



## Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда (обзор литературы)

Головенкин С. Е.<sup>1</sup>, Никулина С. Ю.<sup>1</sup>, Бубнова М. Г.<sup>2</sup>, Шульман В. А.<sup>1</sup>, Максимов В. Н.<sup>3</sup>

Важнейшей задачей при оказании помощи пациентам с инфарктом миокарда является сохранение сократительной способности миокарда. В статье обсуждаются вопросы, касающиеся влияния генетических особенностей пациентов на захватывание инфарктированного миокарда, процесс ремоделирования, восстановления систолической и диастолической функции левого желудочка. Одним из подходов к повышению предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о многих вариантах нуклеотидной последовательности в единую систему оценки риска, часто называемую полигенной шкалой риска. В рамках статьи рассмотрены последние публикации, посвященные созданию и использованию полигенных шкал риска. Применение генетических методов при обследовании, дальнейший учет индивидуальных особенностей каждого пациента при выборе терапии и назначении курса реабилитации позволит реализовать индивидуальный подход к каждому больному, что в свою очередь должно позитивно сказаться на прогнозе заболевания.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, генетика, систолическая функция левого желудочка, диастолическая функция левого желудочка, сердечная недостаточность, однонуклеотидный полиморфизм.

**Отношения и деятельность.** Исследование частично поддержано бюджетным проектом НИИТМП — филиал ИЦиГ СО РАН № 122031700094-5.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, 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 профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской тера-

пии, ORCID: 0000-0002-1968-3476, 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, АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТЛ — длина теломера лейкоцитов, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МР — менделевская рандомизация, мтДНК — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота, миРНК — микро РНК, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПШР — полигенная шкала риска, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД2 — сахарный диабет 2 типа, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, KLF-5 — криппел-подобный фактор-5.

Рукопись получена 21.07.2023

Рецензия получена 22.07.2023

Принята к публикации 15.08.2023



**Для цитирования:** Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Шульман В. А., Максимов В. Н. Влияние генетических особенностей пациентов на систолическую и диастолическую функцию после острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5536. doi:10.15829/1560-4071-2023-5536. EDN GHVZWO

## Influence of genetic characteristics of patients on systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: a literature review

Golovenkin S. E.<sup>1</sup>, Nikulina S. Yu.<sup>1</sup>, Bubnova M. G.<sup>2</sup>, Shulman V. A.<sup>1</sup>, Maksimov V. N.<sup>3</sup>

The most important task in providing care to patients with myocardial infarction is maintaining myocardial contractility. The article discusses issues related to the influence of genetic characteristics of patients on the repair of infarcted myocardium, the remodeling process, and restoration of left ventricular systolic and diastolic function. One approach to improving the predictive ability of genetic testing is to combine information about many nucleotide sequence variants into a single risk score, often called a polygenic risk score. The article examines recent publications on the creation and use of polygenic risk scores. The use of genetic methods during examination, further consideration of the individual characteristics of each patient when choosing therapy and prescribing a course of rehabilitation will allow for an individual approach to each patient, which in turn should have a positive impact on the disease prognosis.

**Keywords:** myocardial infarction, genetics, left ventricular systolic function, left ventricular diastolic function, heart failure, single nucleotide polymorphism.

**Relationships and Activities.** The study was partially supported by the budget project of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics № 122031700094-5.

<sup>1</sup>V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

<sup>3</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – 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, Shulman V. A. ORCID: 0000-0002-1968-3476, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

\*Corresponding author: gse2008@mail.ru

Received: 21.07.2023 Revision Received: 22.07.2023 Accepted: 15.08.2023

**For citation:** Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Shulman V. A., Maksimov V. N. Influence of genetic characteristics of patients on systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5536. doi:10.15829/1560-4071-2023-5536. EDN GHVZWO

## Ключевые моменты

- Молекулярно-генетический анализ позволяет выявлять механизмы, лежащие в основе патологических изменений в организме в результате различных заболеваний. Восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) зависит от генетических особенностей пациента.
- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся влияния генетических особенностей пациентов на заживление инфарктированного миокарда, процесс ремоделирования, восстановления сократительной способности сердца у больных ОИМ. Проанализированы последние публикации, посвященные созданию и использованию полигенных шкал риска.
- Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии и программы реабилитации позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному с ОИМ.

## Key messages

- Molecular genetic analysis allows us to identify the mechanisms underlying pathological changes in the body as a result of various diseases. Restoration of myocardial contractility after acute myocardial infarction (AMI) depends on the genetic characteristics of the patient.
- The article discusses issues related to the influence of genetic characteristics of patients on the repair of infarcted myocardium, the remodeling process, and restoration of cardiac contractility in patients with AMI. Recent publications on the creation and use of polygenic risk scores are analyzed.
- The use of genetic methods when examining patients and further consideration of individual characteristics when prescribing therapy and rehabilitation programs will allow to implement a personalized approach to each patient with AMI.

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность СН среди взрослого населения составляет 1-2% [1], существенно увеличиваясь с возрастом пациентов. Среди лиц старше 70 лет распространенность СН превышает 10% [2]. Основными причинами развития СН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), причем примерно у половины пациентов наблюдается их сочетание [1-3]. Это заставляет совершенствовать оказание помощи лицам с данной патологией. Очень продуктивным является предотвращение возникновения СН за счет своевременного адекватного лечения и реабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В то же время, несмотря на хорошо разработанную систему лечения [4, 5] и реабилитации [6], не у всех удается предотвратить осложнения острой коронарной патологии, в т.ч. и развитие хронической СН (ХСН). Это дает основание для поиска индивидуальных, в т.ч. генетических особенностей, оказывающих влияние на развитие СН после ОИМ.

