



Влияние генетических особенностей пациентов на сократительную способность миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

Головенкин С. Е.¹, Никулина С. Ю.¹, Бубнова М. Г.², Максимов В. Н.³

В обзоре литературы проведен анализ научных исследований, посвященных влиянию генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после острого инфаркта. Приведены данные о влиянии генетических особенностей пациентов на заживление инфарктированного миокарда, процесс ремоделирования, восстановление сократительной способности сердца. Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному. Это повысит эффективность проводимых лечебных мероприятий и позитивно скажется на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетика, систолическая функция левого желудочка, сократительная способность миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, аллель.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Головенкин С. Е.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0320-9312, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профи-

лактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gse2008@mail.ru

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ДЛЖ — дисфункция левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККА — кальцификация коронарных артерий, ЛЖ — левый желудочек, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 16.06.2022
Рецензия получена 05.07.2022
Принята к публикации 27.08.2022



Для цитирования: Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н. Влияние генетических особенностей пациентов на сократительную способность миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5126. doi:10.15829/1560-4071-2022-5126. EDN DHMGWP

Effect of genetic specifics of patients on myocardial contractility after acute myocardial infarction: a literature review

Golovenkin S. E.¹, Nikulina S. Yu.¹, Bubnova M. G.², Maksimov V. N.³

In this literature review, we analyzed studies on the influence of genetic specifics of patients on the restoration of myocardial contractility after acute myocardial infarction. Data on the influence of genetic characteristics on the myocardial repair, remodeling process, and the restoration of cardiac contractility are presented. The use of genetic methods in the examination of patients and further consideration of individual characteristics when prescribing therapy will make it possible to implement a personalized approach to each patient. This will improve the effectiveness of treatment and the disease prognosis.

Keywords: myocardial infarction, genetics, left ventricular systolic function, myocardial contractility, single nucleotide polymorphism, allele.

Relationships and Activities: none.

¹V. F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Golovenkin S. E.* ORCID: 0000-0003-0320-9312, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Bubnova M. G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: gse2008@mail.ru

Received: 16.06.2022 **Revision Received:** 05.07.2022 **Accepted:** 27.08.2022

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N. Effect of genetic specifics of patients on myocardial contractility after acute myocardial infarction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5126. doi:10.15829/1560-4071-2022-5126. EDN DHMGWP

Ключевые моменты

- Восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда зависит от генетических особенностей пациента.
- Установлена связь генетических особенностей больного с систолической функцией левого желудочка, кальцификацией коронарных артерий, ремоделированием миокарда, процессами фиброза в сердечной мышце.

Key messages

- Recovery of myocardial contractility after acute myocardial infarction depends on the genetic specifics of a patient.
- The relationship between the genetic specifics of a patient and the left ventricular systolic function, coronary calcification, myocardial remodeling, cardiac fibrosis has been established.

Важнейшей задачей при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) является сохранение сократительной способности миокарда. На её решение направлены все современные методы лечения и реабилитации пациентов с этой тяжелой патологией. Поскольку больные ОИМ проходят лечение [1, 2] и курс реабилитации [3, 4] в соответствии с национальными рекомендациями и стандартами оказания помощи этой категории больных, одним из путей повышения эффективности лечения может стать дополнительный учет индивидуальных особенностей пациента. Во многом индивидуальный подход к лечению и реабилитации пациента может быть осуществлен благодаря наличию информации о генетических особенностях пациента. В последние годы в отечественной литературе были опубликованы результаты исследований, подтверждающие влияние особенностей генетики пациента на течение ишемической болезни сердца (ИБС). Доказана связь некоторых генотипов с увеличением риска развития ОИМ у больных ИБС [5, 6], выявлены тенденции влияния ряда генотипов на ремоделирование миокарда [7], получена первая информация по выявлению генетических маркеров фиброза миокарда [8], что в случае успешного завершения исследования могло бы стать основой для разработки таргетной терапии у этих пациентов [9, 10]. В научных исследованиях зарубежных коллег, посвященных изучению влияния генетических особенностей на восстановление сократительной способности миокарда, можно выделить следующие направления:

1. Влияние генетических особенностей на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (в т.ч. фракцию выброса (ФВ));
2. Влияние генетических особенностей на диастолическую функцию ЛЖ после перенесенного ИМ;
3. Влияние генетических особенностей на усвоение кислорода миокардом;
4. Влияние генетических особенностей на адаптацию к различным уровням физической нагрузки ("физическая выносливость");

5. Влияние генетических особенностей на развитие сердечной недостаточности (СН) после перенесенного ИМ в зависимости от гендерных особенностей (т.е. в зависимости от пола пациента).

