

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS989692 ГЕНА НЕПРИЛИЗИНА (ММЕ) С УРОВНЕМ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



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

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Вариабельность активности натрийуретических пептидов (НУП) отчасти обусловлена генетически, что подтверждается ассоциацией полиморфных вариантов генов, кодирующих мозговой натрийуретический пептид (BNP) и предсердный натрийуретический пептид (ANP) с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель. Оценить распределение частот аллелей и генотипов SNP rs989692 гена неприлизина (ММЕ). Определить связь SNP rs989692 ММЕ с концентрацией НУП и растворимого неприлизина и оценить его прогностическое значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% и постоянной или длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В основную группу были включены 152 пациента с СН, в контрольную группу 35 лиц без ССЗ. Всем пациентам определены уровни ANP, BNP, NT-proBNP и растворимого неприлизина. Генетическое исследование SNP rs989692 гена ММЕ проводилось методом полимеразной цепной реакции. Конечная точка: госпитализация, связанная с прогрессированием СН. Комбинированная конечная точка: госпитализация по причине прогрессирования СН, впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия напряжения, инфаркт миокарда.

Результаты. Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs989692 ММЕ статистически не различалось между контрольной и опытной группами. Уровни ANP, BNP и неприлизина у пациентов с СН в сочетании с ФП не различались в зависимости от генотипа SNP rs989692 ММЕ. Пациенты с СН с ФВ ЛЖ <50% с ФП и генотипом ТТ rs989692 ММЕ имели более высокие уровни NT-proBNP (у пациентов с генотипом СС – 964 [655,1; 1724] пг/мл, с генотипом ТС – 1074,1 [857; 1944] пг/мл, с генотипом ТТ – 2992 [886; 4885] пг/мл, $p < 0,05$). Наличие гомозиготного генотипа ТТ у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и ФП ассоциировано с повышенным риском развития неблагоприятного ССС, ОШ=1,9 [95% ДИ от 1,2 до 3,09].

Выводы. Пациенты с СН с ФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей формой ФП с гомозиготным генотипом ТТ rs989692 гена ММЕ имеют более высокие уровни NT-proBNP и более высокий риск развития неблагоприятного ССС.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, неприлизин, ген ММЕ, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Матюкевич, М. Ч. Связь полиморфного варианта rs989692 гена неприлизина (ММЕ) с уровнем натрийуретических пептидов и его клиническое значение у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий, Т. Л. Степура // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 2. С. 137-144. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-137-144>

Введение

В настоящее время активно изучается роль системы натрийуретических пептидов (НУП) в патофизиологии, диагностике, лечении и оценке прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1]. Вариабельность активности системы НУП, которая проявляется в изменении процессов синтеза или элиминации, отчасти обусловлена генетически, что подтверждается ассоциацией полиморфных вариантов генов, кодирующих мозговой натрийуретический пептид (NPPV) и предсердный натрийуретический пептид (NPPA) с уровнем НУП, а также с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. НУП все чаще исследуются в направлении персонализированных подходов в ведении пациентов [4, 5]. Значимость роли компонентов системы НУП в развитии и лечении СН подтверждается тем, что одним из наиболее эффективных средств лечения СН при-

знан препарат, воздействующий на активность неприлизина и системы НУП.

Известны два основных механизма биодegradации компонентов НУП, первый – расщепление рецептором натрийуретических пептидов типа С или с участием мембраносвязанной металлопротеиназы неприлизина, которая расщепляет НУП до биологически неактивных форм. Белок неприлизина кодируется геном ММЕ. Мембраносвязанная (растворимая) форма неприлизина циркулирует в крови, спинномозговой жидкости и моче, сохраняя свою каталитическую активность [6, 7]. Установлено, что изменение уровня циркулирующего неприлизина ассоциировано с рядом заболеваний, таких как метаболический синдром, заболевания легких, ревматоидный артрит и болезнь Альцгеймера [8, 9, 10]. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНс-нФВ ЛЖ) повышенный уровень неприлизина в

плазме ассоциирован с более высоким риском смерти от ССЗ как у пациентов со стабильным течением СН, так и у пациентов с острой СН [11, 12]. В то же время у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ ЛЖ) данная связь отсутствует [13].

