



Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Панарина А. Я., Лифшиц Г. И.

В настоящее время в клинической практике широко используются натрийуретические пептиды (в т.ч. мозговой натрийуретический пептид (BNP)) в качестве биомаркеров различных сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование структуры и функции генетического локуса NPPA — NPPB может помочь лучше выявлять пациентов с риском будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, сердечной недостаточности.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, генетические маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск, Россия.

Панарина А. Я.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a.kovaleva@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, НУП — натрийуретический пептид, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CNP — натрийуретический пептид С-типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SNP — однонуклеотидные полиморфизмы.

Рукопись получена 17.04.2024

Рецензия получена 31.05.2024

Принята к публикации 13.06.2024



Для цитирования: Панарина А. Я., Лифшиц Г. И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5906. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906. EDN UGAWRK

Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases

Panarina A. Ya., Lifshits G. I.

Currently, natriuretic peptides (including brain natriuretic peptide (BNP)) are widely used in clinical practice as biomarkers for various cardiovascular diseases. Study of the structure and function of NPPA-NPPB locus can help to better identify patients at risk of future cardiovascular diseases, in particular heart failure.

Keywords: genetic polymorphisms, natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, genetic markers.

Relationships and Activities: none.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia.

Panarina A. Ya.* ORCID: 0000-0002-7041-5071, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Corresponding author: a.kovaleva@inbox.ru

Received: 17.04.2024 **Revision Received:** 31.05.2024 **Accepted:** 13.06.2024

For citation: Panarina A. Ya., Lifshits G. I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5906. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906. EDN UGAWRK

Генетика натрийуретического пептида (НУП) включает изучение генетических вариантов, ассоциированных с этим пептидом, его рецепторами и смежными молекулярными компонентами, которые участвуют в его синтезе, регуляции и метаболизме. Исследования в этой области могут раскрывать связи между генетическими полиморфизмами и риском развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или других патологических состояний. Например, варианты генов, кодирующих мозговой НУП (brain natriuretic peptide, BNP) или его рецепторы, могут быть ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью

(СН), фибрилляцией предсердий и другими заболеваниями сердца и сосудов. Однако механизмы, через которые эти генетические варианты могут влиять на развитие заболеваний, могут быть сложными и требуют дополнительного изучения.

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных генетике НУП (предсердного НУП (atrial natriuretic peptide, ANP), BNP, НУП С-типа (C-type natriuretic peptide, CNP) и N-концевого промозгового НУП (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)). Анализ литературы проводил-

Ключевые моменты

- Использование маркеров натрийуретических пептидов (BNP и/или NT-proBNP) в сочетании с другими методами диагностики — электрокардиографией, рентгенографией грудной клетки и эхокардиографией, остается золотым стандартом диагностики сердечной недостаточности (СН).
- Генетическое исследование маркеров натрийуретических пептидов — важный шаг к персонализированной медицине в области СН.
- Будущие исследования необходимы для изучения важности вклада генетического тестирования BNP и терапии на основе BNP в лечение и профилактику СН.

Key messages

- The use of natriuretic peptide markers (BNP and/or NT-proBNP) in combination with other diagnostic methods — electrocardiography, chest radiography and echocardiography, remains the gold standard for the diagnosis of heart failure (HF).
- Genetic testing of natriuretic peptide markers is an important step towards personalized care for HF.
- Future studies are needed to study the importance of the contribution of BNP genetic testing and BNP-based therapy in the treatment and prevention of HF.

ся с использованием зарубежных и отечественных источников. Поиск проводился с помощью электронных библиографических баз данных — ScienceDirect, PubMed, MedLine, ClinicalTrials, eLIBRARY, РИНЦ. Для поиска литературных данных использовались следующие ключевые слова: генетические маркеры НУП, генетические полиморфизмы НУП, NT-proBNP, сердечная недостаточность, N terminal pro B type natriuretic peptide, genetic markers of natriuretic peptide, genetic polymorphisms, heart failure. Всего было проанализировано 163 источника литературы. Поиск включал систематические обзоры, опубликованные и неопубликованные рандомизированные контролируемые исследования и репрезентативные контролируемые наблюдательные исследования, в которых сообщалось о скорректированных оценках эффекта. В окончательный анализ публикаций не включались постерные доклады, диссертации и симпозиумы, были включены описания только крупномасштабных рандомизированных исследований, проведенных за последние 5 лет. Всего в окончательном анализе публикаций было рассмотрено 22 статьи.

