в отношении тяжести течения ИМ и риска повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

## Литература / References

- Bansilal S., Castellano J.M., Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015;201(Suppl 1):S1–7. DOI: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3.
- Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Lu B., Posner D., Vassy J.L. et al. Prediction of Cardiovascular and All-Cause Mortality After Myocardial Infarction in US Veterans. *Am J Cardiol.* 2022;169:10–17. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.12.036.
- Гончарова И.А., Королева Ю.А., Слепцов А.А. и др. Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Генетика.* 2022;58(10):1197–1209. DOI: 10.31857/S0016675822100034. [Goncharova I.A., Koroleva Yu.A., Sleptcov A.A. et al. Genetic Structure of Susceptibility to Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Genetics.* 2022;58(10):1197–1209 (in Russ.). DOI: 10.31857/S0016675822100034.
- Jefferson B.K., Topol E.J. Molecular mechanisms of myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30(7):333–374. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2005.02.002.
- Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P. et al. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction. *Mol Biol (Mosk).* 2020;54(2):224–232. DOI: 10.31857/S0026898420020044.
- Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):86–90. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-90. [Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.X. et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(10):86–90 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-90.
- Sejrup J.K., Morelli V.M., Løchen M.L. et al. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(2):247–254. DOI: 10.1002/rth2.12306.
- Tanaka T., Ozaki K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *J Hum Genet.* 2006;51(7):595–604. DOI: 10.1007/s10038-006-0411-8.
- Chen Q.F., Wang W., Huang Z. et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case-control study. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(4):249–258. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.35002.
- Li J., Qin R., Wang W. et al. Relationship between SNP rs1764391 and Susceptibility, Risk Factors, Gene-environment Interactions of Acute Myocardial Infarction in Guangxi Han Chinese Population. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(1):79–88. DOI: 10.2174/1389201019666191003150015.
- Quiñones-Lombrana A., Li N., Del Solar V. et al. CBR1 rs9024 genotype status impacts the bioactivation of lodoxoprofen in human liver. *Biopharm Drug Dispos.* 2018;39(6):315–318. DOI: 10.1002/bdd.2135.
- Olson L.E., Bedja D., Alvey S.J. et al. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res.* 2003;63(20):6602–6606. PMID: 14583452.
- Arias-Pérez R.D., Taborda N.A., Gómez D.M. et al. Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(34):42390–42404. DOI: 10.1007/s11356-020-10574-w.
- Seo J.H., Kang S.W., Kim K. et al. Environmental Enrichment Attenuates Oxidative Stress and Alters Detoxifying Enzymes in an A53T  $\alpha$ -Synuclein Transgenic Mouse Model of Parkinson's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):928. DOI: 10.3390/antiox9100928.
- Leong S.L., Chaiyakunapruk N., Lee S.W. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):39. DOI: 10.1038/s41598-017-00075-1.
- Blanco J.G., Leisenring W.M., Gonzalez-Covarrubias V.M. et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer.* 2008;112(12):2789–2795. DOI: 10.1002/cncr.23534.
- Синицкий М.Ю., Цепкина А.В., Хуторная М.В. и др. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica.* 2021;6(4):27–38. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.4.3. [Sinititsky M.Yu., Tsepokina A.V., Khutorная M.V. et al. Genetic basis of anthracyclines cardiotoxicity: Literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2021;6(4):27–38 (in Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.4.3.
- Mahla E., Baumann A., Rehak P. et al. N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Identifies Patients at High Risk for Adverse Cardiac Outcome after Vascular Surgery. *Anesthesiology.* 2007;106:1088–1095. DOI: 10.1097/01.anes.0000267591.34626.b0.
- Pitzalis M.V., Sarzani R., Dessi-Fulgheri P. et al. Allelic variants of natriuretic peptide receptor genes are associated with family history of hypertension and cardiovascular phenotype. *J Hypertens.* 2003;21:1491–1496. DOI: 10.1097/00004872-200308000-00012.
- Rubattu S., Stanzione R., Di Angelantonio E. et al. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans. *Stroke.* 2004;35:814–818. DOI: 10.1161/01.STR.0000119381.52589.AB.
- Gruchala M., Cieciewicz D., Wasag B. et al. Association of the ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003;145(1):125–131. DOI: 10.1067/mhj.2003.52.
- Fox A.A., Collard C.D., Shernan S.K. et al. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 2009;110(4):738–747. DOI: 10.1097/aln.0b013e31819c7496.
- Carnevale R., Pignatelli P., Frati G. et al. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP. *Sci Rep.* 2017;7(1):3797. DOI: 10.1038/s41598-017-03679-9.
- Rubattu S., Sciarretta S., Marchitti S. et al. The T2238C Human Atrial Natriuretic Peptide Molecular Variant and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):540. DOI: 10.3390/ijms19020540.
- Larifla L., Maimaitiming S., Velayoudom-Cephise F.L. et al. Association of 2238T>C polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene with coronary artery disease in Afro-Caribbeans with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2012;25(5):524–527. DOI: 10.1038/ajh.2011.233.
- Meroufel D.N., Ouhaïbi-Djellouli H., Mediène-Benchekor S. et al. Examination of the brain natriuretic peptide rs198389 single-nucleotide polymorphism on type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in an Algerian population. *Gene.* 2015;567(2):159–163. DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.073.
- Jin G., Chen Z., Zhang J. et al. Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism. *Biosci Rep.* 2018;38(5):BSR20180905. DOI: 10.1042/BSR20180905.
- Poreba R., Poczatek K., Gać P. et al. SNP rs198389 (T-381 C) polymorphism in the B-type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(4):219–224. PMID: 19413180.
- Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2013;53(10):16–23. PMID: 24645551. [Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V. et al. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya.* 2013;53(10):16–23 (in Russ.). PMID: 24645551.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Хуторная Мария Владимировна** — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-9714-4080.

