

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)

**КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА**  
**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

УДК 575.174.015.3:577.112.6:[616.12-008.46+616.12-008.313.2]  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-2-95-105>

Поступила в редакцию 26.09.2022  
Received 26.09.2022

**М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь*

**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *NPPB* rs198389  
И *NPPA* rs5068 С УРОВНЕМ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ  
И ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

**Аннотация.** Натрийуретические пептиды (НУП) являются сильнейшими предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Однонуклеотидные полиморфные варианты (Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) rs198389 гена *NPPB* и rs5068 гена *NPPA* ассоциированы с измененными уровнями НУП. Однако не определена роль SNPs генов-кандидатов в активности системы НУП у лиц с СН и фибрилляцией предсердий (ФП), а также не установлена связь ассоциации SNPs *NPPA/NPPB* с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов данной группы.

Целью исследования было установить распределение частот аллелей и генотипов SNPs rs5068 *NPPA* и rs198389 *NPPB* в селективной выборке белорусской популяции, определить связь данных SNPs с концентрацией компонентов системы НУП, а также оценить прогностическую значимость данных SNPs в отношении риска госпитализации по причине прогрессирования СН у пациентов с СН и постоянной формой ФП.

В исследовании приняли участие 187 пациентов. В основную группу были включены 152 пациента с СН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50 %. В группу 1 вошли 48 пациентов с СН и ФП, в группу 2 – 51 пациент с СН и синусовым ритмом (СР), в контрольную группу – 35 человек. Определены уровни предсердного и мозгового натрийуретических пептидов (ANP и BNP) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Проведено генетическое тестирование полиморфных локусов rs5068 гена *NPPA* и rs198389 гена *NPPB*. Первичной конечной точкой в исследовании определена госпитализация по причине прогрессирования СН.

Средний период наблюдения составил 12,1 [от 9 до 14] мес. Распределение частот генотипов и аллелей SNPs rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* у пациентов с СН с ФВ ЛЖ < 50 % сопоставимо с таковым у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с СН и ФВ ЛЖ < 50 % и постоянной формой ФП минорный аллель С rs198389 *NPPB* ассоциирован с более высоким уровнем BNP, чем у пациентов с СН и СР (542 [333,7; 909,4] пг/мл против 247,3 [244; 365,2] пг/мл;  $p < 0,05$ ), но при этом не зависит от уровня NT-proBNP. У пациентов с СН и постоянной формой ФП уровень ANP не ассоциирован с rs5068 *NPPA*. Частота встречаемости аллеля Т rs198389 *NPPB* у госпитализированных пациентов была значимо ниже, чем у лиц, которые не были госпитализированы (22 (44 %) пациента против 83 (62 %);  $p = 0,04$ ). Присутствие в генотипе аллеля С rs198389 *NPPB* ассоциировано с более высоким риском прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП (отношение шансов = 2,071 [95 % ДИ – 1,072...4,001];  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** *NPPB*, *NPPA*, BNP, ANP, NT-proBNP, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, госпитализация

**Для цитирования:** Матюкевич, М. Ч. Связь полиморфных вариантов генов *NPPB* rs198389 и *NPPA* rs5068 с уровнем натрийуретических пептидов и прогрессированием сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 95–105. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-2-95-105>

**Marina Ch. Matsiukevich, Victor A. Snezhitskiy, Tatsiana L. Stepuro**

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

**ASSOCIATION OF *NPPB* rs198389 AND *NPPA* rs5068 SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS  
WITH NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND HEART FAILURE PROGRESSION RISKS  
IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

**Abstract.** Natriuretic peptides (NUPs) are the strongest predictors of poor prognosis in patients with heart failure (HF). Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) rs198389 of the *NPPB* gene and rs5068 of the *NPPA* gene are associated with altered levels of NUP. The role of candidate gene polymorphisms in the activity of the NUP system and the association of *NPPA/*

*NPPB* SNPs with the risk of cardiovascular disease (CVD) in individuals with HF and atrial fibrillation (AF) is not well understood.

The study aims to evaluate the allele and genotype frequencies of *NPPA* rs5068 and *NPPB* rs198389 SNPs in a selective sample of the Belarusian population, to determine the relationship of these SNPs with NUP concentrations, and to assess the prognostic significance of these SNPs on the risk of HF hospitalization in patients with HF and permanent AF.

The study involved 187 patients. The main group included 152 patients with HF with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50 %. Group 1 included 48 patients with HF and AF; group 2 – 51 patients with HF and sinus rhythm (SR) and 35 patients in the control group. The levels of atrial and brain natriuretic peptides (ANP and BNP) and the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined. A genetic testing of polymorphic loci of the rs5068 *NPPA* gene and the rs198389 *NPPB* gene was performed. The primary endpoint of the study was hospitalization due to HF progression.

The average observation period was 12.1 [from 9 to 14] months. The distribution of the genotype and allele frequencies of rs198389 *NPPB* and rs5068 *NPPA* in HF patients with LVEF < 50 % is comparable to that in individuals without CVD. In patients with HF and persistent AF, the minor allele C rs198389 *NPPB* is associated with higher BNP levels compared to patients with HF and SR (542 [333.7; 909.4] pg/ml versus 247.3 [244; 365.2] pg/ml;  $p < 0.05$ ), but it has no relationship with the NT-proBNP level. In patients with HF and permanent AF, the ANP levels are not associated with rs5068 *NPPA*.