Несмотря на значительный прогресс, который наблюдается в области биомедицинских исследований и, в частности, в области молекулярных и генетических исследований в кардиологии, вклад вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в риск развития СН выяснен далеко не в полном объеме.

Ведётся много исследований, имеющих разные цели (от фундаментальных до сугубо прикладных), разные инструменты (от классической полимеразной цепной реакции до секвенирования нового поколения), разнообразны и объёмы выборок (от десятков-сотен человек — до сотен тысяч).

## Методология поиска

Поиск литературных источников для данного обзора нами проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых запросов использовались ключевые слова и их сочетания: “myocardial infarction”, “genetics”, “genetic risk score”, “systolic, diastolic function left ventricle”, “инфаркт миокарда”, “генетика”, “сердечная недостаточность”. Глубина поиска для большинства источников составила 5 лет.

## Результаты

Накопление генетической информации существенно может изменить подходы к лечению и профилактике многих ССЗ [7]. Знание особенностей диагностики, включая применение методик генетического консультирования, использование материалов генетического тестирования и проведения каскадного скрининга могут существенно скорректировать лечение, а затем и вторичную профилактику, в т.ч. пациентам с ОИМ.

В отечественной литературе с каждым годом увеличивается количество публикаций, посвященных генетическим исследованиям у пациентов с ОИМ и СН. В последние три-четыре года были опубликованы результаты исследований, подтверждающие влияние особенностей генетики пациента на течение

ИБС [8-10], доказана связь ряда генотипов с увеличением риска развития ОИМ, у больных ИБС [11, 12], выявлены тенденции влияния ряда генотипов на ремоделирование миокарда [13], получена новая информация по выявлению генетических маркеров фиброза миокарда [14], что в перспективе может стать основой для разработки таргетной терапии у этих пациентов [15, 16].

В 2018г опубликованы результаты двух российских регистровых исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II [17]. Исследователи поставили задачу проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома (ОКС), с полиморфизмом гена фактора некроза опухоли (*TNF*). В исследование было включено 2012 пациентов из 8 городов Российской Федерации. Было выяснено, что носительство аллеля А полиморфного маркера G(-308) А гена *TNF* было ассоциировано с большим риском преимущественно коронарных неблагоприятных событий — коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития ОКС. Это подчеркивает значимость активации фактора некроза опухоли в патогенезе дестабилизации коронарного атеросклероза и, возможно, может быть еще одним направлением для разработки нового медикаментозного вмешательства. Кроме того, в рамках ОРАКУЛ I и II Московские кардиологи провели очень интересное подысследование [18], целью которого было изучить возможную ассоциацию полиморфного варианта G(-308) А гена *TNF* со структурой и функцией миокарда. В него включили 875 пациентов. Впервые было доказано наличие ассоциации аллеля А полиморфного маркера G(-308) А гена *TNF* с формированием диастолической и систолической дисфункции миокарда. Эти данные подтверждают возможную роль сигнального пути фактора некроза опухоли альфа в формировании изменений миокарда и создают предпосылки для дальнейших, более крупных исследований.

Важные результаты получены в исследовании Петербургских ученых [19], касающиеся влияния генетических особенностей пациентов с ОИМ на возникновение СН в дальнейшем. В данном исследовании изучались генетические детерминанты, ассоциированные с возникновением постинфарктного ремоделирования и ХСН. Анализировались полиморфные варианты генов *HSPB7* (rs1739843), *FRMD4B* (rs6787362), rs10519210 локуса 15q22 и *MADD* (rs10838692, rs2290149) с выживаемостью пациентов после ОИМ и развитием ХСН в дальнейшем. В исследование включено 506 пациентов. Выявлена наибольшая встречаемость аллеля Т обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена *MADD* у пациентов с СН и низкой (<40%) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, генотип СС по-

лиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* был ассоциирован с более низкой 3-годовой смертностью у пациентов независимо от ФВ и клинических проявлений ХСН.

В 2022г были опубликованы результаты очень интересного исследования, проведенного совместно кемеровскими и барнаульскими кардиологами [20], которое позволило определить наличие ассоциаций вариабельных полиморфизмов генов фиброгенеза с риском развития диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) у пациентов с эпикардальным ожирением. В исследование было включено >100 пациентов. Генотипирование проводили по семи полиморфизмам (rs17576, rs1800469, rs6796620, rs626750, rs514921, rs4290029, rs2277698), локализованным в генах *MMP9*, *TGFB1*, *MMP3*, *MMP1*, *LOC101927143*, *TIMP2*. Было выявлено, что у пациентов, у которых развилась ДДЛЖ, чаще встречается носительство аллеля Т (рецессивная модель наследования) гена *TGFB1* rs1800469, что, вероятно, вносит вклад в формирование кардиофиброза и развития ДДЛЖ. К сожалению, в данное исследование включались только пациенты мужского пола, что требует его дальнейшего продолжения для выяснения того, есть ли у женщин ассоциация выявленных полиморфизмов с возникновением ДДЛЖ.

В научных исследованиях зарубежных коллег, посвященных изучению влияния генетических особенностей на возникновение СН, можно выделить следующие направления: изучение влияния генетических особенностей на систолическую и ДДЛЖ [21-24], в т.ч. после перенесенного ОИМ [25], поиск наследственных особенностей, которые могут влиять на эффективность лечения СН лекарственными препаратами [26], выявление генетических маркеров различных патологических процессов (например фиброза миокарда) [27], что в дальнейшем может стать основой для разработки таргетной терапии.

