



Влияние генетических особенностей на процесс психологической реадaptации после перенесенного инфаркта миокарда: обзор

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

Патологические личностные реакции (тревожные, депрессивные, ипохондрические) существенно ухудшают процесс лечения и реабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда. В работе поставлена цель — изучить влияние генетических особенностей пациентов на процесс психологической реадaptации у больных с острой коронарной патологией. В обзоре перечислены выявленные гены-кандидаты, влияющие на возникновение депрессии у этих пациентов и представляющие собой потенциальные мишени для терапевтического вмешательства. Обсуждены варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с плохим ответом на антидепрессанты у этой категории больных. Применение генетических методов при обследовании, дальнейший учет индивидуальных особенностей каждого пациента при выборе лекарственной терапии, 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, тревога, депрессия, однонуклеотидный полиморфизм, аллель.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. 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 Института 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 профилактики 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

БДР — большое депрессивное расстройство, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, РНК — рибонуклеиновая кислота, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СИОЗ — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ФР — фактор риска, RR — относительный риск, *TNF* — ген фактора некроза опухоли.

Рукопись получена 31.05.2024

Рецензия получена 23.07.2024

Принята к публикации 29.07.2024



Для цитирования: Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Максимов В. Н. Влияние генетических особенностей на процесс психологической реадaptации после перенесенного инфаркта миокарда: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5979. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5979. EDN GWGKQS

The influence of genetic characteristics on psychological readaptation after myocardial infarction: a review

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

Pathological personality traits (anxiety, depressive, hypochondriacal) significantly worsen the treatment and rehabilitation of patients with acute myocardial infarction. The aim of the work was to study the influence of genetic characteristics of patients on psychological readaptation in patients with acute coronary pathology. The review lists the identified candidate genes that affect the depression occurrence in these patients and represent potential targets for therapeutic intervention. Nucleotide sequence variants associated with a poor response to antidepressants in this category of patients are discussed. The use of genetic methods in examination, further consideration of the individual characteristics of each patient when choosing therapy, prescribing a rehabilitation course will allow for an individual approach to each patient, which in turn should improve the prognosis of the disease.

Keywords: myocardial infarction, genetics, anxiety, depression, single nucleotide polymorphism, allele.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Research Institute for Therapy 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, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: gse2008@mail.ru

Received: 31.05.2024 **Revision Received:** 23.07.2024 **Accepted:** 29.07.2024

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N. The influence of genetic characteristics on psychological readaptation after myocardial infarction: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5979. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5979. EDN GWGKQS

Ключевые моменты

- Молекулярно-генетический анализ позволяет выявлять механизмы, лежащие в основе патологических изменений в организме в результате различных заболеваний.
- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся влияния генов-кандидатов на возникновение депрессии у больных с острым инфарктом миокарда, рассматриваются потенциальные мишени для терапевтического вмешательства, перечисляются варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с плохим ответом на антидепрессанты у этой категории больных.
- 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 острым инфарктом миокарда.

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее грозное проявление ишемической болезни сердца (ИБС), нередко протекающее с развитием тяжелых осложнений и исходов. Это обуславливает постоянное совершенствование системы оказания помощи пациентам с острой коронарной патологией. Главными компонентами этой работы являются: комплекс мер первичной профилактики заболевания, лекарственная терапия, высокотехнологичные методы лечения. В настоящее время достаточно четко разработана система лечения [1, 2] и реабилитации [3] этих больных. Особое место в этом процессе занимает улучшение персонального подхода к каждому пациенту, обязательная оценка личностной реакции больного на перенесенный ИМ и своевременная коррекция в случае патологической реакции на это тяжелое заболевание. К сожалению, по данным литературы [4-6] патологические личностные реакции возникают у 21,4-31,8% больных, перенесших острый ИМ (ОИМ). Чаще всего у пациентов развиваются следующие психические (психологические) нарушения: 1) фобические, 2) тревожные, 3) депрессивные, 4) ипохондрические. Они существенно ухудшают процесс лечения и реабилитации основного заболевания. В связи с этим диагностика должна начинаться как можно раньше, с целью выявления данной патологии и своевременной коррекции выявленных нарушений. Выявление влияния генетических особенностей пациентов на процесс психологической реадaptации у больных, перенесших ИМ — одно

Key messages

- Molecular genetic analysis has enabled the identification of mechanisms underlying pathological changes resulting from various diseases.
- The article discusses issues related to the influence of candidate genes on the occurrence of depression in patients with acute myocardial infarction, as well as considers potential targets for therapeutic intervention and lists variants of the nucleotide sequence associated with a poor response to antidepressants in this category of patients.
- The assessment of the patient's individual characteristics derived from genetic analysis helps to implement the personalized approach to therapy and rehabilitation in acute myocardial infarction.

