

## Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности

Ю.Д. Зимина, А.М. Горбунова, А.А. Толмачева,  
А.С. Базуева, О.Н. Герасименко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

### Аннотация

В связи с быстрым распространением и большим охватом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) достигает состояния пандемии XXI в. Среди пациентов пожилого возраста основной причиной направления на стационарное лечение является СН. Половина пациентов с данной патологией умирают в течение 5 лет после постановки диагноза. В настоящее время диагностика ХСН быстро прогрессирует. В связи с важностью данного заболевания появляется все больше исследований и работ, которые доказывают высокую чувствительность кардиомаркеров для диагностирования ХСН. Существует множество генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом. Данный литературный обзор проведен с целью выявления генетических маркеров диагностики ХСН. Приведены результаты изучения влияния полиморфизма генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ 2-адренорецептора, синтазы оксида азота, альдостеронсинтазы на развитие ХСН. Углубленное исследование молекулярно-генетических маркеров, а также определение их значения в развитии СН является актуальной проблемой современной медицины, решение которой даст возможность осуществлять эффективную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать лечение и улучшить прогноз пациентов. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed, eLibrary.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, генетические маркеры, диагностика сердечной недостаточности, натрийуретический пептид.

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

**Автор для переписки:** Герасименко О.Н., e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

**Для цитирования:** Зимина Ю.Д., Горбунова А.М., Толмачева А.А., Базуева А.С., Герасименко О.Н. Современные генетические маркеры хронической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*, 2023; 19 (2): 140–144. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

## Modern genetic markers of chronic heart failure

Yu.D. Zimina, A.M. Gorbunova, A.A. Tolmacheva,  
A.S. Bazueva, O.N. Gerasimenko

*Novosibirsk State Medical University  
52, Krasny ave, Novosibirsk, 630091, Russia*

### Abstract

Due to the rapid spread and large coverage, chronic heart failure (CHF) is reaching the state of a pandemic of the 21st century. Among elderly patients, HF is the main reason for referral to hospital. Half of patients with this pathology die within 5 years after diagnosis. Currently, the diagnosis of CHF is gaining momentum due to the importance of this disease. There are more and more studies and works that prove the high sensitivity of cardiac markers for diagnosing CHF. There are many genes that can participate in the formation of a hereditary predisposition, both independently and through

interaction with each other. This literature review was carried out in order to identify genetic markers for diagnosing CHF. The results of studies that can be used to analyze the effect of polymorphism of the genes coding angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme,  $\beta$ 2-adrenoreceptor, nitric oxide synthase, aldosterone synthase are presented. An in-depth study of molecular genetic markers, as well as determining their significance in the development of heart failure, is an urgent problem of modern medicine, the solution of which will make it possible to carry out effective prevention of cardiovascular complications, optimize treatment and improve the prognosis of patients. Information on the topic from publications based on the PubMed, eLibrary databases was used.

**Keywords:** chronic heart failure, genetic markers, diagnosis of heart failure, natriuretic peptide, genetics.

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

**Correspondence:** Gerasimenko O.N., e-mail: gvv3@nso.ru

**Citation:** Zimina Yu.D., Gorbunova A.M., Tolmacheva A.A., Bazueva A.S., Gerasimenko O.N. Modern genetic markers of chronic heart failure. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (2): 140–144. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-140-144

## Введение

Среди самых значимых проблем кардиологии на первое место выступает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Она является последствием сердечно-сосудистого события и характеризуется частыми повторными госпитализациями, а также высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности (ССС). Распространенность ХСН в РФ увеличивалась с 6,1 % в 2002 г. до 8,2 % в 2017 г. [1]. Общесоциальная важность сердечной недостаточности (СН) определяется высокими финансовыми расходами. Ежегодные затраты на лечение ХСН в РФ достигают почти 300 млрд руб., из которых более 180 млрд руб. приходится на терапию в период госпитализаций [2]. Таким образом, можно объяснить повышенную заинтересованность в исследованиях, которые нацелены на углубление в вопросы патогенеза, лечения и профилактики СН. Недостаточно изученными до настоящего времени остаются генетические механизмы предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Цель настоящего обзора – провести анализ современных данных о научных исследованиях, посвященных поиску генетических маркеров риска развития ХСН.