Результаты одного из самых крупных и фундаментальных генетических исследований пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы были опубликованы в 2022г [28]. В него вошли >115 тыс. пациентов основной группы с СН различной этиологии и >1,5 млн пациентов — контрольной. Авторами также был проведен многовариантный полногеномный ассоциативный анализ с данными магнитно-резонансной томографии сердца, который позволил идентифицировать 61 locus риска развития СН. При дальнейшем анализе, включая ко-локализацию и исследования ассоциаций в масштабах всего транскриптома, удалось обнаружить как известные, так и ранее не описанные потенциальные гены-кандидаты патологии миокарда и клеточные процессы, которые были подтверждены с помощью профилирования экспрессии генов в миокарде пациентов с СН и без СН. Благодаря комплексному подходу

(ко-локализация, профилирование экспрессии генов, менделевская рандомизация (МР)) обнаружены доказательства роли *BCKDHA* (branched chain keto acid dehydrogenase E1 subunit alpha) и циркулирующих аминокислот с разветвленной цепью в генезе СН. Наконец, МР всего протеома позволила идентифицировать 9 циркулирующих белков, связанных с СН или её количественными признаками при визуализации при проведении магнитно-резонансной томографии. Эти результаты подчеркивают сходства и различия между эндофенотипами СН, указывают на общие генетические вариации в патогенезе развития СН и определяют циркулирующие белки, которые могут представлять собой мишени для лечения патологии сердца [28].

Сложность изучения влияния генетических особенностей на возникновение СН отчасти обусловлена разнородностью самого фенотипа. Одним из подходов к повышению предсказательной способности генетического тестирования является объединение информации о многих ВНП в единую систему оценки риска, часто называемую полигенной шкалой риска (ПШР). Применение новых методов анализа, в т.ч. машинного обучения, может существенно ускорить процесс и улучшить точность прогноза [29]. Banerjee A, et al. [30] использовали 4 метода машинного обучения для идентификации подтипов СН. В модели включали 87 факторов из 645 в каждом наборе данных. В том числе оценивалась применимость полигенной оценки риска СН. Авторы проанализировали 3 когорты с СН (188800, 124262 и 9573 человек) и определили 5 подтипов СН: (1) раннее начало, (2) позднее начало, (3) связанное с фибрилляцией предсердий, (4) метаболическая и (5) кардиометаболическая. При анализе генетической валидности подтип, связанный с фибрилляцией предсердий, показал ассоциации с родственной ПШР. Подтип с поздним началом и кардиометаболический подтип были наиболее сходны и тесно связаны с ПШР при гипертензии, инфаркте миокарда (ИМ) и ожирении ( $p < 0,0009$ ) [30].

В ещё более крупном исследовании, опубликованном в 2023г, авторы [31] объединили данные целого ряда исследований, использующих полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), включив в анализ 207346 человек с СН и 2151210 без СН. Это позволило авторам идентифицировать 176 локусов риска СН. В том числе варианты в генах *TTN*, *MYBPC3*, *LMNA*, *FLNC*, *BAG3*, а также *LPL*, *GIPR*, *GLP1R*. Общий фон в виде ПШР значительно модифицировал риск СН среди носителей патогенных вариантов в гене *TTN*. Эти данные свидетельствуют о том, что существует значительный полигенный компонент СН, который не улавливается используемыми в настоящее время генетическими тестами [31].

Авторы еще одного крупного исследования [32] оценили риск смертности у пациентов с СН с со-

храненной ФВ. В 209 генах, идентифицированных с помощью микрочипового анализа, было отображено 69 независимых вариантов для разработки модели ПШР СН. Эта модель показала наилучшие возможности различения 1-летней смертности от всех причин с AUC 0,852 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,827-0,877), что превзошло оценку клинического риска, состоящую из 10 значимых традиционных факторов риска для 1-летней смертности от всех причин (AUC 0,696, 95% ДИ: 0,658-0,734,  $P = 4 \times 10^{-11}$ ). У лиц со средним и высшим терцилем ПШР СН было почти 5-кратное (отношение рисков (ОР) 5,3, 95% ДИ: 2,4-11,9;  $P = 5,6 \times 10^{-5}$ ) и 30-кратное (ОР 29,8, 95% ДИ: 14,0-63,5;  $P = 1,4 \times 10^{-18}$ ) повышение риска смерти по сравнению с низшим терцилем, соответственно. ПШР СН хорошо себя показала во всех подгруппах, независимо от наличия сопутствующих заболеваний, пола пациентов, СН в анамнезе [32]. В то же время Tsao NL, et al. [33] не удалось улучшить точность прогноза моделей СН с традиционными факторами риска, добавляя генетические маркеры. Это говорит о том, что результаты исследований относительно улучшения предсказательной способности ПШР СН по сравнению с моделями, включающими только традиционные факторы риска СН, различны. Для объяснения таких различий стоит учитывать, что разработка ПШР требует большой выборки пациентов, необходимого количества ВНП, одинаковой принадлежности пациентов к этнической группе при разработке шкалы и при дальнейшем её использовании. В то же время кратное увеличение точности прогноза делает создание и использование ПШР важным направлением, позволяющим существенно повысить предсказательную способность генетического тестирования.