из важнейших направлений персонального подхода к лечению этой тяжелой патологии.

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 в процесс психологической реадaptации после ОИМ выяснен далеко не в полном объеме. Ведётся много исследований, имеющих разные цели (от очень 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).

Цель исследования — изучить влияние генетических особенностей пациентов на процесс психологической реадaptации у больных, перенесших ОИМ.

Методология исследования

Поиск литературных источников для данного обзора нами проводился в поисковых системах PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых запросов использованы ключевые слова и их сочетания: "myocardial infarction", "genetics", "genetic risk score", "anxiety", "depression", "инфаркт миокарда", "генетика", "тревога", "депрессия". Глубина поиска для большинства источников не превышала десяти лет. В представленном обзоре литературы рассмотрены только статьи с полным текстом в открытом доступе. Всего было рассмотрено 44 статьи.

Результаты

Накопление генетической информации существенно может изменить подходы к лечению и про-

филаксии многих кардиологических заболеваний [7]. Знание особенностей диагностики, включая применение методик генетического консультирования, использование материалов генетического тестирования и проведение каскадного скрининга могут существенно скорректировать лечение, а затем и вторичную профилактику, в т.ч. пациентам с ОИМ.

В отечественной литературе с каждым годом количество публикаций, посвященных генетическим исследованиям у пациентов с ОИМ, неизменно увеличивается. В последние 5 лет были опубликованы результаты исследований, подтверждающие влияние особенностей генетики пациента на течение ИБС [8-10], в т.ч. влияние некоторых полиморфизмов, общих для развития коронарной болезни и депрессии [11, 12], доказана связь ряда генотипов с увеличением риска развития ОИМ, у больных хронической ИБС [13, 14].

В 2018г опубликованы результаты двух российских регистровых исследований ОРАКУЛ I и ОРАКУЛ II [15]. Исследователи поставили задачу проанализировать возможную ассоциацию риска развития неблагоприятных исходов заболевания у больных, перенесших эпизод острого коронарного синдрома, с полиморфизмом гена фактора некроза опухоли (*TNF*). В исследование были включено 2012 пациентов из 8 городов Российской Федерации. Было выяснено, что носительство аллеля А полиморфного маркера G(-308) А гена *TNF* ассоциировано с большим риском преимущественно коронарных неблагоприятных событий — коронарных смертей и нефатальных случаев повторного развития острого коронарного синдрома. Это подчеркивает значимость активации фактора некроза опухоли в патогенезе дестабилизации коронарного атеросклероза и может быть еще одним направлением для разработки нового медикаментозного вмешательства.

Таким образом, в настоящее время накоплена информация о влиянии генетики пациента на течение хронической ИБС [16-18], в т.ч. влиянии тревоги и депрессии на течение этой патологии [19, 20]. В то же время информации о генетических особенностях пациента, обуславливающих психологическую реадaptацию пациента после возникновения ОИМ, пока недостаточно.

Существуют противоречивые данные о влиянии лечения психических расстройств на исходы у пациентов с заболеваниями сердца. В исследовании с использованием популяционного ретроспективного когортного дизайна изучили связь между назначением психотерапии и/или антидепрессантов и обострением заболевания, и смертностью у пациентов с ИБС или сердечной недостаточностью (СН) и сопутствующей тревогой или депрессией. Сравнили пациентов, получавших и не получавших психиатрическое лечение по частоте повторных госпитализаций, амбулаторных посещений и смертности.