Результаты

Биохимия НУП

Группа НУП состоит из трёх биологически активных пептидов: ANP, BNP и CNP [1]. ANP синтезируется и высвобождается главным образом предсердными миоцитами сердца, отсюда и название пептида. BNP синтезируется преимущественно в желудочках сердца, но также встречается в меньших количествах в предсердиях. CNP обычно вырабатывается в эндотелии кровеносных сосудов, хотя также может быть найден в других тканях, таких как мозг, почки и сердце. ANP и BNP представляют собой полипептиды, состоящие из 28 аминокислот, и име-

ют схожую структуру, но у них есть различия в последовательности аминокислот. ANP синтезируется и высвобождается предсердными миоцитами сердца, в ответ на увеличение объема крови в желудочках сердца. Оба пептида синтезируются в результате преобразования их предшественников (pro-ANP и pro-BNP) в биологически активную форму. ANP и BNP метаболизируются в основном в почках с помощью нейтральной эндопептидазы (NEP) и других протеаз [1, 2]. Это приводит к образованию меньших биологически неактивных фрагментов, которые выводятся из организма с мочой. CNP обладает разнообразными биологическими функциями, включая регуляцию артериального давления (АД), роста и развития сосудов, а также костного метаболизма. В отличие от ANP и BNP, CNP часто связан с развитием костных тканей и играет важную роль именно в регуляции роста костей. Хотя ANP и BNP выполняют схожие функции в регуляции гемодинамики и гомеостаза жидкости, их различная экспрессия, структура и места действия могут приводить к некоторым различиям в их биологических эффектах и физиологическом значении. BNP оказывает ряд физиологических эффектов, включая вазодилатацию, снижение АД, ингибирование реабсорбции натрия и воды в почках, а также стимуляцию диуреза и натрийуреза [2]. Он также оказывает ингибирующее воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что важно для поддержания гомеостаза АД [3]. Аномалии в гене *NPPA* и гене *NPPB* или изменения в экспрессии BNP могут привести к различным нарушениям сердечно-сосудистой системы, таким как АГ, СН и другие патологии.

Роль НУП в патогенезе ССЗ

BNP играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, особенно, в развитии и прогрессировании ССЗ. Пока вклад в патогенез ССЗ не

до конца изучен, но некоторые механизмы его действия можно предположить на основании имеющихся данных и исследований [1, 4]:

1. Вазорегуляция. В условиях ССЗ, таких как АГ или СН, этот эффект BNP может оказывать благоприятное воздействие на работу сердца и кровеносных сосудов.

2. Проплиферация и ремоделирование сосудов. BNP также может влиять на пролиферацию и ремоделирование сосудистой ткани. В физиологической норме эти функции обеспечивают адаптацию здорового организма к изменяющимся условиям, но в условиях ССЗ это повышает риск нежелательных эффектов: гипертрофии миокарда или гиперплазии сосудов.

3. Взаимодействие с другими регуляторами. BNP может взаимодействовать с другими регуляторами сердечно-сосудистой системы, такими как ангиотензин II и НУП ANP и CNP. Эти взаимодействия могут оказывать комплексное влияние на функции сердца и сосудов в условиях различных заболеваний.

4. Метаболические эффекты. Существуют данные, указывающие на то, что BNP может оказывать влияние на метаболические процессы, такие как глюкоза-инсулиновый метаболизм и липидный профиль. Эти эффекты могут быть важными в патогенезе метаболических нарушений, которые часто сопровождают ССЗ. Убедительные данные свидетельствуют о том, что и ANP, и BNP регулируют энергетический баланс путем повышения эффективности митохондрий и снижения липогенеза *in vitro* и у экспериментальных животных *in vivo* [5]. Это также согласуется и с тем, что как концентрация ANP, так и BNP у здоровых людей среднего возраста отрицательно связаны с уровнем липидов и другими маркерами метаболического синдрома [6, 7]. Предполагается, что эта обратная зависимость со временем будет усиливаться. Вероятно, уменьшая атеросклеротические изменения и снижая жесткость артерий, НУП улучшают снижение нагрузки на левый желудочек и помогают поддерживать высокую работоспособность миокарда на протяжении всей жизни.

Однако следует отметить, для полного понимания роли НУП в патогенезе различных ССЗ необходимы более крупные детальные исследования и длительные клинические наблюдения, на основе которых в дальнейшем должны проводиться разработки потенциальных терапевтических стратегий лечения ССЗ.