СН представляет собой клинический синдром, который обладает типичными симптомами, такими как одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп, а также признаками: повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки. Данные изменения связаны с нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [3, 4].

На начальном диагностическом этапе у пациентов с ХСН определяют содержание в крови натрийуретических пептидов (НУП), которые играют важную роль в структурно-функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы и определении риска развития ХСН. Мозговой НУП (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) являются маркерами миокардиального стресса и необходимы для диагностики и оценки ХСН, в том числе на ранних этапах диагностического поиска при отсутствии симптомов [5].

Также большое значение в диагностике отводится маркерам ремоделирования кардиомиоцитов. Стимулирующий фактор роста (ST2) представляет собой механически индуцируемый белок кардиомиоцитов. Его важной особенностью являются отсутствие зависимости от фильтрационной функции почек и повышение концентрации при нормальных значениях NT-proBNP [6]. Кроме того, продемонстрирована связь повышения уровня данного биомаркера с функциональным классом СН [7]. В исследовании S. Sanada et al. показана важность ST2 в определении исхода у пациентов с острым инфарктом миокарда или ХСН [8]. В методическом пособии по клинической практике Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) описаны рекомендации класса IIb для определения содержания ST2 при острой декомпенсированной СН (уровень доказательности А) и ХСН (уровень доказательности В) с целью стратификации риска и прогнозирования СН. Ряд исследований *in vitro* демонстрирует тесную корреляцию между содержанием ST2 и предсердного НУП [9, 10]. Показана возможная патогенетическая связь ST2 с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [11].

Установлен более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ по сравнению с лицами с сохраненной ФВ ЛЖ, при этом концентрация GDF-15 повышена как при систолической, так и при диастолической дисфункции ЛЖ [12].

Определенная часть пациентов имеет генетическую предрасположенность к развитию или прогрессированию СН. Есть четкое различие между повреждениями в определенных генах, которые приводят к заболеванию, и разнообразием в генах, влияющим на заболевание. Для части заболеваний, приводящих к СН, эта связь с генетическими дефектами отчетливо прослеживается [13].

Одним из самых востребованных является ген ангиотензиногена (*AGT*), так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система служит важным звеном патогенеза ХСН [5, 14, 15]. Ангиотензиноген представляет собой сывороточный глобулин альфа-глобулиновой фракции, вырабатываемый в основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I [16, 17]. На данный момент выявлено множество полиморфных вариантов гена *AGT*, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [18]. Одними из весомых являются полиморфные варианты M235T и T174M. S. Chen et al. показали, что наличие полиморфизма M235T может быть связано с повышенным риском СН у представителей европеоидной расы [19]. В то же время согласно другому исследованию полиморфизмы M235T *AGT* и A1166C гена рецептора I типа ангиотензина II не являются значимыми в развитии и прогрессировании ХСН у больных ишемической болезнью сердца [20]. Установлено, что маркерами наступления смертельного сердечно-сосудистого события у больных ХСН являются генотип II по гену *ACE* и аллель M по гену *AGT* [21].

Главным звеном нейрогуморальной регуляции хронотропных возможностей миокарда служат  $\beta$ -адренорецепторы, которые локализируются на мембранах кардиомиоцитов [22]. Ген *ADRB1* кодирует белок, состоящий из 477 аминокислот. У пациентов с СН полиморфизм гена *ADRB1* с заменой аминокислоты в позиции 49 ассоциирован с выживаемостью [23]. По некоторым данным, генетический полиморфизм  $\beta$ 1-адренорецепторов поможет определить ответ на  $\beta$ -адреноблокаторы у пациентов с ХСН [3]. Показана связь полиморфного варианта *MADD* (rs2290149) с развитием ХСН с низкой ФВ. *MADD* кодирует белок саркомера, взаимодействующий с рецептором TNF- $\alpha$  и тем самым блокирующим эффекты последнего, включая воспаление, пролиферацию, апоптоз, гипертрофию миокарда [24].

Отдельную ценность для изучения у больных сердечно-сосудистой патологией представляет ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*). Изменение продукции оксида азота связано с эндотелиальной дисфункцией, что определяет развитие атеросклеротического повреждения сосудов. *NOS3* находится в хромосоме 7 (q35-36), состоит из 26 экзонов и является одним из генов-кандидатов, определяющих развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Так, продемонстрировано увеличение частоты встречаемости генотипа 4a/4b *NOS3* у пациентов с ХСН с низкой ФВ по сравнению с больными ХСН с сохраненной ФВ [25–27].