В исследовании D. Lanfear et al. [5] однонуклеотидный полиморфный вариант (single-nucleotide polymorphism, SNP) rs989692 гена неприлизина MME ассоциирован с изменениями в фармакокинетике экзогенного мозгового натрийуретического пептида (BNP). Изучение связи между полиморфными вариантами гена MME и концентрацией НУП поможет определить наличие потенциальной генетической предрасположенности к снижению активности системы НУП и ее адаптивных функций в целом, а также оценить возможность использования указанного гена в качестве маркера-предиктора ССЗ.

Цель – оценить распределение частот аллелей и генотипов SNP rs989692 гена MME. Определить связь SNP rs989692 MME с концентрацией субстратов системы НУП и растворимого нестрилизина в сыворотке крови, а также оценить прогностическое значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% и постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП.

Материал и методы

Всего в исследование были включены 187 пациентов. В основную группу вошли 152 пациента с СНсФВ ЛЖ <50% и ишемической болезнью сердца (ИБС), в контрольную группу – 35 лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих ССЗ. Критерии включения в основную группу: документально зафиксированная манифестация СН в течение не менее трех месяцев до момента включения в исследование. Постоянная или длительно персистирующая (>12 месяцев) форма ФП. Диагноз ИБС был верифицирован при наличии $\geq 50\%$ стеноза коронарной артерии, по данным коронароангиографии (КАГ). Критерии невключения в основную группу: пароксизмальная форма ФП, острый инфаркт миокарда (ИМ), прогрессирующая стенокардия напряжения, миокардит, СН в стадии декомпенсации, структурные заболевания клапанов, оперированные клапанные пороки любой локализации, выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м²), изменения уровня гормонов щитовидной железы и электролитные нарушения.

Количественное определение уровня предсердного натрийуретического пептида (atrial natriuretic peptide ANP), мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide BNP), N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и растворимого нестрилизина в сыворотке венозной крови проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа Human ANP ELISA Kit,

Human BNP ELISA Kit, Human NT-proBNP ELISA Kit, Human MME (Nepriylisin) ELISA Kit, соответственно. Методика проводилась согласно инструкции, предоставленной производителем. Ожидаемые нормальные значения: для ANP – 50-200 пг/мл; для BNP – 0-30 пг/мл и для NT-proBNP – 0-125 пг/мл, для MME – 0-20 пг/мл.

Генетическое исследование полиморфных локусов rs989692 гена MME проводилось при помощи прибора для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени Rotor-Gene Q-5 (PLEX HRM) с использованием реагентов TaqMan MasterMix и TaqMan SNP Genotyping Assays, USA.

Конечными точками исследования приняты госпитализация, связанная с прогрессированием СН, и комбинированная конечная точка, которая включала госпитализацию по причине прогрессирования СН, впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия напряжения, инфаркт миокарда.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и StatTech v. 2.6.5 (ООО "Статтех", Россия). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Описательные статистические характеристики численных показателей были представлены в виде Me [Lq; Uq], где Me – медиана, [Lq 25-й перцентиль; Uq 75-й перцентиль]. Сравнение различий показателей между двумя группами проводилось при помощи непараметрического критерия U-критерий Манна-Уитни, между тремя и более группами – непараметрического H-критерия Краскела-Уоллеса. Качественные показатели в группах описывались при помощи абсолютной (n) и относительной частот встречаемости (процента). Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Этапы исследования соответствовали стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [14]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты и обсуждение

Всего в исследовании приняли участие 187 пациентов со средним значением возраста 59 [53; 63] лет, среди них 158 лиц мужского пола (84,5%). На первоначальном этапе с помощью онлайн-калькулятора выполнен расчет соответствия распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга для всей выборки. Полученное значение ($\chi^2=0,5$) свидетельствует о выполнении условий данного равновесия и дает возможность интерпретировать результаты,

полученные при обследовании данной выборки. Распределение частот генотипов и аллелей rs989692 ММЕ в общей выборке представлено в таблице 1.

Таблица 1. – Распределение частот генотипов и аллелей rs989692 ММЕ во всей исследуемой выборке

Table 1 – The genotype and allele frequencies of rs989692 ММЕ in the study sample

rs989692 ММЕ	
Генотип (n=187)	
ТТ, n (%)	40 (21,4)
ТС, n (%)	87 (46,5)
СС, n (%)	60 (32,1)
Аллель (n=374)	
Аллель Т, n (%)	167 (45)
Аллель С, n (%)	207 (55)

Средний возраст пациентов основной группы с СНсФВ ЛЖ <50% составил 60 [54; 64] лет, что оказалось сопоставимым с возрастом лиц контрольной группы – 57 [54; 60] лет. Количество пациентов мужского пола не различалось между группами. Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs989692 ММЕ достоверно не различалось между контрольной и опытной группами (табл. 2). Распределение генотипов и частоты встречаемости минорного аллеля не различалось между пациентами опытной и контрольной групп.