The frequency of the T allele rs198389 *NPPB* in hospitalized patients was significantly lower compared to patients who were not hospitalized (22 patients (44 %) versus 83 patients (62 %);  $p = 0.04$ ). The presence of the C allele rs198389 *NPPB* was associated with a higher risk of HF progression in patients with HF and AF, the odds ratio (OR) = 2.071 [95 % CI from 1.072 to 4.001],  $p < 0.05$ .

**Keywords:** *NPPB*, *NPPA*, BNP, ANP, NT-proBNP, heart failure, atrial fibrillation, hospitalization

**For citation:** Matsiukevich M. Ch., Snezhitskiy V. A., Stepuro T. L. Association of *NPPB* rs198389 and *NPPA* rs5068 single-nucleotide polymorphisms with natriuretic peptide levels and heart failure progression risks in patients with atrial fibrillation. *Vesti Natsyanyal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 95–105 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-2-95-105>

**Введение.** Фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность (СН) – два часто ассоциированных друг с другом состояния, распространенность которых в развитых странах стремительно увеличивается. Для обоих состояний наличие натрийуретических пептидов (НУП) как маркеров повышенной нагрузки на миокард левого желудочка является сильнейшим предиктором неблагоприятного исхода [1, 2]. НУП регулируют уровень артериального давления, объем циркулирующей крови и общее периферическое сосудистое сопротивление посредством диуретического и вазодилатирующего эффектов, влияя также на процессы ремоделирования миокарда и сосудов. Субстраты системы НУП, предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide (ANP)) и мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide (BNP)) являются сердечными гормонами, секретируемыми миокардом предсердий и желудочков соответственно. Они активно изучаются как биомаркеры, и в контексте таких состояний, как СН и ФП, их постоянное повышение отражает увеличение давления в полостях сердца и процессы прогрессирующего ремоделирования миокарда [3, 4].

Несмотря на то что НУП являются значимыми диагностическими и прогностическими маркерами для СН и ФП, их роль и вклад в патогенез этих заболеваний противоречив и недостаточно изучен. Временная связь между повышением концентрации НУП и развитием заболевания или его прогрессированием не изучена. Более того, не ясно, является ли взаимосвязь ANP, BNP и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с ФП и СН идентичной.

Структура ANP не имеет межвидовых различий, в то время как первичная структура BNP переменна и на основании результатов полногеномных ассоциативных исследований (*англ.* GWAS, Genome-Wide Association Studies) доказано наличие взаимосвязи между генетической изменчивостью генов *NPPA* и *NPPB* (кодирующих ANP и BNP соответственно) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Однако механизм, с помощью которого реализуется связь генов с уровнями НУП и прогнозом, изучен слабо. В нескольких крупных когортных исследованиях был определен ряд однонуклеотидных полиморфных вариантов (Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)), в том числе SNPs rs198389 гена *NPPB* и rs5068 гена *NPPA*, которые ассоциированы с более высокими уровнями BNP и ANP соответственно [5]. Однако неизвестно, имеется ли ассоциация SNPs *NPPA/NPPB* с риском сердечно-сосудистых событий, существует ли связь между генотипом и концентрацией НУП у лиц с СН и ФП, а в целом – какова роль генетического полиморфизма генов-кандидатов в активности системы НУП.

Цель исследования – оценить распределение частот аллелей и генотипов SNPs rs5068 гена *NPPA* и rs198389 гена *NPPB* в селективной выборке белорусской популяции, определить связь данных SNPs с концентрацией натрийуретических пептидов, а также установить прогностическую значимость данных SNPs в отношении риска госпитализации по причине прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий.

**Материалы и методы исследования.** Всего в исследовании приняли участие 187 пациентов. В основную группу были включены 152 пациента с СН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50 % на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), в контрольную группу вошли 35 лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих ССЗ.

Критерии включения в основную группу: документально зафиксированная манифестация СН в течение не менее 3 мес. до момента включения в исследование (диагноз ИБС был верифицирован при наличии  $\geq 50$  % стеноза коронарной артерии по данным коронарографии), постоянная или длительно персистирующая (более 12 мес.) форма ФП.

Критерии невключения в основную группу: пароксизмальная форма ФП, острый инфаркт миокарда (ИМ) или ИМ давностью менее 6 мес. в анамнезе, прогрессирующая стенокардия напряжения, стеноз коронарной артерии >90 %, миокардит, СН в стадии декомпенсации, структурные заболевания клапанов, оперированные клапанные пороки любой локализации, выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м<sup>2</sup>), изменения уровня гормонов щитовидной железы и электролитные нарушения.

Количественное определение уровней ANP, BNP и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке венозной крови проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа Human ANP ELISA Kit, Human BNP ELISA Kit, Human NT-proBNP ELISA Kit, Human MME (Neprilysin) ELISA Kit соответственно. Методика выполнена согласно инструкции, предоставленной производителем. Ожидаемые нормальные значения: для ANP – 50–200 пг/мл, для BNP – 0–30, для NT-proBNP – 0–125 пг/мл.

Генетическое исследование полиморфных локусов rs5068 гена *NPPA* и rs198389 гена *NPPB* осуществляли с помощью прибора для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени Rotor-Gene Q-5 (PLEX HRM), используя реагенты TaqMan MasterMix и TaqMan SNP Genotyping Assays (США). Методика выполнена согласно инструкции, предоставленной производителем.