Анализ результатов изучения особенностей аллельного полиморфизма гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (rs1799998) среди пациентов с ХСН позволил выявить тенденцию к увеличению количества гомозигот T/T локуса rs1799998 в общей группе больных ХСН с высокими отношениями шансов, свидетельствующими об увеличении риска развития ХСН. Наличие данного полиморфизма имеет особое значение в патогенезе ХСН и ассоциируется с 4-кратным усилением продукции альдостерона, что в свою очередь ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами среди пациентов с СН [28].

В ряде исследований выявлена прогностическая функция галектина-3 в отношении риска ССС и повторных госпитализаций при ХСН. Однако существует противоречивая информация о прогностическом значении галектина-3 по сравнению с другими биомаркерами, такими как NT-proBNP, тропонин I и ST2, в оценке риска развития неблагоприятных ССС [29].

В последнее время публикуется множество исследований, которые анализируют ассоциацию различных генетических маркеров со структурными параметрами миокарда и размерами камер сердца. Показана взаимосвязь генетических вариантов полиморфных локусов в генах *NTN1*, *MYH10*, *COX10* и *MYOCD* с размерами левого предсердия [30]. Развитие дилатационного морфологического изменения ассоциировано с множеством генетических детерминант структурных белков миокарда, в том числе с геном *RBM20*. Белок RBM20 является регулятором сплайсинга, в первую очередь в сердце и скелетных мышцах. Установлено, что полиморфизм s35141404 гена *RBM20* ассоциирован со степенью выраженности увеличения левого предсердия у пациентов с СН и ФВ [31].

Тема ХСН в наши дни получила огромную важность не только для клинической медицины, но и для всей системы здравоохранения и общества в целом.

## Заключение

Мы знаем много факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ХСН, однако смертность остается высокой и продолжает расти, в связи с чем нам важно найти новые пути профилактики данных заболеваний для снижения летальности и улучшения качества жизни. Один из путей решения данной проблемы – определение генетической предрасположенности к развитию неблагоприятного прогноза ХСН. Настоящий анализ литературных данных демонстрирует двойственные результаты исследования полиморфизма генов у пациентов с СН, в связи с чем их определение до настоящего времени не входит в стандарты диагностики пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Важно дальнейшее исследование полиморфизма генов для определения прогностических возможностей, новых лекарственных мишеней и улучшения терапевтического выбора.

## Список литературы / References

1. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология*, 2021; 61 (4): 4–14.
2. Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018; 14 (2): 167–175. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-167-175
3. Клинические рекомендации Минздрава РФ: Хроническая сердечная недостаточность, 2020.
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2021.
5. Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Кондратенко А.А., Козлов В.А. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2021; 3.
6. Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (1): 3705.
7. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутр. медицины*, 2018; 8 (5): 333–345. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
8. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J. Clin. Invest.*, 2007 Jun; 117 (6): 1538–1549. doi: 10.1172/JCI30634. Epub 2007 May 10. PMID: 17492053; PMCID: PMC1865027.
9. Мусимхан М.К., Беркинбаев С.Ф., Шаназаров Н.А., Карабаева Р.Ж., Кисикова С.Д. Обзор диагностических методов прогнозирования течения сердечной недостаточности у больных ИБС. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2018; 2.
10. Иванова О.А., Игнатъева Е.В., Лелявина Т.А., Галенко В.Л., Комарова М.Ю., Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Костарева А.А., Сергушичев А.А., Дмитриева Р.И. Анализ транскриптома скелетной мускулатуры выявил влияние физических тренировок на молекулярные механизмы регуляции роста и метаболизма мышечной ткани у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (10): 4132.
11. Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Черник Т.А., Токмачев Р.Е. Уровень и связи стимулирующего фактора роста, кодируемого геном 2, с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками больных хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (5): 5009.
12. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (gdf-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архив внутр. медицины*, 2023; 13 (1): 14–23. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. EDN: DHDDPP
13. Rudolf A. de Boer M.D., Maarten P., van den Berg M.D., PhD, Dirk J., van Veldhuisen M.D., PhD Genetics in Heart Failure: Where Are We Headed? <https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2006.05724.x>
14. Чернявина А.И., Суrowцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; (1): 43–50.
15. Gorący I., Gorący A., Kaczmarczyk M., Rosik J., Lewandowska K., Ciechanowicz A. The Genetic Variants in the Renin-Angiotensin System and the Risk of Heart Failure in Polish Patients. *Genes (Basel)*, 2022 Jul 15; 13 (7): 1257. doi: 10.3390/genes13071257. PMID: 35886041; PMCID: PMC9319667.
16. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Черняк О.О., Богданова А.А., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы хронической сердечной недостаточности у больных ожирением. *Ожирение и метаболизм*, 2019; 16 (1): 39–46.
17. Хазова Е.В., Булашова О.В., Малкова М.И., Ослопов В.Н. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. *Практ. медицина*, 2014; 6 (82): 101–104.
18. Елькина А.Ю., Акимов Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (S1): 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
19. Chen S., Zhang L., Wang H.-W., Wang X.-Y., Li X.-Q., Zhang L.-L. The M235T polymorphism in