Таблица 2. – Распределение частот генотипов и аллелей rs989692 ММЕ в группе пациентов с СНсФВ <50% и в контрольной группе

Table 2. – The genotype and allele frequencies of rs989692 ММЕ in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction <50% and in the control group

	СНсФВ ЛЖ <50% (генотип, n=152) (аллель, n=304)	Контроль (генотип, n=35) (аллель, n=70)
rs989692 ММЕ		
ТТ, n (%)	35 (23)	5 (14)
ТС, n (%)	72 (47)	15 (43)
СС, n (%)	45 (30)	15 (43)
Аллель Т, n (%)	142 (47)	25 (36)

Для оценки распределения частот и генотипов у пациентов с СН в сочетании с ФП и без ФП пациенты опытной группы были дополнительно разделены на 2 группы. В группу 1 были включены 92 пациента (60,5%), которые имели постоянную или длительно персистирующую форму ФП, а 60 пациентов (39,5%) с синусовым ритмом были включены в группу 2.

В проведенном нами исследовании частота распределения генотипов и аллелей rs989692 ММЕ в группе с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП не отличается в сравнении с таковыми у пациентов с СН и синусовым ритмом, таблица 3.

Таблица 3. – Сравнение распределения частот генотипов и аллелей rs989692 гена ММЕ

Table 3. – Comparing of genotype and allele frequencies of rs989692 ММЕ

	СНсФВ ЛЖ <50% и СР (генотип, n=60) (аллель, n=120)	СНсФВ ЛЖ <50% и ФП (генотип, n=92) (аллель, n=184)
rs989692 ММЕ		
ТТ, n (%)	16 (27)	19 (21)
ТС, n (%)	23 (38)	49 (53)
СС, n (%)	21 (35)	24 (26)
Аллель Т, n (%)	55 (46)	87 (47)

Период наблюдения за пациентами опытной группы с СНсФВ ЛЖ <50% составил 12,1 [от 9 до 14] месяца. Всего за период наблюдения из-за прогрессирования СН были госпитализированы 34 пациента, 7 пациентов (4,6%) с впервые возникшей стенокардией напряжения, 19 пациентов (12,5%) с прогрессирующей стенокардией напряжения и 3 пациента (2%) с ИМ. В группе пациентов с СН и ФП – 25 пациентов (73,5%) по причине прогрессирования СН, 3 пациента (2%) с впервые возникшей стенокардией напряжения и 8 пациентов (8,7%) с прогрессирующей стенокардией напряжения.

Распределение частот генотипов и аллелей rs989692 гена ММЕ в группе пациентов с СН и ФП в зависимости от наступления госпитализации, связанной с прогрессированием СН, представлено в таблице 4.

Таблица 4. – Распределение частот генотипов в зависимости от наступления госпитализации у пациентов с СН и ФП

Table 4. – The genotype and allele frequencies of rs989692 ММЕ in patients with heart failure and atrial fibrillation depending on the onset of hospitalization

СН и ФП (n=92)			
	Госпитализированные (генотип, n=25) (аллель, n=50)	Не госпитализированные (генотип, n=67) (аллель, n=134)	р
rs989692 ММЕ			
ТТ, n (%)	9 (36)	10 (15)	0,05
ТС, n (%)	11 (44)	38 (57)	0,4
СС, n (%)	5 (20)	19 (28)	0,6
Аллель Т, n (%)	29 (58)	58 (43)	0,1

В группе пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП, госпитализированных вследствие прогрессирования СН, чаще встречался генотип ТТ rs989692 ММЕ, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

В группе пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% и ФП, у которых наступила госпитализация, связанная с прогрессированием СН, эпизод впервые возникшей или прогрессирующей стенокардии напряжения статистически значимо чаще встре-

Таблица 5. – Сравнение распределения частот генотипов в зависимости от наступления комбинированной конечной точки у пациентов с СН и ФП

Table 5. – The genotype and allele frequencies of rs989692 in patients with heart failure and atrial fibrillation MME depending on the onset of composite endpoint

	СН и ФП (n=92)		
	Госпитализированные (генотип, n=36) (аллель, n=72)	Не госпитализированные (генотип, n=56) (аллель, n=112)	p
rs989692 MME			
ТТ, n (%)	12 (33)	7 (12)	0,03
ТС, n (%)	16 (45)	33 (59)	0,25
СС, n (%)	8 (22)	16 (29)	0,7
Аллель Т, n (%)	40 (56)	47 (42)	0,1

чался генотип ТТ rs989692 MME (табл. 5). Наличие генотипа ТТ rs989692 MME ассоциировано с увеличением риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в группе пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% и постоянной или персистирующей формой ФП, ОШ=1,9 [95% ДИ от 1,2 до 3,09].