В рамках изучения первого направления научных исследований важным моментом является определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Уровни гомоцистеина связаны с СН в больших проспективных эпидемиологических исследованиях [11-13]. Причинная роль гомоцистеина в сердечной дисфункции подтверждается экспериментальными исследованиями на животных и *in vitro* [14]. Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* является известным генетическим модулятором уровня гомоцистеина. Носительство гомозиготного генотипа Т677Т гена *MTHFR* является независимым долгосрочным предиктором сердечной смерти у пациентов с преждевременным ИМ с подъемом сегмента ST [15]. Исходя из этих данных, возможно, будет полезной оценка уровня гомоцистеина у пациентов после ИМ с последующим подбором терапии, направленной на его снижение: витамин В₆, фолиевая кислота, витамин В₁₂, диета с ограничением метионина и т.д. Но эта гипотеза требует проверки в соответствующих клинических исследованиях. СН после ИМ — бесспорно сложная многогранная проблема. Эффективность профилактики развития СН зависит в т.ч. и от препаратов, назначаемых пациентам, в частности для стабилизации уровня артериального давления (АД). Так, периндоприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который часто используется для лечения пациентов с ОИМ. Однако недостаточно известно о влиянии полиморфизмов гена *ACE* на эффективность периндоприла при ОИМ или прогноз у пациентов с ОИМ. Поэтому был проведен анализ ассоциаций полиморфизмов rs121912703, rs767880620 и rs397514689 гена *ACE* с прогнозом у больных ОИМ и клинической эффективностью периндоприла в лечении ОИМ. На фоне применения периндоприла улучшение ремоделирования желудочков у пациентов с ОИМ с полиморфизмом гена *ACE* с частыми аллелями было лучше, чем у пациентов с минорными аллелями rs121912703,

rs767880620 и rs397514689 гена *ACE*. Пациенты с частыми аллелями имели более низкое систолическое и диастолическое АД (ДАД), чем пациенты с минорными аллелями ($p < 0,01$). Содержание сывороточного *ACE* и ангиотензина II у пациентов с ОИМ, несущих частые аллели *ACE*, было ниже, чем у пациентов, несущих любой из минорных вариантов аллелей ($p < 0,01$). Трехлетняя выживаемость больных ОИМ, несущих частые аллели *ACE*, была значительно выше по сравнению с больными ОИМ, несущими минорные аллели ($p < 0,01$) [16].

Вклад АД в развитие ИМ и ремоделирование сердца после ОИМ очень важен. Поэтому проводятся исследования ключевых локусов, связанных с ИМ, на предмет ассоциации не только с поражением коронарных артерий, но и связи их с уровнем АД. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в геномной области 9p21.3 связаны с ИБС, ИМ и кальцификацией коронарных артерий (ККА). Предыдущие исследования установили связь между показателями АД и ККА. Чтобы изучить механизмы, с помощью которых геномная область 9p21.3 может влиять на риск ИБС, авторы исследовали, изменяют ли ОНП в локусе 9p21.3 ассоциации между АД и уровнем ККА [17]. 974 пациентам была проведена компьютерная томография для измерения количества ККА. Линейные модели смешанных эффектов использовались для исследования того, изменяют ли семь ОНП в области 9p21.3 связь между уровнями АД и количеством ККА. Затем четыре SNP были протестированы для репликации в группе потомков Framingham Heart Study ($n=1140$). Одна ОНП (rs2069416) в *CDKN2B-AS1* значительно модифицировала связь между ДАД и количеством ККА ($p=0,0065$; $p=0,0455$ с поправкой Бонферрони). Таким образом, взаимосвязь между ДАД и ККА зависит от генетической изменчивости в области 9p21.3. Изменение 9p21.3 может быть не только независимым генетическим фактором риска ИБС, но также может модифицировать связь между уровнями ДАД и степенью субклинического коронарного атеросклероза [17].

Гипертоническое ремоделирование сердца, оцениваемое морфологически с помощью таких параметров, как увеличение индекса массы ЛЖ, и/или относительной толщины стенки ЛЖ $> 0,42$, и функционально по изолированному изменению диастолы ЛЖ (аномальное расслабление), ассоциировано с ОНП генов, участвующих в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [18].

