

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139

**Персонализация сердечно-сосудистого риска:  
фокус на систему натрийуретических пептидов****О.Н. Хрячкова, А.В. Сеницкая, А.В. Понасенко**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»  
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

**Аннотация**

В кратком обзоре представлены современные данные о возможностях прогнозирования течения сердечно-сосудистых и других заболеваний, а также результаты оперативного лечения у пациентов с помощью оценки концентрации предсердного, мозгового натрийуретических пептидов, полиморфных вариантов генов этих пептидов и их рецепторов. Определены значимые перспективы дальнейших исследований в данном направлении с целью разработки прогностических молекулярно-генетических панелей для оценки риска развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности в рамках первичной и вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярный риск, инфаркт миокарда, натрийуретические пептиды, однонуклеотидные полиморфизмы.

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

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в работу над обзорной статьей.

**Финансирование.** Работа над обзорной статьей осуществлялась в рамках темы № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (научный руководитель — академик РАН Л.С. Барбараш), № государственной регистрации 122011900095-2 от 19.01.2022. Утверждена решением Ученого совета НИИ КПССЗ № 15 от 24.12.2021.

**Автор для переписки:** Хрячкова О.Н., e-mail: oksana\_hryachkova@mail.ru

**Для цитирования:** Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 131–139. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139

**Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system****O.N. Khryachkova, A.V. Sinitskaya, A.V. Ponasenko**

*Federal State Budgetary Scientific Institution  
«Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»  
6, Sosnovy Blvd, Kemerovo, 650002, Russia*

**Abstract**

A brief review presents current data on the possibilities of predicting the course of cardiovascular and other diseases, as well as the results of surgical treatment in patients by assessing the concentration of atrial, brain natriuretic peptides, polymorphic gene variants of these peptides and their receptors. Significant prospects for further research in this direction have been identified in order to develop prognostic molecular genetic panels for assessing the risk of developing myocardial infarction, arterial hypertension, heart failure in the framework of primary and secondary prevention.

**Keywords:** cardiovascular risk, myocardial infarction, natriuretic peptides, single nucleotide polymorphisms.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** All authors contributed equally to the work on the review article.

**Funding.** Research on the review articles was carried out under topic No. 0419-2022-0001 “Molecular, cellular and biomechanical mechanisms of the pathogenesis of cardiovascular diseases in the development of new methods of treatment for cardiovascular system diseases based on personalized pharmacotherapy, implementation of minimally invasive medical devices, biomaterials and tissue-engineered implants” (Principal Investigator – Academician of the Russian Academy of Sciences L.S. Barbarash) Registration No. 122011900095-2 dated as of 19.01.2022. Received approval by the Scientific Council of the Research Institute, protocol No. 15 dated as of 12.24.2021.

**Correspondence:** Hryachkova O.N., e-mail: oksana\_hryachkova@mail.ru

**Citation:** Hryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V. Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 131–139. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-131-139

### Список сокращений

ИМ	– инфаркт миокарда
НУП	– натрийуретические пептиды
ОНП	– однонуклеотидные полиморфизмы
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ANP	– предсердный натрийуретический пептид
BNP	– мозговой натрийуретический пептид
CNP	– С-тип натрийуретического пептида
GWAS	– полногеномные ассоциативные исследования
MACE	– большие сердечно-сосудистые осложнения
NT-pro-BNP	– N-концевой натрийуретический про-пептид

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе инфаркт миокарда (ИМ), служат значимой причиной смертности во всем мире, и их бремя продолжает расти [1]. ССЗ продолжают оставаться предметом научных исследований в отношении молекулярно-генетических предикторов их развития [2, 3]. Важной остается проблема раннего выявления предикторов их развития (в том числе генетических) и ранней коррекции ведущих кардиоваскулярных факторов у таких пациентов – дислипидемии, артериальной гипертензии, высокого уровня субклинического воспаления [4]. Перспективной остается тематика формирования генетических панелей информативных маркеров для раннего выявления высокого риска развития ИМ в рамках программ первичной профилактики [5]. В отношении ИМ имеется все больше доказательств, что он является сложным и многофакторным заболеванием с наличием целой серии наследственных факторов риска [6]. Генетические детерминанты ИМ недостаточно изучены, но с появлением полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявлены участки генома, ассоциированные с

риском развития ИМ и его неблагоприятного течения, включая летальный исход заболевания [7]. В своей основе ИМ имеет достаточно сложную генетическую структуру с разнообразными по частоте и эффектам комбинациями вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и аллелей [8].

В ранее проведенных исследованиях показана связь различных ВНП с риском развития и неблагоприятного течения ИМ [9–11]. В первую очередь речь идет о наследственных нарушениях липидного обмена, регуляции сосудистого тонуса, гиперагрегационном и гиперкоагуляционном статусе [12]. Перспективной представляется задача по изучению связи ВНП генов воспалительного ответа, миокардиальной и эндотелиальной дисфункции с развившимся ИМ для использования информативных ОНП при формировании прогностических генетических панелей [13, 14].