Уровни компонентов системы НУП в зависимости от генотипа rs989692 MME в группе пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% представлены в таблице 6, а в группе пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей формой ФП – в таблице 7.

Таблица 6. – Уровень НУП в зависимости от генотипа rs989692 MME у пациентов с СНсФВ ЛЖ <50%

Table 6. – Levels of natriuretic peptides in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction <50% depending on genotype of rs989692 MME

	rs989692 MME		
	ТТ	ТС	СС
BNP, пг/мл	246,8 [173; 712]	252 [244,1; 470,4]	276,6 [243,8; 515,9]
NT-proBNP, пг/мл	1300 [523; 4316]	1024 [695; 1956]	915 [634,8; 1385]
ANP, пг/мл	163,3 [139; 221]	165,4 [146,1; 225,7]	158,4 [139; 215,1]
Неприлизин, пг/мл	1 [0,3; 6,3]	1,2 [0,3; 12,1]	1,7 [0,7; 10,2]

Таблица 7. – Уровень НУП в зависимости от генотипа rs989692 MME у пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% и ФП

Table 7. – Levels of natriuretic peptides in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction <50% and atrial fibrillation depending on genotype of rs989692 MME

	rs989692 MME		
	ТТ	ТС	СС
BNP, пг/мл	411,8 [246; 835]	253,5 [245,9; 450,8]	327,1 [248,5; 528,9]
NT-proBNP, пг/мл	2992 [886; 4885]*	1074,1 [857; 1944]	964 [655,1; 1724]
ANP, пг/мл	193,1 [148,2; 266,1]	166,5 [147; 225,7]	189,2 [149,5; 287,5]
Неприлизин, пг/мл	1,7 [0,5; 8,6]	1,2 [0,4; 7,9]	2,9 [0,7; 22,3]

Примечание – * – статистически значимые различия с генотипом СС, p < 0,05

В группе пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с ФП пациенты с гомозиготным генотипом ТТ rs989692 MME имели более высокие уровни NT-proBNP в сравнении с пациентами с генотипом СС rs989692 MME (2992 [886; 4885] пг/мл против 964 [655,1; 1724] пг/мл, p=0,02).

Исследование системы НУП, особенно BNP и NT-proBNP, актуально в области изучения патофизиологии СН, расширения возможностей диагностики, прогноза и терапии СН [15]. Однако активность системы НУП подвержена индивидуальным особенностям и отчасти обусловлена генетической изменчивостью [16]. Это подтверждается тем, что ответ на введение экзогенного BNP (несиритид, карперитид) также имеет выраженную индивидуальную вариабельность с нестабильными терапевтическими и побочными эффектами. Отчасти эта вариабельность обусловлена генетически, о чем свидетельствуют значимые ассоциации полиморфных вариантов генов системы НУП с наличием ССЗ [17, 18].

В исследовании E. David et al. [5] проведена оценка генетической связи rs989692 MME с клиренсом BNP путем внутривенного введения рекомбинантного BNP человека (несиритида) и определения SNP гена MME, имеющего отношение к метаболизму BNP. Согласно полученным результатам, SNP rs989692 MME значимо ассоциирован с параметрами клиренса экзогенного BNP (rs989692, p=0,034). Продемонстрировано, что в реальной популяции у пациентов с СН прирост BNP в ответ на введение экзогенного BNP, скорость клиренса BNP и константы скорости элиминации существенно различаются, что имеет клиническую значимость.

Более того, эта изменчивость не объясняется обычно учитываемыми факторами, такими как почечная функция, индекс массы тела или раса. Интересно, что фенотип СНсФВ ЛЖ наиболее связан с клиренсом BNP, демонстрируя вдвое большее увеличение уровня BNP при его внутривенном введении и более низкую скорость клиренса по сравнению с фенотипом СНсФВ ЛЖ.