Первичной конечной точкой в исследовании определена госпитализация по причине прогрессирования СН. Критериями прогрессирования СН являлись нарастание клинических симптомов СН; повышение функционального класса СН по New York Heart Association в сочетании с повышением концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Для статистической обработки данных использовали пакет статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия), для сравнительного анализа частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов – точный критерий Фишера. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых более 50). Описательные статистики численных показателей были представлены в виде  $Me [Lq; Uq]$ , где  $Me$  – медиана [ $Lq$  – 25-й процентиль;  $Uq$  – 75-й процентиль]. Сравнение показателей между двумя группами проводилось при помощи непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни, между тремя и более группами – с использованием непараметрического  $H$ -критерия Краскела–Уоллеса. Качественные показатели в группах описывали при помощи абсолютной ( $n$ ) и относительной (%) частот встречаемости. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Этапы исследования соответствовали стандартам Хельсинской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

**Результаты и их обсуждение.** Всего в исследовании приняли участие 187 пациентов, среди которых 158 (84,5 %) были лицами мужского пола (средний возраст 59 [53; 63] лет). На перво-

начальном этапе в выборке с помощью онлайн-калькулятора выполнен расчет соответствия распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга. Полученные значения (для rs198389 *NPPB* –  $\chi^2 = 0,7$ , для rs5068 *NPPA* –  $\chi^2 = 0,9$ ) свидетельствуют о выполнении условий данного равновесия и дают возможность интерпретировать результаты обследования данной выборки. Распределение частот генотипов и аллелей rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* в общей выборке представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфных вариантов, *n* (%)

Table 1. Genotype and allele frequencies of the studied single-nucleotide polymorphisms, *n* (%)

Полиморфный вариант	Показатель
Генотип ( <i>n</i> = 187)	
rs198389 <i>NPPB</i> :	
TT	59 (31,5)
TC	97 (52)
CC	31 (16,5)
rs5068 <i>NPPA</i> :	
AA	163 (87)
AG	24 (13)
GG	0 (0)
Аллель ( <i>n</i> = 374)	
rs198389 <i>NPPB</i> :	
T	215 (57,5)
C	159 (42,5)
rs5068 <i>NPPA</i> :	
A	350 (94)
G	24 (6)

Частота встречаемости минорных аллелей SNPs rs198389 (C) и rs5068 (G) составили 42,5 и 6 % соответственно. В исследовании EPIC-Norfolk в общей популяции из 25 639 человек, проживающих в Великобритании, частоты минорных аллелей SNPs rs198389 (C) *NPPB* и rs5068 (G) *NPPA* составили 42,5 и 5,2 % соответственно [6]. В исследовании ARIC [7], в котором участвовали 15 792 человека из США, распределение частот генотипов TT/TC/CC rs198389 *NPPB* составило 34, 48 и 18 % соответственно и не отличалось от аналогичного показателя у афроамериканцев и светлокожих пациентов. Для rs5068 *NPPA* распределение частот генотипов AA/AG/GG в выборке из США и Центральной Европы составили 93,5; 6,4; 0,1 % соответственно [8, 9]. На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что белорусская популяция характеризуется аналогичным распределением частот генотипов и аллелей rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA*, что и западноевропейская и американская популяции.

Средний возраст пациентов в основной группе с СН с ФВ ЛЖ < 50 % составил 60 [54; 64] лет и был сопоставим с возрастом лиц контрольной группы (57 [54; 60] лет). Количество пациентов мужского пола в группах не различалось: 129 (84,9 %) в исследуемой группе и 29 (82,8 %) в контрольной. Распределение частот генотипов и аллелей SNPs rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* у пациентов контрольной и опытной групп достоверно не отличалось (табл. 2).

Несмотря на то что нами не оценивался проспективно риск развития СН в зависимости от генотипа, полученные результаты согласуются с данным проспективного популяционного исследования EPIC-Norfolk [6], в котором у 23 192 участников за 12 лет наблюдения не было установлено значимой связи между генотипами и аллелями rs198389 *NPPB*, rs5068 *NPPA* и риском развития СН у лиц с ИБС и без нее.

Из 152 пациентов основной группы 92 (60,5 %) имели постоянную или длительно персистирующую форму ФП и были включены в группу 1, а 60 (39,5 %) пациентов с синусовым ритмом были включены в группу 2.

В проведенном нами исследовании распределения частот генотипов и аллелей rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* в группе с СН и ФВ ЛЖ < 50 % в сочетании с ФП не различаются в сравнении с таковыми у пациентов с СН и синусовым ритмом и у лиц, не страдающих ССЗ (табл. 3).