Артериальная гипертензия и/или ИМ являются частыми причинами СН, особенно на фоне диабета 2 типа. Прогрессированию СН обычно предшествует желудочковая дисфункция, связанная с изменениями внеклеточного матрикса, опосредованными матриксными металлопротеиназами. Минорный аллель T генетического варианта rs3918242 в промотор-

ной области гена *MMP-9* ассоциирован с повышенным риском ИМ, снижением ФВ и более выраженным прогрессированием систолических нарушений ЛЖ, которые, как известно, являются предвестниками СН. Возможно дальнейшие исследования *MMP-9* в качестве биомаркера желудочковой дисфункции станут основанием для оценки применения ингибиторов *MMP-9* с целью профилактики СН при диабете, с артериальной гипертензией, особенно после ИМ. Так как это неблагоприятное сочетание часто приводит к прогрессированию дисфункционального ремоделирования сердца у пациентов без исходно симптоматической СН [19].

Известно, что мутации в саркомерных генах являются частой генетической причиной кардиомиопатий. Интронная делеция 25 п.н. в сердечном миозин-связывающем белке С (*MYBPC3*) в 3'-области связана с дилатационными и гипертрофическими кардиомиопатиями в Юго-Восточной Азии. Однако частота полиморфизмов саркомерных генов и связанные с ними клинические проявления не были установлены при дисфункции ЛЖ (ДЛЖ). Индийскими авторами [20] была изучена ассоциация делеции 25 п.н. в гене *MYBPC3*, 18 п.н. в гене *TTN*, 5 п.н. в гене *TNNT2* и полиморфизма K2906N гена *SMYD5* с ДЛЖ. В исследование включили 988 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС и 300 здоровых людей из контрольной группы. Среди 988 пациентов с ИБС 253 человека со сниженной ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ были классифицированы как ДЛЖ. Делецию 25 п.н. гена *MYBPC3*, 18 п.н. гена *TTN* и 5 п.н. гена *TNNT2* I/D определяли с помощью полимеразной цепной реакции, а полиморфизм K2906N гена *SMYD5* — с помощью анализа TaqMan. Делеция 25 п.н. гена *MYBPC3* была в значительной степени связана с повышенным риском ДЛЖ (ФВ ЛЖ $< 45\%$) (здоровый контроль по сравнению с ДЛЖ: отношение шансов (ОШ) 3,85, $P < 0,001$; и не ДЛЖ по сравнению с ДЛЖ: ОШ 1,65, $P=0,035$), в то время как делеция 18 п.н. гена *TTN*, и делеция 5 п.н. гена *TNNT2* K2906N гена *SMYD5* не показали какой-либо значимой связи с ДЛЖ. Делеция 25 п.н. гена *MYBPC3* была ассоциирована с другими параметрами ремоделирования ЛЖ, т.е. с размерами ЛЖ (конечный диастолический размер ЛЖ: $P=0,037$ и конечный систолический размер ЛЖ: $P=0,032$). То есть делеция 25 п.н. *MYBPC3* может играть значительную роль в развитии ДЛЖ, а также ИБС у населения северной Индии [20].

Ещё одним фактором развития ДЛЖ является воспаление, которое усугубляет неблагоприятные влияния на сердце других факторов. У некоторых пациентов с относительно небольшими инфарктами наблюдается неблагоприятное ремоделирование, тогда как у других пациентов с большими инфарктами этого не происходит. Есть ряд данных, подтверждающих гипотезу о том, что индивидуальные наслед-

ственные различия в интенсивности воспалительной реакции после ОИМ с участием одного или нескольких воспалительно-модулирующих путей могут способствовать неблагоприятному ремоделированию ЛЖ. Соответственно, учёт индивидуальных особенностей воспалительной реакции может дать новые терапевтические цели и стратегии [21].