Неприлизин отвечает за деградацию эндогенных НУП, которые оказывают существенное адаптивное сердечно-сосудистое действие, включая прямое ингибирование почечной реабсорбции натрия, подавление секреции альдостерона и ингибирования воспаления и фиброза сердца [19, 20]. Уровень неприлизина повышается при хронической СН, дополнительно увеличивается при острой декомпенсации и связан с неблагоприятным исходом у пациентов с СНсФВ ЛЖ [12, 21].

Согласно полученным нами

результатам, полиморфные варианты rs989692 MME не имеют связи с уровнем биологически активных компонентов системы НУП, такими как BNP и ANP, у пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% независимо от наличия ФП. Не установлено и связи между SNP rs989692 MME и уровнем циркулирующего неприлизина в исследованной выборке. Однако, судя по наличию связи продукта метаболизма НУП – NT-proBNP, неприлизин, кодируемый TT генотипом rs989692 гена MME, обладает измененной ферментативной активностью. Еще один возможный механизм влияния TT генотипа на систему НУП может реализовываться через регуляцию уровня экспрессии тканевой формы металлопротеиназы неприлизина, что в данном исследовании проверить было невозможно. В дополнение к этому процесс отщепления и регуляции уровня растворимого или циркулирующего в крови неприлизина регулируется как посттранскрипционными, так и посттрансляционными механизмами, которые в настоящий момент недостаточно изучены [22]. Соответственно, на основании данного исследования мы можем предполагать, что носительство генотипа TT SNP rs989692 MME связано с более высокой активностью металлопротеиназы неприлизина, но за счет какой фракции фермента и каков механизм – не ясно.

Практическая актуальность полученных результатов для тестирования NT-proBNP до конца не ясна. Генетические факторы в большей степени могут быть связаны с уровнем биологически активной формы BNP. Известно, что неприлизин участвует не только в биодеградации компонентов системы НУП, но и в некоторых реакциях нейрогуморальной сверхактивации, например, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы воспалительных цитокинов и пути бе-

та-трансформирующего фактора роста, в процессах протеолиза ряда биологически активных пептидов, таких как аденомедуллин, брадикинины, ангиотензин-1, эндотелин-1 и субстанция P [23]. Учитывая этот факт, можно предположить, что неприлизин через любое из этих физиологически активных соединений может оказывать влияние на степень тяжести и прогрессирования СН. Исходя из этого, можно сделать предположение о том, что изменение активности неприлизина и нейрогуморальная активация усугубляют течение СН и скорее косвенно стимулирует повышение уровня NT-proBNP.

Выводы

1. Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs989692 MME у пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% сопоставимо с таковым у лиц, не страдающих ССЗ.

2. Уровни биологически активных компонентов системы НУП, таких как ANP и BNP, а также циркулирующего неприлизина у пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП не различались в зависимости от генотипа SNP rs989692 MME.

3. Пациенты с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП с гомозиготным генотипом TT rs989692 MME имели более высокие концентрации NT-proBNP.

4. Гомозиготный вариант генотипа TT rs198389 MME ассоциирован с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ ЛЖ <50% в сочетании с постоянной или длительно персистирующей (>12 месяцев) формой ФП, ОШ=1,9 [95% ДИ от 1,2 до 3,09].

Литература

1. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 227. – Art. 107863. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
2. Man, J. Structure and function of the Nppa-Nppb cluster locus during heart development and disease / J. Man, P. Barnett, VM. Christoffels // *Cell Mol Life Sci.* – 2018. – Vol. 75, № 8. – P. 1435-1444. – doi: 10.1007/s00018-017-2737-0.
3. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure / C. Newton-Cheh [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 348-353. – doi: 10.1038/ng.328.
4. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides / A. S. Maisel, J. M. Duran, N. Wettersten // *Heart Fail Clin.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 13-25. – doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
5. Genetic and nongenetic factors influencing pharmacokinetics of B-type natriuretic peptide / D. E. Lanfear [et al.] // *J Card Fail.* – 2014. – Vol. 20, № 9. – P. 662-668. – doi: 10.1016/j.cardfail.2014.06.357.
6. Assay of endopeptidase-24.11 activity in plasma applied to in vivo studies of endopeptidase inhibitors / T. Yandle [et al.] // *Clin Chem.* – 1992. – Vol. 38, № 9. – P. 1785-1791. – doi: 10.1093/clinchem/38.9.1785.
7. Do plasma neprilysin activity and plasma neprilysin concentration predict cardiac events in chronic kidney disease patients? / I. E. Emrich [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 100-108. – doi: 10.1093/ndt/gfy066.
8. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome / K. F. Standeven [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2011. – Vol. 35, № 8. – P. 1031-1040. – doi: 10.1038/ijo.2010.227.
9. A β -degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease / J. S. Miners [et al.] // *J Neuropathol Exp Neurol.* – 2011. – Vol. 70, № 11. – P. 944-59. – doi: 10.1097/NEN.0b013e3182345e46.
10. Neprilysin levels in plasma and synovial fluid of juvenile idiopathic arthritis patients / G. Simonini [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 336-340. – doi: 10.1007/s00296-004-0447-z.
11. Prognostic Value and Kinetics of Soluble Neprilysin in Acute Heart Failure: A Pilot Study / A. Bayés-Genís [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 641-644. – doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.006.

12. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients / A. Bayés-Genís [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 7. – P. 657-665. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
13. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction / G. Goliash [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 89-93. – doi: 10.1002/ejhf.435.
14. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects / General Assembly of the World Medical Association // *J Am Coll Dent.* – 2014. – Vol. 81, № 3. – P. 14-18.
15. Natriuretic peptide pharmacogenetics: membrane metallo-endopeptidase (MME): common gene sequence variation, functional characterization and degradation / N. L. Pereira [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2010. – Vol. 49, № 5. – P. 864-874. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.07.020.
16. Lanfear, D. E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure / D. E. Lanfear // *Heart Fail Rev.* – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 219-228. – doi: 10.1007/s10741-008-9113-y.
17. 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, № 9. – P. 2850-2856. – doi: 10.2337/dc12-2337.
18. Association of genetic variation with gene expression and protein abundance within the natriuretic peptide pathway / D. E. Lanfear [et al.] // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 826-833. – doi: 10.1007/s12265-013-9491-y.
19. Comparison of aldosterone synthesis in adrenal cells, effect of various AT1 receptor blockers with or without atrial natriuretic peptide / S. Miura [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 353-357. – doi: 10.3109/10641963.2014.987391.
20. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy / T. G. von Lueder [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 71-78. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
21. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients / A. Bayés-Genís [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 7. – P. 657-665. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
22. Production of soluble Neprilysin by endothelial cells / S. Kuruppu [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. – Vol. 446, № 2. – P. 423-427. – doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.158.
23. Матюкевич, М. Ч. Металлопротеиназа (неприлизин) и натрийуретические пептиды: взаимосвязь метаболического влияния и клиническая значимость исследования у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 482-496. – doi: 10.34883/PI.2022.11.4.008. – edn: NLNXYI.
24. and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(8):1435-1444. doi: 10.1007/s00018-017-2737-0.
3. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, Levy D, Bloch KD, Surti A, Guiducci C, Kathiresan S, Benjamin EJ, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Blankenberg S, Kee F, Nilsson P, Yin X, Peltonen L, Vartiainen E, Salomaa V, Hirschhorn JN, Melander O, Wang TJ. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348-53. doi: 10.1038/ng.328.
4. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
5. Lanfear DE, Chow S, Padhukasahasram B, Li J, Langholz D, Tang WH, Williams LK, Sabbah HN. Genetic and non-genetic factors influencing pharmacokinetics of B-type natriuretic peptide. *J Card Fail.* 2014;20(9):662-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.06.357.
6. Yandle T, Richards M, Smith M, Charles C, Livesey J, Espiner E. Assay of endopeptidase-24.11 activity in plasma applied to in vivo studies of endopeptidase inhibitors. *Clin Chem.* 1992;38(9):1785-91.
7. Emrich IE, Vodovar N, Feuer L, Untersteller K, Nougue H, Seiler-Mussler S, Fliser D, Launay JM, Heine GH. Do plasma neprilysin activity and plasma neprilysin concentration predict cardiac events in chronic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):100-108. doi: 10.1093/ndt/gfy066.
8. Standeven KF, Hess K, Carter AM, Rice GI, Cordell PA, Balmforth AJ, Lu B, Scott DJ, Turner AJ, Hooper NM, Grant PJ. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(8):1031-40. doi: 10.1038/ijo.2010.227.
9. Miners JS, Barua N, Kehoe PG, Gill S, Love S. Aβ-degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70(11):944-59. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182345e46.
10. Simonini G, Azzari C, Gelli AM, Giani T, Calabri GB, Leoncini G, Del Rosso A, Generini S, Cimaz R, Cerinic MM, Falcini F. Neprilysin levels in plasma and synovial fluid of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2005;25(5):336-40. doi: 10.1007/s00296-004-0447-z.
11. Bayés-Genís A, Barallat J, Pascual-Figal D, Nuñez J, Miñana G, Sánchez-Mas J, Galan A, Sanchis J, Zamora E, Pérez-Martínez MT, Lupón J. Prognostic Value and Kinetics of Soluble Neprilysin in Acute Heart Failure: A Pilot Study. *JACC Heart Fail.* 2015;3(8):641-4. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.006.
12. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Urrutia A, Lupón J. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):657-65. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
13. Goliash G, Pavo N, Zotter-Tufaro C, Kammerlander A, Duca F, Mascherbauer J, Bomderman D. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):89-93. doi: 10.1002/ejhf.435.
14. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014;81(3):14-8.
15. Pereira NL, Aksoy P, Moon I, Peng Y, Redfield MM, Burnett JC Jr, Wieben ED, Yee VC, Weinshilboum RM. Natriuretic peptide pharmacogenetics: membrane