В исследовании с участием японских пациентов, в котором была выполнена оценка ассоциации ОНП генов системного воспалительного ответа и ИМ [15], установлена прямая связь двух ОНП, расположенных в гене лимфотоксина- $\alpha$  с развитием ИМ. Эти ВНП, вероятно, участвуют в воспалении как качественно, так и количественно, модифицируя функцию лимфотоксина- $\alpha$  и тем самым повышая риск возникновения ИМ. Также в данном исследовании показана связь между риском развития ИМ и ОНП гена *LGALS2*, кодирующего белок фибрирования галектин-2. В настоящее время генетические аспекты фибрирования и ремоделирования миокарда все более активно изучаются как с позиций прогнозирования развития и течения ИМ, так и в отношении тяжести последующей постинфарктной сердечной недостаточности [16]. При этом все больше внимания исследователей привлекают система натрийуретических пептидов (НУП) и ее генетические предикторы [17, 18].

Впервые система НУП получила известность в начале 80-х годов прошлого столетия после публикации работ А.Ж. de Bold et al. [19]. Они выявили в миокарде предсердий пептид, характеризующийся эндокринными свойствами, а именно натрийуретическим эффектом, в результате чего пептид и получил свое название — предсердный НУП (ANP). Позднее, в 1989 г. в кардиомиоцитах желудочков сердца был обнаружен мозговой НУП (BNP), который по своей структуре соответствовал пептиду, выделенному из мозга свиньи [20]. Открытый третьим по счету натрийуретический пептид С-типа (CNP, С — третья буква латинского алфавита) экспрессируется эндотелиальными клетками артерий преимущественно в мозге. Основным стимулом для выделения ANP является растяжение кардиомиоцитов предсердий [21]. У здоровых людей его концентрация обычно в 10–100 раз меньше, чем у больных сердечной недостаточностью, и составляет около 20 пг/мл [22].

BNP при растяжении миокарда выделяется в кровь сразу в большом количестве из гранул кардиомиоцитов желудочков сердца. У здоровых людей его концентрация составляет не более 3,5 пг/мл, при сердечной недостаточности она может увеличиваться более чем в 100 раз [23]. BNP имеет предшественник — белок proBNP, который расщепляется специфической конвертазой на активный пептид BNP и неактивный N-концевой фрагмент NT-pro-BNP [24].

Все НУП имеют сходную структурную организацию, основу которой составляет 17-членное кольцо, стабилизированное одной дисульфидной связью. Так же как и другие пептидные гормоны, НУП реализуют свои эффекты при взаимодействии с высокоаффинными рецепторами на поверхности плазматической мембраны клеток органов-мишеней (головной мозг, сосуды, почки, надпочечники, легкие). Выделяют три типа таких рецепторов: NPR-A и NPR-B имеют схожую структуру и выполняют сигнальную функцию (их связывание приводит к активации гуанилатциклазы и повышению внутриклеточной концентрации цГМФ), NPR-C осуществляют функцию регулирования содержания НУП в крови путем их клиренса посредством активации эндопептидаз (рецепторы локализируются на поверхности клеток артерий и в почечных канальцах) [25]. BNP имеет низкую аффинность к рецептору типа С, что обеспечивает его более длительный период полужизни по сравнению с ANP. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям стало понятно, что система НУП представляют собой семейство генетически различных по происхождению, но структурно родственных пептидов, при этом они оказывают

сходное действие на органы-мишени (почки, эндотелий артерий и артериол, миокард). Доказано, что НУП имеют выраженные гормональные (эндокринные) эффекты (дилатация артериол, выраженный натрийурез, ингибирование синтеза альдостерона и эндотелина), а также характеризуются антифибротическим, антигипертрофическим и проангиогенным действием [18].

BNP обоснованно считается ключевым биомаркером при сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий и при осуществлении кардиоренальных взаимодействий [26]. С одной стороны, активация системы НУП при этих заболеваниях характеризуется эффектом адаптогенеза, с другой — позволяет оценить тяжесть протекающих процессов ремоделирования миокарда вследствие патологических воздействий [27]. Известно также, что адаптивные эффекты BNP лимитируются высокой активностью неприлизина, который инактивирует BNP, расщепляя его до неактивных субстанций [28]. Концентрация неприлизина повышена у пациентов с артериальной гипертонией, при сердечной недостаточности, особенно при ее декомпенсации. Применение сакубитрила, блокатора неприлизина, в составе надмолекулярного комплекса сакубитрил/валсартан, характеризуется позитивным эффектом активации системы НУП для органопротекции при сердечной недостаточности и артериальной гипертонии [29, 30].

При этом определено, что увеличение содержания НУП в плазме крови, косвенно отражая выраженность застоя крови при сердечной недостаточности, может использоваться как для диагностики сердечной недостаточности [31], так и для оценки тяжести ее проявлений, эффективности медикаментозной терапии, а также для определения клинических эффектов ремоделирования при острой ишемии миокарда на фоне атеротромбоза и для прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ или после кардиохирургических операций [32]. При ИМ происходит десятикратное повышение концентрации BNP в крови, которая постепенно возвращается к базальным значениям. Последующий (менее выраженный) подъем может свидетельствовать о нарушении сократительной функции сердца. В ряде крупных исследований (FAST, GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FRISCI) доказано, что уровень НУП в крови является важным прогностическим предиктором выживаемости больных с ИМ в ближайший и отдаленный периоды, независимо от других факторов плохого прогноза (возраст, сахарный диабет, перенесенный ранее ИМ, электрокардиографические изменения, сердечная недоста-

точность, уровень тропонина Т, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренс креатинина).