В ряде исследований была показана связь между полиморфизмом бета-адренергических рецепторов и клиническими исходами у пациентов с хронической СН (ХСН) и последующим острым коронарным синдромом. Основным механизмом может быть связан с различиями в ремоделировании ЛЖ. Поэтому в США было предпринято изучение взаимосвязи между ремоделированием ЛЖ после ИМ и полиморфизмами в генах *ADRB1* (rs1801253, Arg389Gly; rs1801252, Ser49Gly) и *ADRB2* (rs1042713, Arg16Gly; rs1042714, Gln27Glu). После первого ИМ с подъемом сегмента ST у 122 пациентов (США), получавших длительную терапию блокаторами рецепторов β_1 (селективные β -блокаторы), была проведена оценка исходного объема ЛЖ и через 6 мес. Было обнаружено, что пациенты, гомозиготные по аллелю Gln27 rs1042714, в 5,2 раза чаще попадали в группу с наивысшим прогрессированием конечного систолического объема (ОШ 5,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–19,0). Они также с большей вероятностью имели максимальную прогрессию конечного диастолического объема и снижение ФВ ЛЖ. Для лиц с исходной ДЛЖ гомозиготность по аллелю Arg389 rs1801253 ассоциировалась со снижением конечного систолического объема (-46 мл, ДИ -3,1, -88,0) и конечного диастолического объема (-40 мл, ДИ -1,1, -79,0) и увеличением ФВ ЛЖ (11%, ДИ 0,3, 22,0). Полиморфизмы генов *ADRB1* и *ADRB2* связаны с дифференциальным ремоделированием ЛЖ у пациентов, получавших селективные бета-блокаторы после ИМ с подъемом сегмента ST [22]. Однако в Греции не обнаружили различий между носителями разных генотипов по rs1042714 (Gln27Glu) гена *ADRB2* [23]. В Южной Корее наблюдали 100 пациентов со стабильной СН (ФВ ЛЖ <45%). Включенные в исследование пациенты получали лечение бисопрололом в течение 1 года. Пациенты носители генотипа Arg389Arg (ген *ADRB1*, rs1801253, Arg389Gly) требовали значительно большей дозы бисопролола по сравнению с носителями генотипов Gly389Arg и Gly389Gly (5,26±2,62 мг vs 3,96±2,05 мг, p=0,022). Авторы полагают, что это указывает на возможность индивидуального подбора терапии β -блокаторами в соответствии с генотипом. При этом не было обнаружено никаких существенных различий в изменениях ФВ или ремоделировании ЛЖ между носителями разных генотипов [24]. Таким образом, связь между полиморфизмом β -адренергических рецепторов и такими показателями, как ответ на терапию

β -блокаторами, ремоделирование ЛЖ, клинические исходы у пациентов с ХСН и последующим острым коронарным синдромом находится в процессе изучения. Пока неясно с чем связаны полученные различия: с дизайном исследований, этнической принадлежностью, другими, не включёнными в анализ факторами. Требуется обобщение результатов отдельных относительно небольших исследований в рамках метаанализов.

Задача по поиску молекулярно-генетических маркеров, связанных с ремоделированием ЛЖ и ХСН, очень сложна. Методы исследований постоянно совершенствуются, и в настоящее время помимо небольших ассоциативных исследований проводится всё больше масштабных проектов: популяционных, проспективных, полногеномных, ассоциативных, омиксных и др. В исследованиях формируется и проверяется множество гипотез, часть которых оказывается несостоятельной. Так, в крупном проспективном исследовании ARIC в связи с тем, что недавно β -амилоид был обнаружен в миокарде пациентов с болезнью Альцгеймера, проверили связь $\epsilon 4$ гена *APOE* с развитием ХСН, N-концевым фрагментом промозгового натрийуретического пептида и структурой и функцией сердца. Ассоциаций не обнаружено [25].

Большая группа учёных из США выполнила крупномасштабный метаанализ СН в GWAS с репликацией в когорте сопоставимого размера для подтверждения одного известного и двух новых локусов, связанных с СН. Новый локус в хромосоме 1 связан с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ и развитием СН в ответ на различные небольшие повреждения сердечной мышцы. Функциональная характеристика и точное картирование этого локуса позволили найти предполагаемый причинный вариант в специфической регуляторной области гена *ACTN2*, который кодирует важный структурный белок внутри сердечной сарколеммы и активируется во время дифференцировки кардиомиоцитов. Эксперимент по редактированию генома в кардиомиоцитах, полученных из эмбриональных стволовых клеток, подтвердил влияние идентифицированной регуляторной области на экспрессию *ACTN2*. Именно такие глубокие фундаментальные исследования, использующие обширный инструментарий, расширяют наше понимание биологических механизмов, лежащих в основе СН [26].