Роль BNP и NT-proBNP в диагностике ССЗ

Одним из основных применений BNP и NT-proBNP является выявление и оценка СН. Уровень BNP и NT-proBNP в крови обычно повышается при СН из-за дилатации желудочков, повышенного давления в сердце и ухудшения функции сердца. Измерение этих биомаркеров помогает в дифференциальной диагностике дыхательной недостаточно-

сти и других состояний, которые могут имитировать симптомы СН. Таким образом, уровень BNP и NT-proBNP может использоваться для оценки тяжести СН и прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с СН. Уменьшение уровня этих биомаркеров может свидетельствовать об улучшении функции сердца и прогнозе. BNP и NT-proBNP считаются золотым стандартом биомаркеров при СН и получили рекомендацию класса IA в клинических руководствах, включая Американскую кардиологическую ассоциацию (АНА) и Европейское общество кардиологов (ESC) [8, 9]. Однако на клиническую интерпретацию влияют такие факторы, как ожирение, которое снижает уровни в сыворотке, и различные состояния, такие как возраст, заболевания сердца, нарушения клапанов, фибрилляция предсердий и почечная недостаточность, которые повышают концентрации в плазме. BNP и NT-proBNP имеют схожую клиническую ценность для оценки сердечной функции, хотя NT-proBNP более стабилен и, по-видимому, не зависит от изменений в антикоагулянтах, контейнерах для сбора, положении тела или циркадном ритме [10].

Синтез и метаболизм BNP

Синтез BNP начинается с транскрипции гена *NPPB* в прекурсорный протеин, известный как pro-BNP. Затем проходит посттрансляционную модификацию и обработку в различных органеллах клетки, в результате чего образуется активный BNP. Процесс синтеза и обработки BNP включает в себя следующие этапы:

1. Транскрипция гена *BNP*. Ген *NPPB*, кодирующий BNP, транскрибируется в мРНК под действием РНК-полимеразы.

2. Трансляция: мРНК BNP затем транслируется на рибосомах, где происходит синтез прекурсорного протеина — pro-BNP.

3. Посттрансляционная модификация: pro-BNP проходит посттрансляционную модификацию в эндоплазматическом ретикулуме и далее в аппарате Гольджи, где происходит удаление сигнального пептида и образование биологически активного BNP.

4. Секреция. Сформированный BNP экспортируется из клетки и высвобождается в окружающую среду, где он может оказывать свои биологические эффекты.

Метаболизм BNP происходит в основном в почках и других тканях с помощью различных протеолитических ферментов, таких как нейтральная эндопептидаза (NEP) и аминопептидаза N. Эти ферменты разрушают BNP на меньшие фрагменты, которые теряют свою биологическую активность. Эти фрагменты затем выводятся из организма через мочу. Метаболизм BNP является важным аспектом его регуляции в организме, обеспечивая контроль его уровня и длительности действия.

Генетические полиморфизмы BNP

Гены *NPPA* и *NPPB*, кодирующие ANP и BNP, соответственно. Оба гена обильно экспрессируются в миокарде предсердий и желудочков на эмбриональных и внутриутробных стадиях. После рождения оба гена продолжают экспрессироваться в сердце, однако постнатальная экспрессия *NPPA* сильно подавляется в желудочках [11, 12]. При стрессе про-пептиды высвобождаются сердцем, а желудочковая экспрессия как *NPPA*, так и *NPPB* сильно увеличивается в кардиомиоцитах [2]. Из-за этой особенности продукты гена, особенно NT-proBNP, который имеет более длительный период полураспада по сравнению с BNP и ANP, служат надежными молекулярными маркерами для оценки заболеваний сердца и прогрессирования хронической СН [3]. Патогенез СН, включающий в себя гемодинамическую перегрузку и повышенное растяжение стенок левого желудочка, а также повышенную нейрогормональную сигнализацию через ангиотензин II и эндотелин, все стимулы приводят к мощной транскрипционной активации локуса *NPPA/NPPB* как в ткани предсердий, так и желудочков. Было продемонстрировано, что связанная с СН активация экспрессии генов *NPPA/NPPB* частично осуществляется митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPKs), в частности, опосредованными через внеклеточную сигнальную киназу (ERK-). При этом GATA4, NFAT и миокардин являются примерами вовлеченных ключевых факторов транскрипции [3, 13]. Кроме того, *NPPA* также в настоящее время используется как маркер дифференцировки камер миокарда и врожденных пороков сердца [2, 13].