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей SNPs в основной и контрольной группах, *n* (%)Table 2. Comparison of the genotype and allele distribution of the studied SNPs in the main and control groups, *n* (%)

Показатель	СН с ФВ ЛЖ < 50 % (генотип – <i>n</i> = 152, аллель – <i>n</i> = 304)	Контроль (генотип – <i>n</i> = 35, аллель – <i>n</i> = 70)
rs198389 <i>NPPB</i>		
ТТ	46 (30,3)	13 (37,1)
ТС	82 (53,9)	15 (42,9)
СС	24 (15,8)	7 (20)
Аллель С	130 (42,8)	29 (41,4)
rs5068 <i>NPPA</i>		
АА	134 (88,2)	29 (82,9)
АG	18 (11,8)	6 (17,1)
GГ	0 (0)	0 (0)
Аллель G	18 (5,9)	6 (8,6)

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей в изучаемых группах, *n* (%)Table 3. Comparison of the genotype and allele frequencies of SNPs in the studied groups, *n* (%)

Показатель	СН с ФВ ЛЖ < 50 % и СР (генотип – <i>n</i> = 60, аллель – <i>n</i> = 120)	СН с ФВ ЛЖ < 50 % и ФП (генотип – <i>n</i> = 92, аллель – <i>n</i> = 184)	Контроль (генотип – <i>n</i> = 35, аллель – <i>n</i> = 70)
rs198389 <i>NPPB</i>			
ТТ	18 (30)	28 (30,4)	13 (37,1)
ТС	33 (55)	49 (53,3)	15 (42,9)
СС	9 (15)	15 (16,3)	7 (20)
Аллель С	51 (42,5)	79 (42,9)	29 (41,4)
rs5068 <i>NPPA</i>			
АА	54 (90)	80 (87)	29 (82,9)
АG	6 (10)	12 (13)	6 (17,1)
GГ	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Аллель G	6 (5)	12 (6,5)	6 (8,6)

Период наблюдения пациентов основной группы с СН с ФВ ЛЖ < 50 % составил 12,1 [от 9 до 14] мес. Всего за период наблюдения по причине прогрессирования СН было госпитализировано 34 (22,4 %) пациента, из них 25 (73,5 %) с ФП. Распределение частот генотипов и аллелей rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* в группах пациентов с СН и ФП, госпитализированных и негоспитализированных из-за прогрессирования СН, представлено в табл. 4.

Частота встречаемости аллеля Т rs198389 *NPPB* у госпитализированных пациентов была значимо ниже, чем у лиц, которые не были госпитализированы (22 (44 %) пациента против 83 (62 %) соответственно;  $p = 0,04$ ). Присутствие в генотипе аллеля С полиморфного маркера rs198389 *NPPB* было ассоциировано с более высоким (двукратным) риском прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП (отношение шансов (ОШ) = 2,071 [95 % ДИ – 1,07...4,001];  $p < 0,05$ ).

При оценке зависимости уровня НУП в крови от носительства указанных полиморфных вариантов генов у пациентов основной группы выявлено, что при носительстве генотипа СС rs198389 *NPPB* уровень BNP в плазме крови значимо выше, чем у пациентов с генотипами ТС и ТТ rs198389 *NPPB*. Уровни NT-proBNP у пациентов с СН также значимо различались в зависимости от генотипа. Так, у пациентов с генотипом ТТ rs198389 *NPPB* он был значимо более низким, чем у носителей генотипа ТС rs198389 *NPPB*, и более существенно отличался от такового у носителей генотипа СС rs198389 *NPPB* (табл. 5).

Таким образом, пациенты с гомозиготным минорным генотипом СС rs198389 имели значимо более высокий уровень содержания BNP по сравнению с остальными генотипами. В то же время уровень NT-proBNP возрастал пропорционально количеству в генотипе аллелей С полиморфного

Т а б л и ц а 4. Распределение частот генотипов и аллелей в зависимости от наступления исхода у пациентов с СН и ФП, *n* (%)

Table 4. Comparison of the genotype and allele frequencies of SNPs depending on the onset of outcome in patients with HF and AF, *n* (%)

Показатель	СН + ФП ( <i>n</i> = 92)	
	Госпитализированные (генотип – <i>n</i> = 25, аллель – <i>n</i> = 50)	Негоспитализированные (генотип – <i>n</i> = 67, аллель – <i>n</i> = 134)
rs198389 <i>NPPB</i>		
ТТ	4 (16)	24 (36)
ТС	14 (56)	35 (52)
СС	7 (28)	8 (12)
Аллель Т	22 (44)*	83 (62)
Аллель С	28 (56)*	51 (38)
rs5068 <i>NPPA</i>		
АА	23 (92)	57 (85)
АG	2 (8)	10 (15)
GG	0 (0)	0 (0)
Аллель G	2 (4)	10 (7,5)

Примечание. \* –  $p = 0,04$ .

Т а б л и ц а 5. Уровень НУП в зависимости от генотипа rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* у пациентов с СН

Table 5. NUP levels depending on the rs198389 *NPPB* and rs5068 *NPPA* genotype in patients with HF

Показатель	rs198389 <i>NPPB</i>			rs5068 <i>NPPA</i>	
	ТТ	ТС	СС	АА	АG
BNP, пг/мл	246,4 [242,4; 380,8]	276,5 [242,3; 574,5]	418 [261,4; 1096]*#		
NT-proBNP, пг/мл	889,5 [473,6; 1124]	1074,7 [600; 2948,5]&	1573 [746; 3663]*		
ANP, пг/мл				163,5 [142; 223,5]	166,6 [143,2; 215,7]

Примечание. Достоверность различий: &, # – по отношению к пациентам с генотипом ТТ ( $p < 0,05$  и  $p < 0,005$  соответственно); \* – по отношению к пациентам с генотипом ТС ( $p < 0,05$ ).

маркера rs198389 гена *NPPB*. Зависимость между уровнем ANP в крови и генотипом rs5068 *NPPA* в основной группе не выявлена.