Ещё одно потенциальное звено в патогенезе ССЗ — дисфункция митохондриальной ДНК (мтДНК), которая напрямую связана с количеством копий мтДНК. Авторы [34] выполнили регрессионный анализ Кокса с поправкой на несколько переменных у 273619 неродственных участников европейского происхождения из Британского биобанка (UKB). На первом этапе был проведен анализ МР с данными из UKB, с использованием взвешенной оценки генетического риска (GRS). Впоследствии был проведен анализ МР с использованием сводных данных из трех общедоступных консорциумов биобанков — одного для ИБС и двух для СН. Анализы МР проводились для каждой базы данных отдельно, а результаты впоследствии подвергались метаанализу с использованием моделей с фиксированными эффектами. В течение среднего периода наблюдения 11,8 лет регрессионный анализ Кокса показал связь между более низким содержанием мтДНК лейкоцитов и более высоким риском ИБС и СН. ОР для участников из самого низкого квинтиля содержания

мтДНК по сравнению с участниками из самого высокого квинтиля составили 1,08 (95% ДИ: 1,03-1,14) и 1,15 (95% ДИ: 1,05-1,24) для ИБС и СН, соответственно. Однако на пулированных данных статистически значимая ассоциация количества копий мтДНК лейкоцитов с СН не получена, хотя с ИБС она сохранилась [34]. Таким образом, получены неоднозначные данные по ассоциации СН с количеством копий мтДНК лейкоцитов периферической крови. Исследователи связывают это с разнородностью фенотипа СН внутри столь обширных когорт.

Активные формы кислорода, получаемые в результате кислородозависимого митохондриального метаболизма, являются важными факторами остановки клеточного цикла кардиомиоцитов у взрослых пациентов. Циркулярные РНК, локализованные в митохондриях (circRNA), играют важную роль в регуляции продукции митохондриальных активных форм кислорода, но их функции в регенерации сердца до сих пор неизвестны. Фактор транскрипции Nrf2 контролирует экспрессию circSamd4, связываясь с промотором гена. CircSamd4 подавляет повышенный митохондриальный окислительный стресс и последующее окислительное повреждение ДНК. Более того, сверхэкспрессия circSamd4 индуцировала пролиферацию кардиомиоцитов и предотвращала их апоптоз, что уменьшало размер фиброзной области и улучшало диастолическую функцию ЛЖ после ИМ. Эти результаты показывают, что circSamd4 может стать новой терапевтической мишенью для предотвращения ДДЛЖ после ОИМ [35].

Длина теломер лейкоцитов (ДТЛ) — ещё один важный интегральный показатель состояния организма в целом и миокарда в частности. В исследовании [36] показана ассоциация ДТЛ с ИБС: более длинная ДТЛ была связана с пониженным риском ИБС (ОР 0,95, 95% ДИ: 0,92-0,98), но не с СН. Результаты исследования получены с использованием очень большого материала (n=261000), выполненного на базе биобанка Великобритании [36]. В менее масштабном проекте [37] получили ассоциацию ДТЛ со смертностью от всех причин у пациентов с СН. Снижение на стандартное отклонение ДТЛ повышает вероятность смерти в 1,16 раза (95% ДИ: 1,08-1,24;  $p=2,66 \times 10^{-5}$ ), эффект, эквивалентный старению на 4 года. Но при этом не найдено связи между ДТЛ и госпитализациями по поводу усугубления СН, ОР 0,99 (95% ДИ: 0,92-1,07;  $p=0,855$ ) [37].

На больных из польской популяции были исследованы ассоциации с риском СН ВНП rs5051 (A-6G) в гене *AGT*, rs4646994 (I/D) в гене *ACE* и rs5186 (A1166C) в гене *AGTR1* (415 пациентов с диагнозом СН и контрольная группа 152 человека). Не обнаружено связи между I/D *ACE* и СН. Риск СН был значительно выше у гетерозигот AG гена *AGT* (AG vs AA + GG) и у носителей аллеля G гена *AGT*. Однако

риск СН был значительно ниже у носителей хотя бы одного аллеля C гена *AGTR1* (генотипы AC или CC) и у гетерозигот AC гена *AGTR1*. Авторы пришли к выводу, что полиморфизм A(-6) G *AGT* ассоциирован с СН в польской популяции, а риск СН, по-видимому, модулируется ВНП A1166C *AGTR1* [38]. В другом исследовании была выявлена ассоциация с прогнозом развития СН после ОИМ гена, рецептора-2 интерлейкина-1 (*IL1R2*) и гена нейронального белка-3 с богатыми лейциновыми повторами (*LRRN3*) [39].

Фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) активируется *in vivo* в ишемизированном миокарде человека. Известно, что ВНП влияют на экспрессию *VEGF*. Авторы оценили вклад таких ВНП в клинический исход у пациентов после ОИМ. При разделении больных на 2 группы в зависимости от развития СН после перенесенного ОИМ по данным эхокардиографии (ФВ <40%) распределение частот генотипов rs2010963 существенно различалось ( $p=0,016$ ). В частности, у пациентов с генотипом CC риск развития СН был в 7 раз выше [40].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) имеет высокий риск развития сердечной дисфункции, повышения смертности от ССЗ или госпитализаций по поводу СН. МикроРНК (миРНК) влияют на сердечную функцию при СД2. В анализ были включены 300 пациентов с СД2. Диастолическая функция пациентов с СД2 оказалась ассоциирована с rs8089787 miR-133a-1 и let-7f rs10877887. Значимого влияния miR-133a-2 rs13040413, let-7a-1 rs13293512 и miR-27a rs895819 на диастолическую функцию у пациентов с СД2 не обнаружено. Ни один из этих пяти однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) миРНК не влиял на систолическую функцию ЛЖ пациентов с СД2. Авторы полагают, что полученные данные могут быть полезными при выборе терапевтических целей для предотвращения ДДЛЖ при СД2 [41].