- the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.*, 2014; 15 (2): 190–195. doi: 10.1177/1470320312465455
20. Гандалоева М.А. Клинико-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук. 14.0.06. Ростов-на-Дону, 2009.
  21. Хазова Е.В., Булашова О.В., Малкова М.И., Ослопов В.Н. *Практ. медицина*, 2014; 6 (82): 101–104.
  22. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Сондуев Э.Л., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А. Экспрессия гена  $\beta$ 1-адренорецептора (*adrb1*) в миокарде больных хронической сердечной недостаточностью. *Генетика*, 2021; 57 (11): 1297–1305. doi: 10.31857/S0016675821110084
  23. Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Роль полиморфизма гена  $\beta$ -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиомиопатии. *РМЖ. Мед. обозрение*, 2020; 4 (7): 394–398. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398
  24. Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. *Трансляц. медицина*, 2018; 5 (1): 15–24.
  25. Фалчари Р.А., Полунина Е.А. Частота встречаемости носительства 4a/4b и 4b/4b полиморфизма гена *eNOS* у больных хронической сердечной недостаточностью. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2017; 5.
  26. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2019; 1.
  27. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией. *Соврем. проблемы науки и образования*, 2015; 3.
  28. Нуриддинов Н.Н. Изучение полиморфизма гена *CYP11B2* C (1799998) у больных хронической сердечной недостаточностью. *Новый день в медицине*, 2021; 3 (35): 182–186.
  29. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Тарасов Н.И. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (7): 4753.
  30. Gerull B., Gramlich M., Atherton J., McNabb M., Trombitás K., Sasse-Klaassen S., Seidman J.G., Seidman C., Granzier H., Labeit S., Frenneaux M., Thierfelder L. Mutations of *TTN*, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat. Genet.*, 2002 Feb; 30 (2): 201–204. doi: 10.1038/ng815. Epub 2002 Jan 14. PMID: 11788824.
  31. Вахрушев Ю.А., Куулар А.А., Лебедева В.К., Козырева А.А., Костарева А.А., Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А. Варианты гена *RBM20*, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с пост-инфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (10): 4707.

#### Сведения об авторах:

**Юлия Дмитриевна Зимина**, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: yulya\_tx@mail.ru  
**Алена Михайловна Горбунова**, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru  
**Анастасия Александровна Толмачева**, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: gvv3@nso.ru  
**Анастасия Сергеевна Базуева**, студент лечебного факультета, Новосибирск, Россия, e-mail: koroleva.o89137917685@yandex.ru  
**Оксана Николаевна Герасименко**, д-р мед. наук, проф., зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского (лечебный факультет), Новосибирск, Россия, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

#### Information about the authors:

**Yuliya D. Zimina**, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: yulya\_tx@mail.ru  
**Alyona M. Gorbunova**, postgraduate student of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru  
**Anastasiia A. Tolmacheva**, candidate of medical sciences, assistant of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: gvv3@nso.ru  
**Anastasiia S. Bazueva**, student of the medical department, Novosibirsk, Russia, e-mail: koroleva.o89137917685@yandex.ru  
**Oksana N. Gerasimenko**, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, Novosibirsk, Russia, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Статья поступила 10.04.2023  
 После доработки 14.04.2023  
 Принята к печати 15.05.2023

Received 10.04.2023  
 Revision received 14.04.2023  
 Accepted 15.05.2023