Хорошо известно, что дооперационная оценка риска развития ИМ при некардиохирургических операциях является актуальной задачей современной медицинской науки, разрабатываются специальные шкалы для такого прогноза, предлагаются различные биомаркеры, включая систему НУП. Так, в исследовании J. Ma et al. был поставлен вопрос, может ли определение в крови предоперационной концентрации NT-pro-BNP и тропонина I быть полезным для прогнозирования послеоперационных неблагоприятных больших сердечно-сосудистых событий (MACE) в течение 30 дней – ИМ, инсультов и смерти. Установлено, что MACE произошли у 251 человека (10,0 %) из 2519 пациентов в возрасте старше 60 лет, которые проходили экстренную некардиальную хирургию в период с декабря 2007 г. по декабрь 2013 г., при этом содержание NT-pro-BNP и тропонина I до операции было значительно больше у больных с развившимися MACE ( $p < 0,001$ ). Дополнительный анализ показал, что предоперационный уровень NT-proBNP  $> 917$  пг/мл (отношение шансов (ОШ) 4,81, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 3,446–6,722,  $p < 0,001$ ) и тропонина I  $\geq 0,07$  нг/мл (ОШ 8,74, 95 % ДИ 5,881–12,987,  $p < 0,001$ ) являются независимыми предикторами MACE, включая ИМ, даже после корректировки по другим факторам. Таким образом, доказано, что предоперационная концентрация NT-proBNP и тропонина I независимо связана с повышенным риском MACE у пожилых пациентов после неотложной некардиальной хирургии. Комбинация этих биомаркеров обеспечивает лучшую прогностическую информацию, чем использование любого биомаркера отдельно [33], что постулируется в актуальных клинических рекомендациях по оценке дооперационного риска развития ИМ и других осложнений при некардиохирургических операциях [34].

Еще один метаанализ 26 когортных исследований, проведенный с целью определения риска MACE после внесердечных хирургических вмешательств, показал, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений ассоциировано с повышением уровня пяти биомаркеров, в том числе BNP (в 4,5 раза) и NT-proBNP (в 3 раза) [35].

Особенностью системы НУП является высокая вариабельность концентрации этих биомаркеров в зависимости от изменений пред- и постнагрузки на миокард, которая зависит от наличия коморбидности и от применяемой медикаментозной терапии [36]. Ранее доказано, что содержание NT-proBNP может зависеть от

распространенности и тяжести стенотического поражения при мультифокальном атеросклерозе за счет повышения постнагрузки при большей «жесткости» артерий и артериол [37].

С другой стороны, принимая во внимание, что система НУП имеет установленные генетические предикторы, можно предполагать, что оценка особенностей генетической предрасположенности трансляции генов системы НУП может быть полезной для прогнозирования ИМ и других сердечно-сосудистых событий наряду с применяемой в настоящее время оценкой концентрации НУП в крови [38]. Известно, что транскрипция генов системы НУП значительно повышается при развитии гипертрофии левого желудочка на фоне воздействия патологических факторов [39]. Знание о наследственных особенностях генетического программирования реализации системы НУП в перспективе позволит прогнозировать адаптивные или патологические реакции сердечно-сосудистой системы при реализации кардиоваскулярного континуума на всех его этапах: от гипертрофии миокарда до ИМ и летального исхода [40].

Каждый НУП кодируется своим геном. При этом гены *ANP*, *BNP* и *CNP* имеют сходную организацию и содержат по три экзона и два интрона. Экспрессия гена *ANP* обнаружена главным образом в предсердиях. Кроме того, получены данные в пользу синтеза *ANP* и в других органах: легких, почках, желудочно-кишечном тракте, вилочковой железе. В ряде областей мозга, особенно в гипоталамусе, передней доле гипофиза, стволе и лимбических структурах мозга обнаружены нейроны, содержащие *ANP*. Это дало основание предположить, что в центральной нервной системе *ANP* может действовать в качестве нейромедиатора. Ранее также установлено, что ряд ВНП генов системы НУП и их рецепторов ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (ВНП *NPR1* и *NPR3*, кодирующие рецепторы НУП [41]), инсульт (ВНП гена рецептора TC2238 для *ANP* [42]), ИМ и многососудистый коронарный атеросклероз (ВНП A2A2 и ВНП T2238C (ScaI) гена *ANP* [43]).