Ген *TREML4* экспрессируется в миелоидных клетках, связан с риском прогрессирования атеросклероза, прогрессирования клинических проявлений ИБС, возникновения ОКС и кальцификации коронарных артерий. Авторы впервые оценили ассоциацию между экспрессией *TREML4* и его полиморфизмами (rs2803495 и rs280396) у пациентов с субклиническим атеросклерозом (n=340) и СН после ОИМ (n=68). Варианты *TREML4* rs2803495 (A>G) и rs2803496 (T>C) и экспрессию миРНК лейкоцитов анализировали с помощью количественной RT-PCR. Аллель G rs2803495 связан с экспрессией *TREML4* (отношение шансов (ОШ) 8,01, ДИ: 3,78-16,99,  $p<0,001$ ). Пациенты, несущие минорный аллель C rs2803496 (генотипы TC/CC) имели более высокие уровни экспрессии *TREML4* (ОШ 4,88, ДИ: 2,35-10,12,  $p<0,001$ ). В то же время ассоциации экспрессии *TREML4* с СН выявлено не было [42].

Ещё одно направление исследований — поиск генетических особенностей пациентов, которые могут влиять на эффективность лечения СН лекарственными препаратами. В исследовании [43], опубликованном в 2023г, оценили влияние дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов на клинические исходы с учётом фармакогенетических особенностей пациентов. Было проанализировано 32360 участников британского биобанка, получавших эти препараты (в возрасте 40-79 лет при первом назначении), с учётом 23 ВНП. Исходами были: ИБС, СН, хроническая болезнь почек, отеки и переход на другой антигипертензивный препарат. Носители аллеля T rs877087 в гене *RYR3* имели повышенный риск развития СН (ОР 1,13; 95% ДИ: 1,02-1,25,  $p=0,02$ ). Авторы подсчитали, что, если бы у носителей аллеля T rs877087 был бы такой же эффект от лечения, как и у неносителей, то частота СН у пациентов, которым назначен дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, снизилась бы на 9,2% (95% ДИ: 3,1-15,4). Пациенты гомозиготы TT по rs877087 с ССЗ в анамнезе до назначения блокаторов кальциевых каналов ( $n=2296$ ) имели повышенный риск нового обострения ИБС или развития СН по сравнению с носителями генотипа CC. Носительство редких аллелей rs10898815 в гене *NUMA1* и rs776746 в гене *CYP3A5* повышают вероятность переключения на альтернативный антигипертензивный препарат. Остальные ВНП не были ассоциированы с изучаемыми исходами [43].

Для лечения пациентов с СН широко используется сакубитрил/валсартан, но эффекты лечения значительно различаются. Неприлизин (*NEP*) и карбоксиэстераза-1 (*CES1*) играют важную роль в эффективности и безопасности комбинации сакубитрил/валсартан. Результаты генотипирования 10 ОНП генов *NEP* и *CES1* у 116 пациентов с СН оценили с помощью логистической регрессии [44]. Аллель T rs701109 в гене *NEP* был независимым фактором риска отсутствия клинической эффективности сакубитрил/валсартан, ОШ 3,292 (95% ДИ: 1,287-8,422,  $p=0,013$ ). Не обнаружено связи между ОНП других выбранных генов с эффективностью препаратов у пациентов с СН, а также не наблюдалось связи между ОНП и симптоматической АГ [44]. Ещё в одной работе исследовали влияние кандесартана на заболеваемость и смертность при СН (CHARM) с учётом наследственных особенностей пациентов ( $n=2727$ ) [45]. Авторы проверили генетическую связь с комбинированной конечной точкой: сердечно-сосудистая смерть или госпитализации по поводу СН у пациентов, получавших кандесартан. Они обнаружили, что аллель A ВНП rs66886237 в 8p21.3 рядом с геном *GFRA2* был связан с комбинированной сердечно-сосудистой конечной точкой у 1029 пациентов с СН с сохранённой ФВ, ОР 1,91,

(95% ДИ: 1,55-2,35,  $p=1,7 \times 10^{-9}$ ). Связь не зависела от лечения кандесартаном, а rs66886237 не был связан с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов со сниженной ФВ. То есть авторам удалось идентифицировать ВНП, потенциально предсказывающий прогрессирование СН у пациентов с сохранённой ФВ. Полученные данные безусловно требуют дополнительной проверки [45].

Помимо, собственно, ИМ на риск развития СН безусловно влияют сопутствующие заболевания, такие как СД2, АГ, эффективность их контроля. В исследование [46] были включены генетические варианты, связанные с АГ, они были получены из британского биобанка ( $n=317754$ ) и метаанализа полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) британского биобанка и Международного консорциума артериального давления ( $n=757601$ ). Сводные данные об ассоциации СН были предоставлены Консорциумом HERMES (47309 случаев с СН и 930014 — контрольных). Для оценки причинно-следственной связи между воздействием и исходом была проведена обратная взвешенная дисперсия (IVW), взвешенная медиана использовалась в качестве анализа чувствительности, а МР — регрессия Эггера использовалась для выявления плеiotропии инструментальных переменных. Многопараметрическая МР (MVMR) применялась для контроля вмешивающихся факторов. Генетически предсказанные систолическое артериальное давление (АД) (САД) и диастолическое АД (ДАД) были связаны с СН (САД: ОШ 1,355, 95% ДИ: 1,201-1,529; ДАД: ОШ 1,348, 95% ДИ: 1,213-1,498) в UK Biobank. Аналогичным образом, в метаанализе GWAS, проведенном UK Biobank и Международным консорциумом артериального давления, наблюдались причинно-следственные связи между САД, ДАД и СН (САД: ОШ 1,237, 95% ДИ: 1,188-1,289; ДАД: ОШ 1,337, 95% ДИ: 1,245-1,437). Генетически детерминированные  $\beta$ -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов были связаны с более низким риском возникновения СН ( $\beta$ -блокаторы: ОШ 0,617, 95% ДИ: 0,453-0,839; блокаторы кальциевых каналов: ОШ 0,730, 95% ДИ: 0,625-0,851). Не было обнаружено связи между блокаторами рецепторов ангиотензина и СН (ОШ 1,593, 95% ДИ: 0,647-3,924), с поправкой на курение, алкоголь, физическую активность [46].