Таким образом, циркулирующий BNP служит компенсаторным механизмом, компенсирующим чрезмерную сосудистую вазоконстрикцию при снижении насосной способности сердца. Однако мало что известно о генетических детерминантах BNP. Хотя в небольшом количестве научных работ исследовались генетические факторы, участвующие в вариабельности НУП у здоровых пациентов без СН, их роль и функции конкретно в сердечно-сосудистой системе никогда не оценивалась [14, 15]. Лучшее понимание генетических факторов риска, связанных с изменчивостью НУП, может помочь лучше выявлять пациентов с риском развития ССЗ в будущем. Полногеномные ассоциативные исследования выявили корреляцию между генетическими вариантами, выявленными в локусе *NPPA-NPPB*, и уровнями НУП в крови пациентов с сердечной дисфункцией. Вариант (rs5065) в кодирующей области *NPPA* [16] и интронный вариант (rs1023252) в *CLCN6* [17] связаны с уровнями NT-proBNP у пациентов с тяжелой СН. В недавнем крупном исследовании STANISLAS (1555 человек) подтверждено, что генетические полиморфизмы связаны с уровнями НУП и диасто-

лической функцией [18]. В этом исследовании проводилось полногеномное исследование ассоциации (GWAS) и анализ генов-кандидатов, ориентированных на гены *NPPB-NPPA*, а также изучение их связи с ССЗ. Было получено семь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые были расположены в одном и том же кластере генов, состоящем из *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза), *CLCN6* (хлоридный потенциал-зависимый канал 6), *NPPA*, *NPPB* и *C1orf167* (хромосома 1, открытая рамка считывания 167). Результаты, показали, что экспрессия гена *NPPA* была прямо связана с уровнями циркулирующего NT-proBNP. Кроме того, шесть SNP из генетического локуса *NPPA-NPPB* были связаны с диастолической функцией (показатель E на эхокардиографии) и метаболическими особенностями (гликированный гемоглобин). Эти результаты позволяют предположить, что полиморфизмы НУП могут оказывать влияние на ранних стадиях ССЗ [18]. В другом крупном исследовании оценили наследуемость и изучили генетические ассоциации SNP в области гена *BNP* с циркулирующим NT-proBNP и распространенными ССЗ у 4331 участника семейного исследования долгой жизни [19]. Генотипы 10 SNP из областей *NPPB* и *NPPA* были протестированы на связь с NT-proBNP и распространенными сердечно-сосудистыми факторами риска. NT-proBNP был достоверно наследуемым ($h^2=0,21$; $p=4 \times 10^{-14}$), а минорные аллели rs632793 ($p<0,001$) и rs41300100 ($p=0,05$) ассоциировались с более высокими циркулирующими уровнями NT-proBNP. Таким образом, в этом семейном исследовании субъектов с исключительной продолжительностью жизни выявили несколько аллельных вариантов в области гена *BNP*, ассоциированных с уровнями NT-proBNP и распространенностью ССЗ [19]. В еще одном клиническом исследовании аллель rs198389 G в промоторе *NPPB* был связан с повышенным уровнем NT-proBNP на протяжении всей взрослой жизни, снижением систолического АД (1,6 мм рт.ст., $p=0,006$), диастолического АД (1 мм рт.ст., $P=0,003$), АГ (отношение шансов 0,81 [0,72-0,92], $p=0,002$) и смертности от ССЗ (отношение рисков 0,75 [0,61-0,92]), а также увеличением продолжительности жизни [20]. В исследовании STOP-HF минорный аллель C генетического варианта *BNP* rs198389 был связан с более высоким циркулирующим уровнем BNP и более низким риском гипертонии [21]. Кроме того, в 5-летнем последующем исследовании носители аллеля C также имели меньший риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Можно предположить, что т.к. физиологическое действие BNP — пролиферация и ремоделирование миоцитов вместе с подавлением РААС [1], то более высокие уровни BNP в плазме, связанные с аллелем C rs198389, могут со временем препятствовать пагубному ремоделированию струк-

туры сердца. В подтверждение этого заключения среди носителей минорного аллеля использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента было менее распространено, возможно, вследствие защитного действия BNP. Результаты этого исследования согласуются с данными о том, что хроническое повышение уровня BNP у крыс с гипертонией, вызванное генной терапией BNP, улучшает структуру и функцию сердечного миокарда [22]. Важно отметить, что в этой исследовательской работе носители аллеля C rs198389 также имели меньший риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что позволяет предположить, что более высокие уровни циркулирующего BNP в сыворотке крови действительно могут оказывать благоприятный плеiotропный эффект на клинические исходы ССЗ в долгосрочной перспективе. И наоборот, субъекты, у которых отсутствовал защитный аллель C rs198389, связанный с более высокими уровнями BNP, были идентифицированы как субъекты с повышенным сердечно-сосудистым риском [21]. Таким образом, актуальность генетического исследова-