Наиболее хорошо изучен ВНП T2238C гена *ANP*, который изменяет стоп-кодон и приводит к синтезу предшественника *ANP* длиной 30 вместо 28 аминокислот путем добавления двух остатков аргинина. Этот ВНП обнаружен у лиц с нефатальным ИМ, инсультом, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Функциональное значение полиморфизма T2238C не полностью определено, однако нет четких доказательств, что минорный С-аллель связан со

снижением концентрации ANP в плазме крови. Генотип TC ВНП T2238C (rs5065) при этом показал ассоциацию с ИМ и, вероятно, в перспективе может служить прогностическим маркером при оценке риска развития ИМ в первичной профилактике. Одно рандомизированное клиническое исследование, проводившееся с участием 38000 больных с артериальной гипертензией, выявило, что ВНП T2238C ассоциируется с эффектами терапии. В частности, носители минорного С-аллеля имели лучший прогноз на фоне приема диуретиков, в то время как у пациентов с генотипом ТТ было меньше побочных эффектов на фоне лечения антагонистами кальция [44].

Доказано, что частота и тяжесть периоперационной дисфункции левого желудочка после кардиохирургического вмешательства ассоциированы с наличием некоторых ВНП генов рецепторов системы НУП – *NPPA/NPPB* и *NPR3* [45]. Восемь ВНП *NPPB*, в том числе вариант Т-381С, и их связь с концентрацией BNP оценивались также в большой выборке из японской популяции, у обследуемых выявлена тесная ассоциация ВНП rs198389 (Т-381С) с содержанием BNP [46]. В этом исследовании анализ как одиночных ВНП, так и гаплотипов позволил выявить связь между наличием ВНП в гене *NPPB* и концентрацией циркулирующего BNP. Промотор ВНП Т-381С показал связь минорного С-аллеля с уровнем BNP в плазме крови. Эти данные свидетельствуют о функциональной роли Т-381С в отношении тяжести течения артериальной гипертензии [46], в перспективе данный ВНП может быть использован с целью оценки кардиоваскулярного риска при артериальной гипертензии.

Установлено, что ВНП С(-55) гена *NPR3* связан с артериальной гипертензией и ожирением; а также с низким содержанием ANP и высоким систолическим и средним давлением. Кроме того, обнаружено, что носители С-аллеля в общей популяции реже имеют избыточный вес, ожирение и абдоминальное ожирение по сравнению с носителями аллеля А(-55). Выявлено, что аллель С(-55) гена *NPR3* также имеет связь с артериальной гипертензией [47].

Ген рецептора А натрийуретического пептида (*NPR1*) расположен на хромосоме 1q21-22 и имеет аналогичную структуру с геном рецептора В натрийуретического пептида (*NPR2*), находящимся на хромосоме 9p21-p12. Они составляют около 16 Кб в длину, состоят из 22 экзонов каждый. Ген, кодирующий CNP (*NPPC*), локализуется во 2-й хромосоме человека и состоит из двух экзонов, разделенных одним интроном [47].

Установлены ассоциации ВНП С2238Т гена *ANP* с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [48] и выявлением ИБС в различных популяциях [49, 50], оценены ВНП rs198389 гена *NPPB* в отношении связи с сахарным диабетом [51], ВНП rs198389 локус аллеля G, rs6668352 локус аллеля А и rs198388 локус аллеля Т гена *BNP* в отношении связи с хронической обструктивной болезнью легких и легочной гипертензией [52], а также ВНП rs198389 (Т-381С) с атеросклерозом почечных артерий и реноваскулярной гипертензией [53].

В исследовании Е.Н. Березиковой и соавт. выявлено, что ВНП Т-381С гена *BNP* связан с тяжелым течением сердечной недостаточности [54]. Так, аллель Т и генотип ТТ полиморфного локуса Т-381С гена мозгового НУП ассоциировались с высоким риском развития, тяжестью и неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС. В то же время аллель С и генотип СС проявили себя как протективные факторы в отношении риска развития, тяжести и характера течения заболевания. При этом обследуемые с генотипом СС характеризовались более высокой концентрацией NT-pro-BNP, что может свидетельствовать в пользу адаптивных органопротективных эффектов системы НУП при сердечной недостаточности. ВНП rs198388 гена *NPPB* выявлялся у пациентов с ИБС, гипертонической болезнью третьей степени, имеющих нормальную функцию левого желудочка. Возможно, данный вариант нуклеотидной последовательности связан с более низким риском развития гипертрофии левого желудочка.

Представляется перспективным дальнейшее изучение генетических факторов системы НУП в отношении связи с риском развития ИМ и его осложненного течения, поскольку по результатам ранее проведенных исследований для этих молекулярно-генетических маркеров выявлены связи с патологическим ремоделированием миокарда левого желудочка, а также с тяжестью коронарного атеросклероза. В литературе не описана связь ВНП генов рецепторов BNP типа *NPR2* с риском развития ИМ. Возможно, изучение комплекса генетических маркеров системы НУП у пациентов с ИМ сибирской популяции позволит выявить уникальные для этой когорты клинико-генетические ассоциации, которые ранее были найдены для ВНП других генов [55].