**Хрячкова Оксана Николаевна** — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-6620-5960.

**Синицкая Анна Викторовна** — к.б.н., научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-4467-8732.

**Поддубняк Алена Олеговна** — лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0001-7388-356X.

**Понасенко Анастасия Валериевна** — к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3002-2863.

**Кашталап Василий Васильевич** — д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Контактная информация:** Кашталап Василий Васильевич, e-mail: v\_kash@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** статья опубликована в рамках научно-исследовательской работы по теме НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском разви-

тия болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель — академик РАН О.Л. Барбараш), № государственной регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 18.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 10.02.2023.**

**Принята в печать 27.02.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Maria V. Khutornaya** — junior researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9714-4080.

**Oksana N. Khryachkova** — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6620-5960.

**Anna V. Sinitskaya** — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4467-8732.

**Alena O. Poddubnyak** — assistant researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department,

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7388-356X.

**Anastasia V. Ponasenko** — C. Sc. (Med.) Head of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3002-2863.

**Vasily V. Kashtalap** — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Contact information:** Vasily V. Kashtalap, e-mail: v\_kash@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the article was published within the research topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: The Development of Innovative Models for Managing the Risk of the Circulatory System Disease Development with Consideration of Comorbidity Based on the Investigation of Fundamental, Clinical and Epidemiological Mechanisms and Healthcare Organizational Technologies in the Conditions of the Siberian Industrial Region (Academic Advisor — O.L. Barbarash, RAS Academician), State Registration No. 122012000364-5 of 20.01.2022.

**There is no conflict of interests.**

**Received 18.01.2023.**

**Revised 10.02.2023.**

**Accepted 27.02.2023.**

# vitime<sup>®</sup> AQUASTICK<sup>®</sup> CARDIO K + MG



ЭФФЕКТ ПОДТВЕРЖДЕН  
КЛИНИЧЕСКИ

L-АСПАРАГИНАТ = ВЫСОКАЯ  
БИОДОСТУПНОСТЬ ИОНОВ К И МГ \*

УСИЛЕН ВИТАМИНАМИ Е И В<sub>1</sub>  
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СОСУДОВ

РАСТВОР В СТИКЕ = ЛЕГКОЕ  
УСВОЕНИЕ И ДОЗИРОВАНИЕ



УДОБНЫЙ  
ПРИЕМ



УСКОРЕННЫЙ  
ЭФФЕКТ

ДРУГИЕ ПРОДУКТЫ ЛИНЕЙКИ:



\* Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г. и др. О некоторых ролях калия и магния в терапевтической практике // Лечебное дело. 2019. № 2. С. 21–30.



ДОСТОВЕРНОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЕЙ КАЛИЯ И МАГНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ



УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АД



УСИЛЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ



УЛУЧШЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ФОНА И САМОЧУВСТВИЯ



ОПТИМАЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Узнай больше!



VITIME.PRO