References

1. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021;227:107863. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107863.
2. Man J, Barnett P, Christoffels VM. Structure and function of the Nppa-Nppb cluster locus during heart development

- metallo-endopeptidase (MME): common gene sequence variation, functional characterization and degradation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;49(5):864-74. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.07.020.
16. Lanfear DE. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(3):219-28. doi: 10.1007/s10741-008-9113-y.
 17. Cannone V, Cefalu' AB, Noto D, Scott CG, Bailey KR, Cavera G, Pagano M, Sapienza M, Aversa MR, Burnett JC Jr. The atrial natriuretic peptide genetic variant rs5068 is associated with a favorable cardiometabolic phenotype in a Mediterranean population. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2850-6. doi: 10.2337/dc12-2337.
 18. Lanfear DE, Sunkara B, Li J, Rastogi S, Gupta RC, Padhukasahasram B, Williams LK, Sabbah HN. Association of genetic variation with gene expression and protein abundance within the natriuretic peptide pathway. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(5):826-33. doi: 10.1007/s12265-013-9491-y.
 19. Miura S, Nakayama A, Tomita S, Matsuo Y, Suematsu Y, Saku K. Comparison of aldosterone synthesis in adrenal cells, effect of various AT1 receptor blockers with or without atrial natriuretic peptide. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(5):353-7. doi: 10.3109/10641963.2014.987391.
 20. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, Atar D, Krum H. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):71-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
 21. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Urrutia A, Lupón J. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(7):657-65. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
 22. Kuruppu S, Rajapakse NW, Minond D, Smith AI. Production of soluble Neprilysin by endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;446(2):423-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.158.
 23. Matsiukevich M, Snezhitskiy V. Metalloproteinase (neprilysin) and natriuretic peptides: relationship of metabolic effects and clinical significance in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe.* 2022;11(4):482-496. doi: 10.34883/PI.2022.11.4.008. edn: NLNXYI.

RELATIONSHIP OF THE POLYMORPHIC VARIANT RS989692 OF THE NEPRILYSIN GENE (MME) WITH THE LEVELS OF NATRIURETIC PEPTIDES AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION

M. Ch. Matsiukevich, V. A. Snezhitskiy, T. L. Stepuro
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The variability in the activity of natriuretic peptides (NUPs) is determined genetically, as evidenced by the association of polymorphic variants encoding brain natriuretic peptide (BNP) and atrial natriuretic peptide (ANP) with an increased risk of cardiovascular (CV) disease.

The aim of the study. To determine the frequency of alleles and genotypes of the SNP rs989692 of the neprilysin gene (MME). To determine the association of SNP rs989692 in MME with the concentration of NUP and soluble neprilysin and to evaluate its prognostic value in relation to the development of adverse cardiovascular events in patients with heart failure (HF) associated with a left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% and persistent or long-term persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The main group included 152 patients with HF, the control group included 35 individuals without CV disease. The levels of ANP, BNP, NT-proBNP and soluble neprilysin were determined for all patients. The genetic study of the SNP rs989692 in the MME gene was carried out by polymerase chain reaction. The endpoint: hospitalization due to HF progression. The composite endpoint: hospitalization due to HF progression, new onset or progressive exertional angina pectoris, myocardial infarction.