Ранее установлено, что локус 1p36.2 гена *NPPA* (предшественника натрийуретического пептида А) ассоциируется с высоким риском развития нефатального ИМ (ОШ 1,85, 95 % ДИ 1,33–2,58) и многосудистой ИБС (ОШ 1,45,

95 % ДИ 1,02–2,06) [56]. В другом исследовании показано, что генотип СС rs5065 гена *ANP* повышает продукцию активных форм кислорода и вызывает повреждение эндотелия, сокращение клеток гладких мышц сосудов и увеличение агрегации тромбоцитов. Эти эффекты достигаются посредством нерегулируемой активации NPR-C, последующего ингибирования активности аденилатциклазы и активации ряда протеаз. При этом эндотелиальная дисфункция и повышенная агрегация тромбоцитов присутствуют у людей, несущих аллель С rs5065 гена *ANP*, что реализуется в виде повышенного риска инсульта и ИМ [46]. Имеются данные другого исследования, которые не показали связи ВНП системы НУП с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий [57]. В связи с этим необходимо продолжение дальнейшего изучения клинико-прогностической значимости генетических маркеров системы НУП в отношении сердечно-сосудистого риска и, особенно, в отношении ассоциации с развитием ИМ [58].

### Заключение

Молекулярные маркеры системы НУП могут быть использованы для оценки кардиоваскулярного риска, а также вероятности развития ИМ (включая периоперационные острые коронарные катастрофы), генетические факторы системы НУП могут быть перспективными для использования при оценке риска в рамках первичной и вторичной профилактики, однако это требует дальнейших исследований (как GWAS, так и пилотных исследований клинико-прогностической значимости конкретных полиморфных вариантов).

### Список литературы / References

- Bansilal S., Castellano J.M., Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2015 Dec; 201 Suppl 1: S1–S7. doi: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3
- Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R., Barbalic M., Jensen M.K., Hindy G., Hólm H., Ding E.L., Johnson T., Schunkert H., Samani N.J., Clarke R., Hopewell J.C., Thompson J.F., Li M., Thorleifsson G., Newton-Cheh C., Musunuru K., Pirruccello J.P., Saleheen D., Chen L., Stewart A., Schillert A., Thorsteinsdottir U., Thorgeirsson G., Anand S., Engert J.C., Morgan T., Spertus J., Stoll M., Berger K., Martinelli N., Girelli D., McKeown P.P., Patterson C.C., Epstein S.E., Devaney J., Burnett M.S., Mooser V., Ripatti S., Surakka I., Nieminen M.S., Sinisalo J., Lokki M.L., Perola M., Havulinna A., de Faire U., Gigante V., Ingelsson E., Zeller T., Wild P., de Bakker P.I., Klungel O.H., Maitland-van der Zee A.H., Peters B.J., de Boer A., Grobbee D.E., Kamphuisen P.W., Deaneer V.H., Elbers C.C., Onland-Moret N.C., Hofker M.H., Wijmenga C., Verschuren W.M., Boer J.M., van der Schouw Y.T., Rasheed A., Frossard P., Demissie S., Willer C., Do R., Ordovas J.M., Abecasis G.R., Boehnke M., Mohlke K.L., Daly M.J., Guiducci C., Burt N.P., Surti A., Gonzalez E., Purcell S., Gabriel S., Marrugat J., Peden J., Erdmann J., Diemert P., Willenborg C., König I.R., Fischer M., Hengstenberg C., Ziegler A., Buyschaert I., Lambrechts D., van de Werf F., Fox K.A., El Mokhtari N.E., Rubin D., Schrezenmeier J., Schreiber S., Schäfer A., Danesh J., Blankenberg S., Roberts R., McPherson R., Watkins H., Hall A.S., Overvad K., Rimm E., Boerwinkle E., Tybjaerg-Hansen A., Cupples L.A., Reilly M.P., Melander O., Mannucci P.M., Ardissino D., Siscovick D., Elo-sua R., Stefansson K., O'Donnell C.J., Salomaa V., Rader D.J., Peltonen L., Schwartz S.M., Altschuler D., Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*, 2012 Aug 11; 380 (9841): 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
- Li J., Qin R., Wang W., Huang Z., Huang D.L., Li T., Wang F., Zeng X.T., Sun Z.Y., Liu X.F., Huang F., Guo T. Relationship between SNP rs1764391 and Susceptibility, Risk Factors, Gene-environment Interactions of Acute Myocardial Infarction in Guangxi Han Chinese Population. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2020; 21 (1): 79–88. doi: 10.2174/1389201019666191003150015
- Oristrell G., Ribera A. Evolution of the prognosis of acute myocardial infarction. *Med. Clin. (Barc.)*, 2023 Feb 10; 160 (3): 118–120. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2022.07.014
- Pan-Lizcano R., Mariñas-Pardo L., Núñez L., Rebollal-Leal F., López-Vázquez D., Pereira A., Molina-Nieto A., Calviño R., Vázquez-Rodríguez J.M., Hermida-Prieto M. Rare Variants in Genes of the Cholesterol Pathway Are Present in 60 % of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022 Dec 17; 23 (24): 16127. doi: 10.3390/ijms232416127
- Mars N., Koskela J.T., Ripatti P., Kiiskinen T.T.J., Havulinna A.S., Lindbohm J.V. et al. Polygenic and clinical risk scores and their 308 impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat. Med.*, 2020; 26 (4): 549–557.
- Boileau A., Lalem T., Vausort M., Zhang L., Devaux Y.; Cardioline network (www.cardioline.org). A 3-gene panel improves the prediction of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2018 Mar 1; 254: 28–35. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.109
- Goncharova I.A., Koroleva Yu.A., Sleptsov A.A., Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Puzryev V.P., Nazarenko M.S. Genetic Structure of Susceptibility to Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Genetics*, 2022; 58 (10): 1197–1209 (in Russ.) [Гончарова И.А., Королева Ю.А., Слепцов А.А., Печерина Т.Б., Кашталап В.В., Пузырев В.П., Назаренко М.С. Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Генетика*, 2022; 58 (10): 1197–1209. doi: 10.31857/S0016675822100034]