Для сравнительной оценки связи SNPs rs198389 *NPPB* с концентрацией НУП в зависимости от генотипа и типа основного ритма пациенты были разделены на две группы: группа 1 – пациенты с СН и синусовым ритмом (СР); группа 2 – пациенты с СН и ФП. У пациентов с СН генотип ТТ rs198389 ассоциирован со значимо более низкими уровнями BNP независимо от наличия у пациентов ФП. В то же время у пациентов с СН и ФП, носителей генотипов ТТ и ТС, отмечалось значимо более высокое содержание BNP в крови, чем у пациентов – носителей того же генотипа, но не имеющих нарушений ритма работы предсердий. Пациенты с СН и синусовым ритмом, носители генотипа ТТ rs198389, имели значимо более низкие уровни NT-proBNP, в то время как у пациентов с СН и ФП связи между уровнем NT-proBNP и генотипом не обнаружено (табл. 6). Однако содержание NT-proBNP у пациентов с ФП, носителей ТТ генотипа, оказалось значимо выше аналогичного показателя у носителей генотипа ТТ, имеющих нормальный синусовый ритм.

Полученные данные согласуются с результатами исследований ученых из Новой Зеландии [7, 10], установивших аналогичную связь между генотипами rs198389 гена *NPPB* и уровнем BNP у пациентов с ИБС, а также с данными японских исследователей, которыми выявлена обратная корреляционная связь между количеством аллелей Т в генотипе и уровнем BNP [11, 12].

Т а б л и ц а 6. Уровни НУП у пациентов с СН в зависимости от генотипа rs198389 *NPPB*, rs5068 *NPPA* и наличия ФП

Table 6. NUP levels in HF patients depending on the rs198389 *NPPB*, rs5068 *NPPA* genotype and the presence of AF

Показатель	Группа 1 (СН + СР)	Группа 2 (СН + ФП)
rs198389 <i>NPPB</i> :	BNP, пг/мл	
ТТ	105,6 [95; 245]*	247,3 [244,6; 365,2] <sup>#\$</sup> ▲
ТС	153 [102,8; 408,2]	346,7 [248,1; 574,5]▲
СС	651 [276; 1064,8]	450,8 [307,6; 1909,4]
rs198389 <i>NPPB</i> :	NT-proBNP, пг/мл	
ТТ	770 [331; 915]*	938 [559,8; 1681,8]▲
ТС	894,6 [506; 1385]	1251 [873; 3185]
СС	1692 [983; 2599]	1454 [992; 3988]
rs5068 <i>NPPA</i> :	ANP, пг/мл	
АА	147 [131,2; 166,8]	180 [148,6; 252,6]
АG	149 [138,7; 221]	166,6 [142,7; 203,5]

Примечание. Статистически значимые различия: \* – с пациентами с СС внутри группы 1,  $p < 0,05$ ; # – с пациентами с ТС внутри группы 2,  $p < 0,01$ ; \$ – с пациентами с СС внутри группы 2,  $p < 0,001$ ; ▲ – между пациентами с таким же генотипом ( $p < 0,05$ ).

В представленном нами исследовании у пациентов с СН и ФП наличие минорного аллеля С rs198389 *NPPB* ассоциировано с более высоким уровнем BNP, при этом связь с уровнем NT-proBNP отсутствовала (табл. 7). Наблюдаемую ассоциацию между rs198389 и концентрацией НУП можно объяснить полученными ранее данными о том, что аллель С rs198389 связан с более высокой активностью промотора *NPPB* [13].

Т а б л и ц а 7. Концентрация BNP и NT-proBNP в зависимости от наличия минорного аллеля (С) rs198389 *NPPB* у пациентов с СН и ФП

Table 7. BNP and NT-proBNP levels depending on the presence of the allele (C) rs198389 *NPPB* in patients with HF and AF

Показатель	rs198389 <i>NPPB</i>	
	Присутствие аллеля С в генотипе (С+)	Отсутствие аллеля С в генотипе (С-)
BNP, пг/мл	355 [248,6; 607,3]*	247,3 [244; 365,2]
NT-proBNP, пг/мл	1258 [873; 3185]	938 [559,7; 1681,8]

Примечание. \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

Основываясь на представленных выше данных о влиянии минорного аллеля С rs198389 на повышение риска госпитализации у пациентов с СН и ФП, было решено проверить, связано ли носительство аллеля С с уровнями BNP и NT-proBNP у госпитализированных пациентов. Оказалось, что наличие в генотипе минорного аллеля ассоциировано только с повышенным уровнем BNP у пациентов с СН и ФП, которые были госпитализированы в связи с прогрессированием СН (табл. 8).

Существующие предположения о значимости генотипа *NPPA/NPPB* с исходом ССЗ достаточно ограничены и противоречивы. В некоторых исследованиях сообщается о связи SNPs rs5068 *NPPA* с прогрессированием артериальной гипертензии, а также о связи rs198389 *NPPB* с риском развития СН и продолжительностью жизни [13]. Некоторые рабочие группы, напротив, не обнаружили связь rs198389 *NPPB* с риском развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события [6].