ния биомаркеров НУП у пациентов с ССЗ как никогда значима. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут привести к ранней оценке риска и выбору соответствующей терапии, которая позволит снизить риск прогрессирования СН и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Изучение генетических полиморфизмов НУП важно, поскольку они могут влиять на риск развития и течение ССЗ, включая АГ и СН. Генетические полиморфизмы могут также помочь в определении прогноза заболевания и ответа на лечение, что делает их потенциально ценными маркерами для персонализированной медицины. Кроме того, понимание этих полиморфизмов может способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение исходов для пациентов с ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Nikolaev KYu, Shilova AV, Kovaleva AY, Lifshits GI. Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1): 5188. (In Russ.) Николаев К.Ю., Шилова А.В., Ковалева А.А., Лифшиц Г.И. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5188. doi:10.15829/1560-4071-2023-5188.
- Litvinukova M, Talavera-Lopez C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart. *Nature*. 2020;588:466-72. doi:10.1038/s41586-020-2797-4.
- Rubattu S, Stanzione R, Cotugno M, et al. Epigenetic control of natriuretic peptides: implications for health and disease. *Cell. Mol. Life Sci*. 2020;77:5121-30. doi:10.1007/s00018-020-03573-0.
- Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):78-85. (In Russ.) Лепухина А.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):78-85. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85.
- Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. *Physiol Rev*. 2016;96(2):751-804. doi:10.1152/physrev.00022.2015.
- Qiao Z, Zheng KI, Zhu P, et al. Lower levels of plasma NT-proBNP are associated with higher prevalence of NASH in patients with biopsy-proven NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(10):1820-25. doi:10.1016/j.numecd.2020.05.017.
- Okamoto C, Tsukamoto O, Hasegawa T, et al. Lower B-type natriuretic peptide levels predict left ventricular concentric remodeling and insulin resistance. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):636-47. doi:10.1002/ehf2.13700.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Kayani M, Fatima N, Yarra PC, et al. Novel Biomarkers in Early Detection of Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(2):e53445. doi:10.7759/cureus.53445.
- Man JCK, van Duijvenboden K, Krijger PHL, et al. Genetic Dissection of a Super Enhancer Controlling the Nppa-Nppb Cluster in the Heart. *Circ Res*. 2021;128(1): 115-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317045.
- Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):103-13. (In Russ.) Ковалева А.А., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103-13. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113.
- Gidlöf O. Toward a New Paradigm for Targeted Natriuretic Peptide Enhancement in Heart Failure. *Front Physiol*. 2021;12:650124. doi:10.3389/fphys.2021.650124.
- Salo PP, Havulinna AS, Tukiainen T, et al. Genome-Wide Association Study Implicates Atrial Natriuretic Peptide Rather Than B-Type Natriuretic Peptide in the Regulation of Blood Pressure in the General Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6):e001713. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001713.
- Johansson Å, Eriksson N, Lindholm D, et al. PLATO Investigators. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Hum Mol Genet*. 2016;25(7):1447-56. doi:10.1093/hmg/ddw012.
- Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):536-42. doi:10.1007/s11897-017-0365-5.
- Man J, Barnett P, Christoffels VM. Structure and function of the Nppa-Nppb cluster locus during heart development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(8):1435-44. doi:10.1007/s00018-017-2737-0.
- Xhaard C, Rouget R, Vodovar N, et al. Impact of natriuretic peptide polymorphisms on diastolic and metabolic function in a population cohort: insights from the STANISLAS cohort. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):729-39. doi:10.1002/ehf2.13674.
- Yang Y, Zmuda JM, Wojczynski MK, et al. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*. 2021;16(3):e0248726. doi:10.1371/journal.pone.0248726.
- Seidemann SB, Vardeny O, Claggett B, et al. 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. doi:10.1161/JAHA.116.005257.
- Cannone V, Ledwidge M, Watson C, et al. STOP-HF Trial: Higher Endogenous BNP and Cardiovascular Protection in Subjects at Risk for Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(6):497-504. doi:10.1016/j.jacbs.2021.05.001.
- Cataliotti A, Tonne JM, Bellavia D, et al. Long-term cardiac pro-B-type natriuretic peptide gene delivery prevents the development of hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2011;123(12):1297-305. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981720.