Results. The frequency distribution of genotypes and alleles of the SNP rs989692 in MME did not differ significantly between the control and experimental groups. The levels of ANP, BNP and neprilysin in patients with HF in combination with AF did not differ depending on the SNP rs989692 in MME genotype. Patients with HF associated with LVEF <50%, AF and TT genotype rs989692 in MME had higher levels of NT-proBNP (those with CC genotype – 964 [655.1; 1724] pg/ml, those with TC genotype – 1074.1 [857; 1944] pg/ml, those with the TT genotype – 2992 [886; 4885] pg/ml, $p < 0.05$). The presence of the homozygous TT genotype in patients with HF combined with LVEF <50% and AF was associated with an increased risk of developing adverse CV events, OR=1.9 [95% CI from 1.2 to 3.09].

Conclusion. Patients with HF associated with LVEF <50% in combination with permanent or long-term persistent AF with homozygous TT genotype rs989692 of the MME gene have higher levels of NT-proBNP and a higher risk of developing adverse cardiovascular events.

Keywords: natriuretic peptides, neprilysin, MME gene, heart failure, atrial

For citation: Matsiukevich MCh, Snezhitskiy VA, Stepuro TL. Relationships of the polymorphic variant rs989692 neprilysin gene (MME) with the levels of natriuretic peptides and its clinical significance in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(2):137-144. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-137-144>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Матюкевич Марина Чеславовна / Matsiukevich Marina, e-mail: marinamat0305@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4890-2092

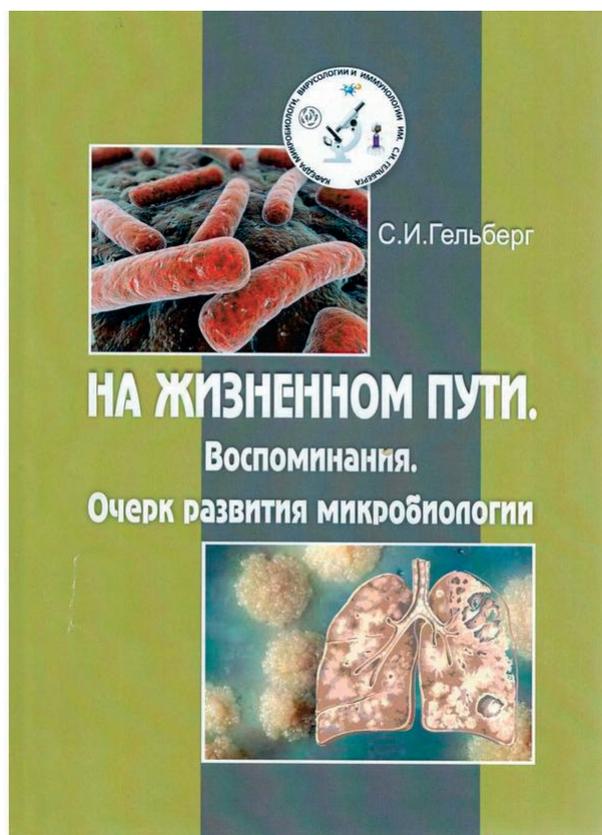
Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Viktor, e-mail: vsnezh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1706-1243

Степура Татьяна Леонидовна / Stepuro Tatiana, ORCID: 0000-0002-3337-4231

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 12.01.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2023



Гельберг, Самуил Иосифович. На жизненном пути : Воспоминания. Очерк истории развития микробиологии / С. И. Гельберг ; с дополнениями И. С. Гельберга ; под ред. С. Б. Вольфа ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет". – Гродно : ГрГМУ, 2023. – 103 с. : фот. – ISBN 978-985-595-776-9.

В книге описан жизненный путь профессора, доктора медицинских наук Самуила Иосифовича Гельберга: период учебы в гимназии и университете в тяжелые годы гражданской войны; работа в Бактериологическом (Пастеровском) институте в Минске, лаборатории туберкулезного санатория в Подмоскowie, военном госпитале в Кисловодске, на кафедрах микробиологии Киргизского и Гродненского медицинских институтов.

Кроме личных воспоминаний, значительное место уделено развитию микробиологической науки и практике в разных регионах Советского Союза, ныне Республика Беларусь, Кыргызстан, Российская Федерация.

Книга представляет значительный интерес для широкого круга читателей, в первую очередь для медиков и биологов.