Цитохром P450 17A1 (*CYP17A1*) катализирует образование и метаболизм стероидных гормонов. Они участвуют в регуляции АД и в патогенезе гипертрофии ЛЖ. Следовательно, изменённая функция *CYP17A1* из-за генетических вариантов может влиять на АД и массу миокарда ЛЖ. Полногеномные ассоциативные исследования подтвердили роль этого фермента в контроле АД. Авторы [47] исследовали ассоциации между ОНП в гене *CYP17A1* или

вблизи него с АД и массой ЛЖ у пациентов с АГ и ИБС, получавших лечение в соответствии с рекомендациями. Пациенты ( $n=1007$ , средний возраст  $58,0 \pm 9,8$  года, в исследование были включены 83% мужчин) с АГ и ФВ ЛЖ  $\geq 40\%$ . В когорту вошли пациенты с ИБС ( $n=823$ ; 81,7%) и ОИМ ( $n=545$ ; 54,1%) со средней ФВ  $59,9 \pm 9,3\%$ . Средний индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) составил  $52,1 \pm 21,2$  г/м<sup>2,7</sup>, гипертрофия ЛЖ отмечена у 485 (48,2%) пациентов. Не было обнаружено значимой связи любого исследованного ОНП (rs619824, rs743572, rs1004467, rs11191548, rs17115100) со средним САД или ДАД за 24 ч. Однако носители аллеля С rs11191548 продемонстрировали увеличение ИММЛЖ на 7% (95% ДИ: 1-12%,  $p=0,017$ ) по сравнению с носителями. Полиморфизм *CYP17A1* rs11191548 продемонстрировал достоверную ассоциацию с ИММЛЖ у пациентов с АГ и сохраненной ФВ ЛЖ [47].

Продолжаются исследования натрийуретического пептида С-типа (CNP) в качестве терапевтической мишени для профилактики и лечения ССЗ. В том числе для этого используется подход, основанный на МР. В качестве переменных, имитирующих эффекты фармакологического влияния на CNP, были взяты генетические варианты, расположенные в генах, кодирующих его первичные рецепторы, рецепторы натрийуретического пептида-2 и 3 (*NPR2* и *NPR3*) [48]. Авторы провели анализ МР и ко-локализации, чтобы исследовать влияние передачи сигналов *NPR2* и функции *NPR3* на исходы ССЗ и факторы риска. Генетически обусловленное снижение функции *NPR3* оказалось связано с более низким риском развития ССЗ, с ОШ 0,74 на стандартное отклонение (95% ДИ: 0,64-0,86). Для ИБС ОШ 0,75, инсульта ОШ 0,69 и СН ОШ 0,77. Рассмотрение факторов риска ССЗ выявило САД как потенциальный медиатор снижения риска ССЗ, связанного с *NPR3*. Оценка МР для *NPR3* была больше по величине, чем можно было бы объяснить только генетически предсказанным эффектом САД. Авторы считают, что проведенный анализ подтверждает кардиопротективный эффект фармакологического ингибирования функции рецептора *NPR3*, который лишь частично опосредован влиянием на АД [48].

Галектин-3 — это ещё один маркер, активно исследуемый на связь с СН. Согласно последним данным rs4040064, rs11628437 и rs7159490 покрывают 82% его генетической дисперсии. Обнаружено, что гаплотип TGC может оказывать защитное действие против ИМ (скорректированное ОШ 0,19 [0,05; 0,72],  $p=0,015$ ), а носители гаплотипа GAC имеют значительно более высокие концентрации галектина-3 по сравнению с референтным гаплотипом GGC. А более высокий уровень галектина-3 в плазме был связан с более высоким классом NYHA и систолической дисфункцией [49].

Фиброзное ремоделирование является важным аспектом развития СН. В небольшом исследовании, выполненном на 100 китайских пациентах, перенёвших ИМ, показали взаимодействие между miR-205-3p и TGF- $\beta$ 1 с определением уровня Col1a1 и Col3a1 с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR). TGF- $\beta$ 1 является жизненно важным регулятором развития фиброза тканей. Сверхэкспрессия miR-205-3p значительно снижает уровень TGF- $\beta$ 1, что снижает экспрессию Col1a1 и Col3a1, и как следствие снижает развитие фиброза сердечной мышцы после ИМ, улучшая ДДЛЖ [50]. Еще в одной работе доказано влияние каллестатина на развитие фиброза с последующим развитием СН после ОИМ [51]. В большом исследовании ( $n=440328$ ) с использованием МР было показано, что генетически детерминированная более высокая концентрация миелопероксидазы в плазме ассоциирована с повышенным риском развития СН (ОШ на одно стандартное отклонение 1,05; 95% ДИ: 1,02-1,07;  $P=0,001$ ) [52].

Крипл-подобный фактор 5 (KLF5) регулирует окисление сердечных жирных кислот. СН связана с измененным окислением жирных кислот, поэтому была исследована роль KLF5 в метаболизме липидов и патофизиологии СН ишемической этиологии на модели ИМ мышей и ткани сердца пациентов с ишемической СН. Уровни мРНК и белка KLF5 были выше в образцах пациентов с ишемической СН и в моделях на грызунах через 24 ч, 2 нед. и 4 нед. после постоянной перевязки левой коронарной артерии. KLF5 синтезируется при развитии ишемической СН у человека и мышей и стимулирует биосинтез церамидов. Генетическое или фармакологическое ингибирование KLF5 у мышей с моделированным ИМ предотвращает накопление церамидов, уменьшает эксцентрическое ремоделирование и увеличивает ФВ. Таким образом, KLF5 может стать новой терапевтической мишенью для лечения СН ишемической этиологии [53].