В настоящий момент представлен ряд противоречивых исследований о роли rs198389 *NPPB* в оценке риска развития и прогрессирования СН. Согласно результатам исследования G. Zakirova

Т а б л и ц а 8. Уровни BNP и NT-proBNP в зависимости от наличия минорного аллеля (С) rs198389 *NPPB* у пациентов с СН и ФП, госпитализированных за период наблюденияT a b l e 8. BNP and NT-proBNP levels depending on the allele (C) rs198389 *NPPB* presence in hospitalized patients with HF and AF

Показатель	rs198389 <i>NPPB</i>	
	присутствие аллеля С в генотипе (С+)	отсутствие аллеля С в генотипе (С-)
BNP, пг/мл	542 [333,7; 909,4]*	247,6 [246,6; 369,1]
NT-proBNP, пг/мл	3338 [1348; 4885]	2118,5 [1447; 3256]

П р и м е ч а н и е. \* – статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

с соавт. [14], у лиц узбекской национальности разница в распределении частоты неблагоприятного аллеля С между пациентами с хронической СН и лицами контрольной группы характеризовалась ее значимым увеличением в 1,4 раза в группе пациентов с СН. Кроме того, в группе пациентов с СН по сравнению с контрольной группой наблюдалось значимое снижение благоприятного генотипа ТТ rs198389 *NPPB* в 1,2 раза и увеличение неблагоприятных генотипов ТС и СС rs198389 *NPPB* в 1,5 раза. В противоположность этим данным в исследованиях S. B. Seidelmann с соавт. [7] и по итогам реализации программы последующего наблюдения STOP-HF [15] путем генотипирования по rs198389 *NPPB*, несмотря на то что минорный аллель С также был связан с более высоким уровнем NT-proBNP, его присутствие было ассоциировано с более низким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что на сегодняшний день активно оспаривается [16–18].

Противоречивость данных об ассоциации минорного аллеля С rs198389 *NPPB* с более высокими концентрациями BNP и NT-proBNP и более благоприятным прогнозом исследователи объясняют различными механизмами. Некоторые авторы считают, что повышенный уровень BNP и NT-proBNP активация рецепторов NPR-A способствуют формированию определенного фенотипа СН [7]. Возможно также, что данное явление связано с измененными процессами нейрогуморальной регуляции у пациентов с развившейся СН, т. е., не оказывая влияния на риск развития СН, они могут усугублять течение СН на фоне развившегося ССЗ. У пациентов с СН синтез и секреция НУП повышены, но путь метаболизма значительно нарушен. У пациентов с СН процессы нейрогуморальной регуляции, основную роль в которой играют воспалительные цитокины, гормоны и нейротрансмиттеры, могут нивелировать или свести к минимуму возможный метаболический эффект, оказываемый НУП, даже на фоне увеличения их уровня [19, 20].

До сих пор не установлено, являются ли повышенные уровни НУП индикаторами физиологических расстройств, или у человека может быть генетическая предрасположенность к более интенсивному высвобождению НУП и действительно более эффективно компенсировать гемодинамический стресс.

В исследовании В. Geelhoed с соавт. [1] у пациентов из когорты FINRISK [21] с помощью метода менделевской рандомизации оценена взаимосвязь между уровнями НУП как при риске развития СН, так и при ФП. В результате были установлены надежные ассоциации между изменчивостью *NPPA/NPPB* и уровнем циркулирующих НУП. Однако значимая связь между изменчивостью *NPPA/NPPB* и заболеваемостью СН или ФП была исключена. Аналогичные данные были получены в отношении полиморфного варианта 5068 *NPPA*, согласно которым он не связан ни с уровнем смертности от ССЗ, ни с показателем госпитализации из-за ССЗ [4].

Результаты проведенного нами исследования не свидетельствуют о наличии причинно-следственных связей между rs198389 *NPPB*, rs5068 *NPPA* и риском развития СН или ФП. Однако, основываясь на наличии связи между минорным аллелем С rs198389 *NPPB* и уровнем BNP, можно предположить, что SNPs rs198389 *NPPB* связан с концентрацией НУП у пациентов с СН и ФП.

Отсутствие связи rs198389 *NPPB* с уровнем NT-proBNP у пациентов с ФП и СН может указывать на то, что генетическая детерминированность уровней НУП у пациентов с СН и ФП ослабевает, так как вовлечение патогенетических механизмов ФП дополнительно повышает

уровень NT-proBNP [22]. Схожая клиническая картина и динамика изменения уровней НУП при СН и ФП свидетельствуют о перекрестных патофизиологических механизмах развития данных заболеваний и о наличии множества не прямых причинно-следственных связей между СН и ФП. Несмотря на значимое повышение уровней НУП как при развитии СН, так и при ФП, эта связь реализуется через дополнительные механизмы.

Таким образом, нами обнаружена существенная связь SNPs rs198389 с уровнем BNP у пациентов с СН и ФП. Учитывая тот факт, что отсутствие защитного аллеля Т rs198389 *NPPB* ассоциировано с более высоким риском прогрессирования СН у пациентов с СН и ФП, можно предположить, что в прогрессировании СН важную роль играет rs198389 гена *NPPB* или его связь с отдельными фенотипами синдрома СН [9].

### Выводы

1. Впервые установлено, что в селективной выборке белорусской популяции распределение частот генотипов и аллелей SNPs rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* аналогично таковому в западно-европейской и американской популяциях.