9. Jefferson B.K., Topol E.J. Molecular mechanisms of myocardial infarction. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2005 Jul; 30 (7): 333–374. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2005.02.002
10. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P., Markov A.V., Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Tarasenko N.V., Ponasenko A.V., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction. *Mol. Biol. (Mosk.)*, 2020 Mar-Apr; 54 (2): 224–232. doi: 10.31857/S0026898420020044
11. Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.X., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Naydena E.A., Mukaromov I., Barbarich V.B., Parkhomenko O.M., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Rus. J. Cardiol.*, 2019; 24 (10): 86–90 (in Russ.) [Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Стафеева Е.А., Найдена Е.А., Мукаромов И., Барбарич В.Б., Пархomenko O.M., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Рос. кардиол. журн.*, 2019; 24 (10): 86–90. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90]
12. Sejrup J.K., Morelli V.M., Løchen M.L., Njølstad I., Mathiesen E.B., Wilsgaard T., Hansen J.B., Brækkan S.K. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2020 Jan 27; 4 (2): 247–254. doi: 10.1002/rth2.12306
13. Chen Q.F., Wang W., Huang Z., Huang D.L., Li T., Wang F., Li J. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case-control study. *Anatol. J. Cardiol.*, 2018 Apr; 19 (4): 249–258. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.35002
14. Li J., Qin R., Wang W., Huang Z., Huang D.L., Li T., Wang F., Zeng X.T., Sun Z.Y., Liu X.F., Huang F., Guo T. Relationship between SNP rs1764391 and Susceptibility, Risk Factors, Gene-environment Interactions of Acute Myocardial Infarction in Guangxi Han Chinese Population. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2020; 21 (1): 79–88. doi: 10.2174/1389201019666191003150015
15. Tanaka T., Ozaki K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *J. Hum. Genet.*, 2006; 51 (7): 595–604. doi: 10.1007/s10038-006-0411-8
16. Song G.Y., Wu Y.J., Yang Y.J., Li J.J., Zhang H.L., Pei H.J., Zhao Z.Y., Zeng Z.H., Hui R.T. The accelerated post-infarction progression of cardiac remodeling is associated with genetic changes in an untreated streptozotocin-induced diabetic rat model. *Eur. J. Heart Fail.*, 2009 Oct; 11 (10): 911–921. doi: 10.1093/eurjhf/hfp117
17. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (S4): 4140. (In Russ.) [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (S4): 4140. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4140]
18. Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R., Ogawa T., de Bold M.K., de Bold A.J. Cardiac natriuretic peptides. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020 Nov; 17 (11): 698–717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0
19. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci.*, 1981; 28: 89–94.
20. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J. Cardiol.*, 2011; 57 (2): 131–140. doi:10.1016/j.jjcc.2011.01.002
21. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004; 6 (3): 257–260. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015
22. Abassi Z., Karram T., Ellaham S. et al. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol. Ther.*, 2004; 102 (3): 223–241. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.04.004
23. Joharimoghadam A., Tajdini M., Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: a new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol. Pol.*, 2017; 75 (1): 71–77. doi: 10.5603/KP.a2016.0097
24. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J. Card. Fail.*, 2005 Jun; 11 (5 Suppl): S81–S83. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019
25. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.*, 1998 Jul 30; 339 (5): 321–328. doi: 10.1056/NEJM199807303390507
26. Okamoto R., Ali Y., Hashizume R., Suzuki N., Ito M. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019 Jul 22; 20 (14): 3581. doi: 10.3390/ijms20143581
27. Oikonomou E., Zografos T., Papamikroulis G.A., Siasos G., Vogiatzi G., Theofilis P., Briasoulis A., Papaioannou S., Vavuranakis M., Gennimata V., Tousoulis D. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Curr. Med. Chem.*, 2019; 26 (5): 873–887. doi: 10.2174/0929867324666170830100424
28. Ovchinnikov A.G., Gvozdeva A.D., Blankova Z.N., Borisov A.A., Ageev F.T. The Role of Neprilysin Inhibitors in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Kardiologia*, 2020 Dec 15; 60 (11): 1352. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1352
29. Heyse A., Manhaeghe L., Mahieu E., Vanfraechem C., van Durme F. Sacubitril/valsartan in heart failure and end-stage renal insufficiency. *ESC Heart Fail.*, 2019 Dec; 6 (6): 1331–1333. doi: 10.1002/ehf2.12544
30. Singh J.S.S., Burrell L.M., Cherif M., Squire I.B., Clark A.L., Lang C.C. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart*, 2017 Oct; 103 (20): 1569–1577. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311295
31. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumgartner A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam CSP, Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibellund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2021 Sep 21; 42 (36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368