### Заключение

Предотвращение возникновения систолической и диастолической дисфункции 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 сохранение систолической и диастолической функции больных, перенесших ИМ. Кроме того, выявленные наследственные особенности могут влиять на эффективность лечения СН некоторыми группами лекарственных препаратов, что должно учитываться при назначении медикаментозной терапии. Выявление генетических маркеров патологических процессов, таких, напри-

мер, как фиброз миокарда, в перспективе может стать основой для разработки таргетной терапии у этих больных. Таким образом, применение генетических методов при обследовании пациентов, использование ПШР и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждо-

му больному, что позволит повысить эффективность проводимых терапевтических и реабилитационных мероприятий у этой категории больных.

**Отношения и деятельность.** Исследование частично поддержано бюджетным проектом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН № 122031700094-5.

## Литература/References

- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Prospective observational multicenter registry study of patients with heart failure in the Russian Federation (PRIORITET-CHF): rationale, objectives and design of the study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5456. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5456. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456. EDN LKSHVP.
- McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. EDN SJMIKK.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 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*. CardioSomatika. 2014;S1:5-41. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. CardioSomatika. 2014;S1:5-41. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
- Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):463-6. (In Russ.) Затеищиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):463-6. doi:10.26442/00403660.2022.04.201467.
- Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM.
- Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, et al. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):4968. (In Russ.) Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968. EDN DJEULB.
- Yakhontov DA, Ostanina YuO, Kononchuk VV, et al. MicroRNA level in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5224. (In Russ.) Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Конончук В.В. и др. Уровень микроРНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5224. doi:10.15829/1560-4071-2022-5224. EDN EDDUTU.
- Lozhkina NG, Tolmacheva AA, Khasanova MX, et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;25(10):86-90. (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;25(10):86-90. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90.
- 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., Цепоккина 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 кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4707. doi:10.15829/1560-4071-2021-4707.
- 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.
- 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.
- Fan Z, Guan J. Antifibrotic therapies to control cardiac fibrosis. *Biomater Res*. 2016;20:13. doi:10.1186/s40824-016-0060-8.
- Brazhnik VA, Minushkina LO, Averkova AO, et al. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):22-7. (In Russ.) Бражник В.А., Минушкина Л.О., Аверкова А.О. и др. Полиморфизм гена TNF у больных с острым коронарным синдромом: данные регистров ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):22-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
- Minushkina LO, Brazhnik VA, Selezneva ND, et al. Left ventricular hypertrophy of arterial hypertension in patients with CHD is associated with polymorphism of the tumor necrosis factor gene. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2019;1:69-74. (In Russ.) Минушкина Л.О., Бражник В.А., Селезнева Н.Д. и др. Ассоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ИБС. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;1:69-74. doi:10.26269/d6gp-4110.
- Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM. Genetic determinants associated with the development and prognosis of post-infarction remodeling and chronic heart failure. *Translational Medicine*. 2018;5(1):15-24. (In Russ.) Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. *Трансляционная медицина*. 2018;5(1):15-24. doi:10.15829/1560-51812-2018-58.
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, et al. Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors for the development of diastolic dysfunction in patients with epicardial adiposity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5208. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В. и др. Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5208. doi:10.15829/1560-4071-2022-5208. EDN EYNYCA.
- Feng AF, Liu ZH, Zhou SL, et al. Effects of AMPD1 gene C34T polymorphism on cardiac index, blood pressure and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jul 3;17(1):174. doi:10.1186/s12872-017-0608-0. PMID: 28673246; PMCID: PMC5496365.
- Hung CL, Chang SC, Chang SH, et al.; MAGNET Study Investigator. Genetic Polymorphisms of Alcohol Metabolizing Enzymes and Alcohol Consumption are Associated With Asymptomatic Cardiac Remodeling and Subclinical Systolic Dysfunction in Large Community-Dwelling Asians. *Alcohol Alcohol*. 2017;52(6):638-46. doi:10.1093/alcal/agx049.