В Framingham Heart Study авторы оценили 8372 участников (54% женщин, средний возраст 55±17 лет). Из них у 62 (0,7%) и 35 (0,4%) преобладала СН со сниженной ФВ (СНнФВ) и СН с сохранённой ФВ (СНсФВ) ЛЖ, соответственно. В течение среднего периода наблюдения 8,5 лет у 223 (2,7%) и 234 (2,8%) пациентов развилась СНнФВ и СНсФВ ЛЖ, соответственно. Основные гены включали *MMP20*

и *MTSS1*, которые способствуют сборке актина в межклеточных соединениях — для систолической функции ЛЖ; *ITGA9* рецептор для *VCAM1* протеин 1 сосудистой клетки и *C5* — для ремоделирования ЛЖ; *NUP210* экспрессируется во время миогенной дифференцировки и *ANK1* белок цитоскелета — для диастолической функции; *TSPAN16* и *RAB11FIP3*, участвующие в регуляции актинового цитоскелета — для всех случаев СНнФВ; *ANKRD13D* и *TRIM69* — для новых случаев СНнФВ; *HPCAL1* и *PTTG1IP* — для всех случаев СНнФВ; и *ZNF146* (близкий к ферменту *COX7A1*) и *ZFP3* (близкий к *SLC52A1* транспортер рибофлавина) — для новых случаев СНнФВ. Авторы протестировали основные ОНП, связанные с СН, в биобанке Великобритании. rs77059055 в гене *TPM1* (частота минорного аллеля 0,023; ОШ 0,83; $P=0,002$) остался статистически значимым после коррекции Бонферрони. Это ещё один пример того, как интегративный подход к трансомике дает представление о потенциальных молекулярных и генетических факторах, влияющих на СН [27].

В других современных масштабных биоинформационных исследованиях проблема СН изучается комплексно с привлечением огромного массива данных с использованием авторских оригинальных усовершенствованных методов анализа с целью поиска специфических прогностических биомаркеров и кандидатов в терапевтические мишени для постинфарктной СН. Проведен взвешенный анализ сети коэкспрессии генов для определения ключевых модулей, узловых генов и возможных регуляторных мишеней, участвующих в развитии СН после ОИМ [28]. Гены, демонстрирующие наибольшие изменения уровней экспрессии в образцах, были включены в анализ. В общей сложности было идентифицировано 10265 наиболее разнообразных генов и 6 модулей между пациентами с ОИМ, у которых развилась СН в течение 6 мес. наблюдения, и теми, у кого ее не было. Один из модулей был наиболее значимо связан с развитием постинфарктной СН. Функциональный

анализ обогащения показал, что этот модуль был в первую очередь связан с воспалительными реакциями, иммунной системой и апоптозом. Семь транскрипционных факторов, включая *SPI1*, *ZBTB7A*, *IRF8*, *PPARG*, *P65*, *KLF4* и *Fos*, были идентифицированы как потенциальные регуляторы экспрессии генов. Кроме того, было установлено, что некодирующие рибонуклеиновые кислоты, включая *miR-142-3p* и *LINC00537*, тесно взаимодействуют с генами из этого модуля. Всего 6 узловых генов (*BCL3*, *HCK*, *PPIF*, *S100A9*, *SERPINA1* и *TBC1D9B*) были идентифицированы и проверены на предмет их прогностической ценности при определении вероятности развития СН. Такой подход обеспечивает новое понимание лежащих в основе развития СН после ОИМ молекулярных механизмов и молекулярных маркеров, что может помочь улучшить стратификацию риска, терапевтические решения и точность оценки прогноза развития СН у пациентов с ОИМ [28].

Заключение

Сохранение сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ является важнейшей задачей во время лечения пациентов с этой тяжелой патологией. Результаты проанализированных нами исследований позволяют сделать вывод, что генетические особенности пациентов оказывают влияние на сократительную способность сердца больных, перенесших ИМ. Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному, что позволит повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий и безусловно должно позитивно сказаться на прогнозе заболевания.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3):4418. (In Russ.) Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4418. doi:10.15829/1560-4071-2021-4418.
- Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. Russian clinical guidelines. CardioSomatics. 2014;S1:5-41. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioСоматика. 2014;S1:5-41. EDN UOWIRX.
- Cardiovascular Prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Lozhkina NG, Tolmacheva AA, Khasanova MX, et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):86-91. (In Russ.) Ложкина Н. Г., Толмачева А. А., Хасанова М. Х. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):86-91. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-91.
- Ponassenko AV, Tsepokina AV, Khutornaya MV, et al. Interleukin 18 levels in patients with stable coronary artery disease is associated with IL18RAP and IL18R1 gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3977. (In Russ.) Понасенко А. В., Целокина А. В., Хуторная М. В. и др. Концентрация интерлейкина-18 у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца ассоциирована с полиморфизмом генов IL18RAP и IL18R1 и риском развития инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3977. doi:10.15829/1560-4071-2020-3977.
- Vakhrushev YuA, Kuular AA, Lebedeva VK, et al. RBM20 gene variants associated with left atrial dilatation in patients with old myocardial infarction and heart failure with reduced ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4707. (In Russ.) Вахрушев Ю. А., Куулар А. А., Лебедева В. К. и др. Варианты гена RBM20, ассоциированные с дилатацией левого предсердия у пациентов с постинфарктным кардио-

- склерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707.
8. Pecherina TB, Kutikhin AG. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3933. (In Russ.) Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933.
 9. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets. Transl Res. 2019;209:121-37. doi:10.1016/j.trsl.2019.03.001.
 10. Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. Biomater Res. 2016;20:13. doi:10.1186/s40824-016-0060-8.
 11. Sundström J, Sullivan L, Selhub J, et al.; Framingham Heart Study. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. Eur Heart J. 2004;25(6):523-30. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.008.
 12. Nasir K, Tsai M, Rosen BD, et al. Elevated homocysteine is associated with reduced regional left ventricular function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Circulation. 2007;115(2):180-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633750.
 13. Wargny M, Croyal M, Ragot S, et al.; SURDIAGENE study group. Nutritional biomarkers and heart failure requiring hospitalization in patients with type 2 diabetes: the SURDIAGENE cohort. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):101. doi:10.1186/s12933-022-01505-9.
 14. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, et al. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? Biomolecules. 2022;12(4):536. doi:10.3390/biom12040536.
 15. Rallidis LS, Kosmas N, Stathopoulou E, et al. Homozygosity of the TT methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype is an independent long-term predictor of cardiac death in patients with premature myocardial infarction. Curr Med Res Opin. 2021;37(7):1079-84. doi:10.1080/03007995.2021.1912720.
 16. Lin P, Li H, Yu T, Liu Y. The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms on the Clinical Efficacy of Perindopril Prescribed for Acute Myocardial Infarction in Chinese Han Patients. Genet Test Mol Biomarkers. 2019;23(5):316-24. doi:10.1089/gtmb.2018.0232.
 17. Kim DS, Smith JA, Bielak LF, et al. The relationship between diastolic blood pressure and coronary artery calcification is dependent on single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3. BMC Med Genet. 2014;15:89. doi:10.1186/s12881-014-0089-2.
 18. Mocan O, Rădulescu D, Buzdugan E, et al. Association between polymorphisms of genes involved in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the adaptive morphological and functional responses to essential hypertension. Biomed Rep. 2021;15(4):80. doi:10.3892/br.2021.1456.
 19. Watson C, Spiers JP, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):87. doi:10.1186/s12872-021-01860-7.
 20. Kumar S, Mishra A, Srivastava A, et al. Role of common sarcomeric gene polymorphisms in genetic susceptibility to left ventricular dysfunction. J Genet. 2016;95(2):263-72. doi:10.1007/s12041-016-0623-4.
 21. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2016;67(17):2050-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.073.
 22. McLean RC, Hirsch GA, Becker LC, et al. Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25(3):251-8. doi:10.1007/s10557-011-6307-7.
 23. Metaxa S, Missouris C, Mavrogianni D, et al. Polymorphism Gln27Glu of β 2 Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(6):618-23. doi:10.2174/157016115666170919180959.
 24. Lee HY, Chung WJ, Jeon HK, et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. Korean J Intern Med. 2016;31(2):277-87. doi:10.3904/kjim.2015.043.
 25. Selvaraj S, Claggett B, Johansen MC, et al. Apolipoprotein E Polymorphism, Cardiac Remodeling, and Heart Failure in the ARIC Study. J Card Fail. 2022;28(7):1128-36. doi:10.1016/j.cardfail.2021.12.011.
 26. Arvanitis M, Tampakakis E, Zhang Y, et al. Genome-wide association and multi-omic analyses reveal ACTN2 as a gene linked to heart failure. Nat Commun. 2020;11(1):1122. doi:10.1038/s41467-020-14843-7.
 27. Andersson C, Lin H, Liu C, et al. Integrated Multiomics Approach to Identify Genetic Underpinnings of Heart Failure and Its Echocardiographic Precursors: Framingham Heart Study. Circ Genom Precis Med. 2019;12(12):e002489. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002489.
 28. Niu X, Zhang J, Zhang L, et al. Weighted Gene Co-Expression Network Analysis Identifies Critical Genes in the Development of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. Front Genet. 2019;10:1214. doi:10.3389/fgene.2019.01214.