32. Mahla E., Baumann A., Rehak P., Watzinger N., Vincenzi M.N., Maier R., Tiesenhausen K., Metzler H., Toller W. N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Identifies Patients at High Risk for Adverse Cardiac Outcome after Vascular Surgery. *Anesthesiology*, 2007; 106: 1088–1095.
33. Ma J., Xin Q., Wang X., Gao M., Wang Y., Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One*, 2015 Mar 23; 10 (3): e0121306. doi: 10.1371/journal.pone.0121306
34. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., de Hert S., de Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L., Ibanez B., Lenarczyk R., Mansmann U.R., McGreavy P., Mueller C., Muneretto C., Niessner A., Potpara T.S., Ristić A., Sade L.E., Schirmer H., Schüpke S., Sillesen H., Skulstad H., Torracca L., Tutarel O., van der Meer P., Wojakowski W., Zacharowski K.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur. Heart J.*, 2022 Oct 14; 43 (39): 3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270
35. Murashko S.S., Pasechnik I.N., Berns S.A. Myocardial injury in noncardiac surgery – diagnostic difficulties. *Comp. Iss. Cardiovascular Diseases*, 2020; 9 (3): 59–68 (in Russ.) [Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Миокардиальное повреждение при некардиальной хирургии: трудности диагностики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2020; 9 (3): 59–68. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68]
36. Chiba A., Watanabe-Takano H., Miyazaki T., Mochizuki N. Cardiomyokines from the heart. *Cell Mol. Life Sci.*, 2018 Apr; 75 (8): 1349–1362. doi: 10.1007/s00018-017-2723-6
37. Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Shafranskaya K.S., Zikov M.V., Gruzdeva O.V., Polikutina O.M., Kashtalap V.V. N-terminal brain natriuretic propeptide as a marker of multifocal atherosclerosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Russ. J. Cardiol.*, 2012; 3 (95): 12–18. (in Russ.) [Барбараш О.Л., Усолицева Е.Н., Шафранская К.С., Зыков М.В., Груздева О.В., Поликутина О.М., Кашталап В.В. Возможность использования N-терминального фрагмента мозгового натрий-уретического пропептида как маркера мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рос. кардиол. журн.*, 2012; 3 (95): 12–18. Elibrary ID: 17745435 EDN: OYIKLH
38. Park Y.H., Park H.J., Kim B.S., Ha E., Jung K.H., Yoon S.H., Yim S.V., Chung J.H. BNP as a marker of the heart failure in the treatment of imatinib mesylate. *Cancer. Lett.*, 2006 Nov 8; 243 (1): 16–22. doi: 10.1016/j.canlet.2005.11.014
39. Lanfear D.E. Genetic variation in the natriuretic peptide system and heart failure. *Heart Fail Rev.*, 2010 May; 15 (3): 219–228. doi: 10.1007/s10741-008-9113-y
40. Abuzaanona A., Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr. Heart Fail Rep.*, 2017 Dec; 14 (6): 536–542. doi: 10.1007/s11897-017-0365-5
41. Pitzalis M.V., Sarzani R., Dessi-Fulgheri P., Iacoviello M., Forleo C., Lucarelli K., Pietrucci F., Salvi F., Sorrentino S., Romito R., Guida P., Rappelli A., Rizzon P. Allelic variants of natriuretic peptide receptor genes are associated with family history of hypertension and cardiovascular phenotype. *J. Hypertens.*, 2003; 21: 1491–1496.
42. Rubattu S., Stanzione R., di Angelantonio E., Zanda B., Evangelista A., Tarasi D., Gigante B., Pirisi A., Brunetti E., Volpe M. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans. *Stroke*, 2004; 35: 814–818.
43. Gruchala M., Cieciewicz D., Wasag B., Targoński R., Dubaniewicz W., Nowak A., Sobiczewski W., Ochman K., Romanowski P., Limon J., Rynkiewicz A. Association of the ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2003 Jan; 145 (1): 125–131. doi: 10.1067/mhj.2003.52
44. Niu W. The Relationship between Natriuretic Peptide Precursor a Gene T2238C Polymorphism and Hypertension: A Meta-Analysis. *Int. J. Hypertens.*, 2011; 2011: 653698. doi: 10.4061/2011/653698
45. Fox A.A., Collard C.D., Shernan S.K., Seidman C.E., Seidman J.G., Liu K.Y., Muehlschlegel J.D., Perry T.E., Aranki S.F., Lange C., Herman D.S., Meitinger T., Lichtner P., Body S.C. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 2009 Apr; 110 (4): 738–747. doi: 10.1097/aln.0b013e31819c7496
46. 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. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007 Oct 19; 362 (2): 480–484. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.028
47. Iemitsu M., Maeda S., Otsuki T., Sugawara J., Kuno S., Ajisaka R., Matsuda M. Arterial stiffness, physical activity, and atrial natriuretic peptide gene polymorphism in older subjects. *Hypertens. Res.*, 2008 Apr; 31 (4): 767–774. doi: 10.1291/hyres.31.767
48. Carnevale R., Pignatelli P., Frati G., Nocella C., Stanzione R., Pastori D., Marchitti S., Valenti V., Santulli M., Barbato E., Strisciuglio T., Schirone L., Vecchione C., Violi F., Volpe M., Rubattu S., Sciarretta S. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP. *Sci. Rep.*, 2017 Jun 19; 7 (1): 3797. doi: 10.1038/s41598-017-03679-9
49. Rubattu S., Sciarretta S., Marchitti S., Bianchi F., Forte M., Volpe M. The T2238C Human Atrial Natriuretic Peptide Molecular Variant and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018 Feb 11; 19 (2): 540. doi: 10.3390/ijms19020540
50. Larifla L., Maimaitiming S., Velayoudom-Cephise F.L., Ferdinand S., Blanchet-Deverly A., Benabdallah S., Donnet J.P., Atallah A., Roussel R., Foucan L. Association of 2238T>C polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene with coronary artery disease in Afro-Caribbeans with type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.*, 2012 May; 25 (5): 524–527. doi: 10.1038/ajh.2011.233