23. Strutyński RB, Voronkov LG, Nagibin VS, et al. Changes of the echocardiographic parameters in chronic heart failure patients with Ile337Val, Glu231lys, and Ser1369Ala polymorphisms of genes encoding the ATP-sensitive potassium channels subunits in the Ukrainian population. *Ann Hum Genet.* 2018;82(5):272-9. doi:10.1111/ahg.12250.
24. 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. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31703168.
25. Naman T, Abuduhaliq R, Abudouwayiti A, et al. Development and validation of a novel nomogram to predict the impact of the polymorphism of the ICAM-1 gene on the prognosis of ischemic cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2023;104(3):313-23. doi:10.1111/cge.14385.
26. Ramalingam S, Radhakrishnan S, Kaliappan T, et al. The genetics of cardiac failure: Role of a G protein-coupled receptor polymorphism in therapeutic response in an Indian population. *J Clin Transl Res.* 2021;7(4):501-10.
27. Ye L, Su L, Wang C, et al. Truncations of the titin Z-disc predispose to a heart failure with preserved ejection phenotype in the context of pressure overload. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201498. doi:10.1371/journal.pone.0201498.
28. Levin MG, Tsao NL, Singhal P, et al.; Regeneron Genetics Center. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. *Nat Commun.* 2022;13(1):6914. doi:10.1038/s41467-022-34216-6.
29. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
30. Banerjee A, Dashtban A, Chen S, et al. Identifying subtypes of heart failure from three electronic health record sources with machine learning: an external, prognostic, and genetic validation study. *Lancet Digit Health.* 2023;5(6):e370-e379. doi:10.1016/S2589-7500(23)00065-1.
31. Lee DSM, DePaolo JS, Aragam KG, et al. Common- and rare-variant genetic architecture of heart failure across the allele frequency spectrum. *medRxiv [Preprint].* 2023:2023.07.16.23292724. doi:10.1101/2023.07.16.23292724.
32. Han Y, Lu J, Chen B, et al. A novel polygenic risk score improves prognostic prediction of heart failure with preserved ejection fraction in the Chinese Han population. *Eur J Prev Cardiol.* 2023:zwad209. doi:10.1093/eurjpc/zwad209. Epub ahead of print.
33. Tsao NL, Judy R, Levin MG, et al. Evaluation of the Performance of the RECODE Equation with the Addition of Polygenic Risk Scores for Adverse Cardiovascular Outcomes in Individuals with Type II Diabetes. *medRxiv [Preprint].* 2023:2023.05.03.23289457. doi:10.1101/2023.05.03.23289457.
34. Luo J, Noordam R, Jukema JW, et al. Low leukocyte mitochondrial DNA abundance drives atherosclerotic cardiovascular diseases: a cohort and Mendelian randomization study. *Cardiovasc Res.* 2023;119(4):998-1007. doi:10.1093/cvr/cvac182.
35. Zheng H, Huang S, Wei G, et al. CircRNA Samd4 induces cardiac repair after myocardial infarction by blocking mitochondria-derived ROS output. *Mol Ther.* 2022;30(11):3477-98. doi:10.1016/j.ymthe.2022.06.016.
36. Kuo CL, Pilling LC, Kuchel GA, et al. Telomere length and aging-related outcomes in humans: A Mendelian randomization study in 261,000 older participants. *Aging Cell.* 2019;18(6):e13017.
37. Romaine SPR, Denniff M, Codd V, et al. Telomere length is independently associated with all-cause mortality in chronic heart failure. *Heart.* 2022;108(2):124-9. doi:10.1136/heartjnl-2020-318654.
38. Gorący I, Gorący A, Kaczmarczyk M, et al. The Genetic Variants in the Renin-Angiotensin System and the Risk of Heart Failure in Polish Patients. *Genes (Basel).* 2022;13(7):1257. doi:10.3390/genes13071257.
39. Yu C, Zhou W. Peripheral neutrophils and naive CD4 T cells predict the development of heart failure following acute myocardial infarction: A bioinformatic study. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021;40(11):839-47. doi:10.1016/j.repcce.2021.11.002.
40. Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology.* 2009;114(1):11-8. doi:10.1159/000210189.
41. Sun D, Zhu Z, Zhang Y, et al. Relation of genetic polymorphisms in microRNAs with diastolic and systolic function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(12):2877-82. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.002.
42. Duarte VHR, Cruz MS, Bertolami A, et al. TREML4 polymorphisms increase the mRNA in blood leukocytes in the progression of atherosclerosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):18612. doi:10.1038/s41598-022-22040-3.
43. Türkmen D, Masoli JAH, Delgado J, et al. Calcium-channel blockers: Clinical outcome associations with reported pharmacogenetics variants in 32000 patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(2):853-64. doi:10.1111/bcp.15541.
44. Luo HY, Gao LC, Long HZ, et al. Association between the NEP rs701109 polymorphism and the clinical efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Chinese patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(5):663-70. doi:10.1007/s00228-023-03484-6.
45. Dubé MP, Chazara O, Lemaçon A, et al. Pharmacogenomic study of heart failure and candesartan response from the CHARM programme. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):2997-3008. doi:10.1002/ehf2.14026.
46. Lian J, Shi X, Jia X, et al. Genetically predicted blood pressure, antihypertensive drugs and risk of heart failure: a Mendelian randomization study. *J Hypertens.* 2023;41(1):44-50. doi:10.1097/HJH.0000000000003297.
47. Huber M, Lezius S, Reibis R, et al. A Single Nucleotide Polymorphism near the CYP17A1 Gene Is Associated with Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients under Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17456-68. doi:10.3390/ijms160817456.
48. Cronjé HT, Karhunen V, Hovingh GK, et al. Genetic evidence implicating natriuretic peptide receptor-3 in cardiovascular disease risk: a Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):158. doi:10.1186/s12916-023-02867-x.
49. Djordjevic A, Zivkovic M, Boskovic M, et al. Variants Tagging LGALS-3 Haplotype Block in Association with First Myocardial Infarction and Plasma Galectin-3 Six Months after the Acute Event. *Genes (Basel).* 2022;14(1):109. doi:10.3390/genes14010109.
50. Qiao P, Xu J, Liu X, Li X. Tanshinone IIA Improves Ventricular Remodeling following Cardiac Infarction by Regulating miR-205-3p. *Dis Markers.* 2021;2021:8740831. doi:10.1155/2021/8740831.
51. Ji JJ, Qian LL, Zhu Y, et al. Kallistatin/Serpina3c inhibits cardiac fibrosis after myocardial infarction by regulating glycolysis via Nr4a1 activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(9):166441. doi:10.1016/j.bbadis.2022.166441.
52. Wang Y, Jia Y, Xu Q, et al. Association between myeloperoxidase and the risks of ischemic stroke, heart failure, and atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(1):210-8. doi:10.1016/j.numecd.2022.09.027.
53. Hoffman M, Palioura D, Kyriazis ID, et al. Cardiomyocyte Krüppel-Like Factor 5 Promotes De Novo Ceramide Biosynthesis and Contributes to Eccentric Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(11):1139-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047420.