2. Распределение частот генотипов и аллелей SNPs rs198389 *NPPB* и rs5068 *NPPA* у пациентов с СН с ФВ ЛЖ < 50 % сопоставимо с аналогичным показателем у лиц, не страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

3. У пациентов с СН и ФВ ЛЖ < 50 % и постоянной или персистирующей формой ФП минорный аллель С rs198389 гена *NPPB* ассоциирован с более высоким уровнем BNP, но не связан с уровнем NT-proBNP.

4. У пациентов с СН с ФВ ЛЖ < 50 % и постоянной или персистирующей формой ФП уровень ANP не ассоциирован с полиморфным вариантом rs5068 гена *NPPA*.

5. Присутствие в генотипе аллеля С полиморфного маркера rs198389 *NPPB* ассоциировано с более высоким риском госпитализации пациентов с СН и ФП из-за прогрессирования СН.

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

### Список использованных источников

1. Assessment of causality of natriuretic peptides and atrial fibrillation and heart failure: a Mendelian randomization study in the FINRISK cohort / B. Geelhoed [et al.] // *Europace*. – 2020. – Vol. 22, N 10. – P. 1463–1469. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa158>
2. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients with and Without Atrial Fibrillation / S. L. Kristensen [et al.] // *Circ.: Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10, N 10. – P. e004409. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004409>
3. Impact of Atrial Fibrillation on Natriuretic Peptides: An Invasive Atrial Hemodynamic Study / M. Sramko [et al.] // *JACC: Clin. Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 153–154. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.05.008>
4. A favorable cardiometabolic profile is associated with the G allele of the genetic variant rs5068 in African Americans: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / V. Cannone [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12, N 12. – P. e0189858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189858>
5. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes / K. L. Ellis [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011. – Vol. 50, N 4. – P. 695–701. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.01.010>
6. Common genetic variants of the natriuretic peptide gene locus are not associated with heart failure risk in participants in the EPIC-Norfolk study / R. Pfister [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, N 6. – P. 624–627. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft007>
7. An *NPPB* promoter polymorphism associated with elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and lower blood pressure, hypertension, and mortality / S. B. Seidemann [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, N 4. – P. e005257. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005257>
8. The atrial natriuretic peptide genetic variant rs5068 is associated with a favorable cardiometabolic phenotype in a Mediterranean population / V. Cannone [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, N 9. – P. 2850–2856. <https://doi.org/10.2337/dc12-2337>
9. A genetic variant of the atrial natriuretic peptide gene is associated with cardiometabolic protection in the general community / V. Cannone [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 6. – P. 629–636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.011>
10. ASA status, *NPPA/NPPB* haplotype and coronary artery disease have an impact on BNP/NT-proBNP plasma levels / M. Hahn [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, N 5. – Art. 766. <https://doi.org/10.3390/cells11050766>

11. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels / D. E. Lanfear [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 55–62. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6007-5>
12. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels / Y. Takeishi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 362, N 2. – P. 480–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.028>
13. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations / A. Meirhaeghe [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. Vol. 16, N 11. – P. 1343–1350. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm084>
14. Zakirpva, G. A. Association of rs198389 NPPB gene polymorphism with chronic heart failure / G. A. Zakirpva, U. K. Kamilova // *Am. J. Medicine Med. Sci.* – 2021. Vol. 11, N 8. – P. 553–556. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20211108.01>
15. STOP-HF Trial: Higher endogenous BNP and cardiovascular protection in subjects at risk for heart failure / V. Cannon [et al.] // *JACC: Basic Transl. Sci.* – 2021. – Vol. 6, N 6. – P. 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.05.001>
16. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure / K. N. Bachmann [et al.] // *JACC: Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9, N 3. – P. 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.008>
17. In-hospital mortality is associated with high NT-proBNP level / M. Benmachiche [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13, N 11. – P. e0207118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207118>
18. Prognostic value of brain natriuretic peptide vs history of heart failure hospitalization in a large real-world population / M. Z. Zile [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2020. – Vol. 43, N 12. – P. 1501–1510. <https://doi.org/10.1002/clc.23468>
19. Chen, H. H. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! / H. H. Chen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, N 10. – P. 1089–1091. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.013>
20. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure / A. M. Hawkridge [et al.] // *Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005. – Vol. 102, N 48. – P. 17442–17447. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508782102>
21. Cohort Profile: The National FINRISK Study / K. Borodulin [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 47, N 3. – P. 696–696i. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx239>
22. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии / А. В. Ардашев [и др.] // *Кардиология.* – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 91–98.