51. Meroufel D.N., Ouhaïbi-Djellouli H., Mediène-Benchekor S., Hermant X., Grenier-Boley B., Lardjam-Hetraf S.A., Boulenouar H., Hamani-Medjaoui I., Saïdi-Mehtar N., Amouyel P., Houti L., Goumidi L., Meirhaeghe A. Examination of the brain natriuretic peptide rs198389 single-nucleotide polymorphism on type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in an Algerian population. *Gene*, 2015 Aug 10; 567 (2): 159–163. doi: 10.1016/j.gene.2015.04.073
52. Jin G., Chen Z., Zhang J., Song J., Shi J., Zhou B. Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism. *Biosci. Rep.*, 2018 Oct 2; 38 (5): BSR20180905. doi: 10.1042/BSR20180905
53. Poreba R., Poczatek K., Gać P., Poreba M., Gonerka M., Jonkisz A., Derkacz A., Negrusz-Kawecka M., Sobieszczńska M., Pilecki W., Szuba A., Andrzejak R. SNP rs198389 (T-381 C) polymorphism in the B-type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2009 Apr; 119 (4): 219–224.
54. Berezikova E.N., Mayanskaya S.D., Garaeva L.A., Shilov S.N., Efremov A.V., Teplyakov A.T., Safronov I.D., Pustovetova M.G., Samsonova E.N., Torim Y.Y. Brain natriuretic peptide gene polymorphism in patients with congestive heart failure. *Kazan Med. J.*, 2013; 4 (94): 433–438 (in Russ.) [Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Гараева Л.А., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Тепляков А.Т., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Самсонова Е.Н., Торим Ю.Ю. Полиморфизм гена мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Казанск. мед. журн.*, 2013; 94 (4): 433–438. eLIBRARY ID: 20167657 EDN: QZIODD]
55. Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V., Kashtalap V.V., Kuslish E.V., Goncharova I.A., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya*, 2013; 53 (10): 16–23 (in Russ.) [Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Гончарова И.А., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология*, 2013; 53 (10): 16–23. eLIBRARY ID: 20862065]
56. Gruchala M., Ciećwierz D., Wasag B., Targoński R., Dubaniewicz W., Nowak A., Sobiczewski W., Ochman K., Romanowski P., Limon J., Rynkiewicz A. Association of the ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2003 Jan; 145 (1): 125–131. doi: 10.1067/mhj.2003.52
57. Siebert J., Lewicki Ł., Myśliwska J., Młotkowska M., Rogowski J. ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and their possible association with postoperative atrial fibrillation – a preliminary report. *Arch. Med. Sci.*, 2017 Apr 1; 13 (3): 568–574. doi: 10.5114/aoms.2016.58270
58. Yamada Y., Ichihara S., Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. *Genomic. Med.*, 2008 Jan; 2 (1-2): 7–22. doi: 10.1007/s11568-008-9025-x

#### Информация об авторах:

**Оксана Николаевна Хрячкова**, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-6620-5960

**Анна Викторовна Сеницкая**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4467-8732

**Анастасия Валериевна Понасенко**, канд. мед. наук, зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-3002-2863

#### Informanion about the authors:

**Oksana N. Hryachkova**, candidate of biological sciences, junior researcher, laboratory of genomic medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-6620-5960

**Anna V. Sinitskaya**, candidate of biological sciences, researcher, laboratory of genomic medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4467-8732

**Anastasia V. Ponasenko**, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genomic medicine, department of experimental medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-3002-2863

Статья поступила 19.03.2023

После доработки 29.03.2023

Принята к печати 02.04.2023

Received 19.03.2023

Revision received 29.03.2023

Accepted 02.04.2023