## References

1. Geelhoed B., Börschel C. S., Niiranen T., Palosaari T., Havulinna A. S., Fouodo C. J. K. [et al.]. Assessment of causality of natriuretic peptides and atrial fibrillation and heart failure: a Mendelian randomization study in the FINRISK cohort. *Europace*, 2020, vol. 22, no. 10, pp. 1463–1469. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa158>
2. Kristensen S. L., Jhund P. S., Mogensen U. M., Rørth R., Abraham W. T., Desai A. [et al.]. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients with and Without Atrial Fibrillation. *Circulation: Heart Failure*, 2017, vol. 10, no. 10, p. e004409. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004409>
3. Sramko M., Melenovsky V., Wichterle D., Franekova J., Clemens M., Kautzner J. Impact of Atrial Fibrillation on Natriuretic Peptides: An Invasive Atrial Hemodynamic Study. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2018, vol. 4, no. 1, pp. 153–154. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.05.008>
4. Cannone V., Scott C. G., Decker P. A., Larson N. B., Palmas W., Taylor K. D., Wang T. J., Gupta D. K., Bielinski S. J., Burnett J. C. Jr. A favorable cardiometabolic profile is associated with the G allele of the genetic variant rs5068 in African Americans: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 12, p. e0189858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189858>
5. Ellis K. L., Newton-Cheh C., Wang T. J., Frampton C. M., Doughty R. N., Whalley G. A. [et al.]. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2011, vol. 50, no. 4, pp. 695–701. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2011.01.010>
6. Pfister R., Luben R. N., Khaw K.-T., Wareham N. J. Common genetic variants of the natriuretic peptide gene locus are not associated with heart failure risk in participants in the EPIC-Norfolk study. *European Journal of Heart Failure*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 624–627. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft007>
7. 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. *Journal of the American Heart Association*, 2017, vol. 6, no. 4, p. e005257. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005257>
8. Cannone V., Cefalu' A. B., Noto D., Scott C. G., Bailey K. R., Cavera G., Pagano M., Sapienza M., Averna M. R., Burnett J. C. Jr. The atrial natriuretic peptide genetic variant rs5068 is associated with a favorable cardiometabolic phenotype in a Mediterranean population. *Diabetes Care*, 2013, vol. 36, no. 9, pp. 2850–2856. <https://doi.org/10.2337/dc12-2337>
9. Cannone V., Boerrigter G., Cataliotti A., Costello-Boerrigter L. C., Olson T. M., McKie P. M. [et al.]. A genetic variant of the atrial natriuretic peptide gene is associated with cardiometabolic protection in the general community. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, vol. 58, no. 6, pp. 629–636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.011>
10. 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, vol. 11, no. 5, art. 766. <https://doi.org/10.3390/cells11050766>

11. Lanfear D. E., Stolker J. M., Marsh S., Rich M. W., McLeod H. L. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2007, vol. 21, no. 1, pp. 55–62. <https://doi.org/10.1007/s10557-007-6007-5>
12. Takeishi Y., Toriyama S., Takabatake N., Shibata Y., Konta T., Emi M., Kato T., Kawata S., Kubota I. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, vol. 362, no. 2, pp. 480–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.028>
13. Meirhaeghe A., Sandhu M. S., McCarthy M. I., de Groote P., Cotel D., Arveiler D. [et al.]. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations. *Human Molecular Genetics*, 2007, vol. 16, no. 11, pp. 1343–1350. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm084>
14. Zakirpva G. A., Kamilova U. K. Association of rs198389 NPPB gene polymorphism with chronic heart failure. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2021, vol. 11, no. 8, pp. 553–556. <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20211108.01>
15. Cannone V., Ledwidge M., Watson C., McKie P. M., Burnett J. C. Jr, McDonald K. STOP-HF Trial: higher endogenous BNP and cardiovascular protection in subjects at risk for heart failure. *JACC: Basic to Translational Science*, 2021, vol. 6, no. 6, pp. 497–504. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.05.001>
16. Bachmann K. N., Gupta D. K., Xu M., Brittain E., Farber-Eger E., Arora P., Collins S., Wells Q. S., Wang T. J. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2021, vol. 9, no. 3, pp. 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.008>
17. Benmachiche M., Marques-Vidal P., Waeber G., Méan M. In-hospital mortality is associated with high NT-proBNP level. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 11, p. e0207118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207118>
18. Zile M. R., Desai A. S., Agarwal R., Bharmi R., Dalal N., Adamson P. B., Maisel A. S. Prognostic value of brain natriuretic peptide vs history of heart failure hospitalization in a large real-world population. *Clinical Cardiology*, 2020, vol. 43, no. 12, pp. 1501–1510. <https://doi.org/10.1002/clc.23468>
19. Chen H. H. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, vol. 49, no. 10, pp. 1089–1091. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.013>
20. Hawkrigde A. M., Heublein D. M., Bergen H. R. 3rd, Cataliotti A., Burnett J. C., Jr, Muddiman D. C. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, vol. 102, no. 48, pp. 17442–17447. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508782102>
21. Borodulin K., Tolonen H., Jousilahti P., Jula A., Juolevi A., Koskinen S. [et al.]. Cohort Profile: The National FINRISK Study. *International Journal of Epidemiology*, 2018, vol. 47, no. 3, pp. 696–696i. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx239>
22. Ardashev A. V., Belenkov Yu. N., Matyukevich M. Ch., Snezhitskii V. A. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologiya [Cardiology]*, 2021, vol. 61, no. 2, pp. 91–98 (in Russian).

### Информация об авторах

*Матюкевич Марина Чеславовна* – аспирант. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-4890-2092>. E-mail: [marinamat0305@gmail.com](mailto:marinamat0305@gmail.com)

*Снежицкий Виктор Александрович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

*Степура Татьяна Леонидовна* – канд. биол. наук. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>. E-mail: [tatianastepuro31@gmail.com](mailto:tatianastepuro31@gmail.com)

### Information about the authors

*Marina Ch. Matsiukevich* – Postgraduate student. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-4890-2092>. E-mail: [marinamat0305@gmail.com](mailto:marinamat0305@gmail.com)

*Victor A. Snezhitskiy* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1706-1243>

*Tatsiana L. Stepuro* – Ph. D. (Biol.). Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-3337-4231>. E-mail: [tatianastepuro31@gmail.com](mailto:tatianastepuro31@gmail.com)