Около 4 лет наблюдали 1563 пациента, средний возраст 50,1 года. У людей, получивших обе формы лечения (психотерапия и антидепрессанты) по поводу тревоги или депрессии, на 75% меньше вероятность повторной госпитализации и на 66% меньше шансов умереть по любой причине. У пациентов, получивших только 1 курс лечения, шансы на повторную госпитализацию в 2 раза ниже, шансы умереть от любой причины на 40% ниже. То есть психиатрическое лечение тревоги, депрессии оказывает существенное влияние на исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), заключающееся в уменьшении количества госпитализаций, амбулаторных посещений и улучшение выживаемости [21]. А эффективность лечения психических расстройств зависит как от генетических особенностей пациента на фоне которых они развиваются, так и от реакции на применяемые препараты, которая, в свою очередь, связана с фармакогенетическими параметрами. В исследовании GUIDED, опубликованном в начале 2019г, которое включало 1167 больных с депрессией, показали, что у пациентов в группе вмешательства (подбор препаратов по результатам фармакогенетического тестирования) оценка ремиссии на 8-й нед. была на 50% выше, уровень ответа на лечение на 30% выше, а улучшение симптомов на 11% больше по сравнению с участниками в группе, получавшей обычное лечение [22]. В более раннем исследовании 2018г провели фармако-экономическую оценку эффективности применения фармакогенетического тестирования с целью индивидуального подбора препаратов для лечения депрессии, тревоги и показали, что значимо снижаются расходы на оплату дней нетрудоспособности и инвалидности [23]. Эти данные в совокупности с результатами исследования 2019г побудили крупнейшую частную медицинскую страховую компанию в США UnitedHealthcare оплачивать фармакогенетическое тестирование пациентам с депрессией и тревожностью для индивидуального подбора препаратов.

Генетическая предрасположенность к депрессии повышает риск развития ИБС, ИМ и некоторых других сердечно-сосудистых исходов. Это было показано в большом исследовании с применением менделевской рандомизации [24]. Кроме того, генетические особенности, на фоне которых развиваются психические расстройства после перенесенного ИМ, имеют важное значение для дальнейшего прогноза. Предполагалось, что аллель S в гене переносчика серотонина (*SLC6A4*) снижает транскрипцию этого гена и, таким образом, снижает обратный захват серотонина, а это, в свою очередь, предрасполагает к развитию симптомов депрессии и других психических расстройств. Однако влияние аллеля S на депрессивные симптомы и сердечно-сосудистые осложнения (ССО) после ОИМ было неясно, поэтому

в Японии провели проспективное исследование 2509 пациентов с ОИМ. Депрессивные симптомы чаще встречались у пациентов с аллелем S, чем у пациентов без этого аллеля (48,3% vs 35,0%, $p=0,02$). Многофакторный анализ показал, что носительство аллеля S повышает относительный риск развития симптомов депрессии в 2,2 раза независимо от других факторов (95% доверительный интервал (ДИ): 1,21-3,98, $p=0,01$). Сердечные события (сердечная смерть, реваскуляризация, СН, повторный инфаркт, аритмия и нестабильная стенокардия) чаще встречались у пациентов-носителей аллеля S, по сравнению с пациентами без этого аллеля (31,3% vs 22,3%, $p=0,046$). С помощью многофакторного регрессионного анализа авторы показали ассоциацию между аллелем S и повышенным риском сердечных событий (относительный риск (RR) 1,69, 95% ДИ: 1,03-2,78, $p=0,04$). Однако после поправки на депрессивные симптомы RR стал незначимым (RR 1,30, 95% ДИ: 0,84-2,01, $p=0,24$). Из чего авторы сделали вывод, что аллель S в промоторе гена *SLC6A4* ассоциирован с повышенным риском последующих сердечных событий, что опосредовано, по крайней мере, частично, депрессивными симптомами у пациентов после ОИМ [25]. Позднее сходные результаты получили в США на группе в 870 пациентов [26, 27] и в Южной Корее ($n=969$) [28]. Этот же вариант нуклеотидной последовательности (5-HTTLPR) оказался ассоциированным с плохим ответом на антидепрессанты после ИМ [29]. В 2021г в эксперименте на мышах показали, что снижение количества белка транспортера серотонина (*SLC6A4*) приводит к возрастной сердечной дисфункции и нарушению раннего заживления после ИМ, вероятно, из-за значительного увеличения экспрессии генов цитокинов, связанных с воспалением (TGF- β , TNF- α , IL-6) и MMP-2 [30]. В Южной Корее ещё проверили ассоциацию с депрессией после ИМ нескольких вариантов нуклеотидной последовательности. Для аллеля T rs16944 в гене *IL1B* обнаружили ассоциацию с депрессией в острой фазе ИМ [27]. Для rs6311 и rs6313 в гене *HTR2A* — результат отрицательный [28]. Тогда как в российском исследовании показали, что у больных с ИБС ($n=169$) риск среднетяжелой и тяжелой депрессии у носителей аллеля G был в 2,4 раза выше, чем у носителей генотипа AA rs6311 в гене *HTR2A* [31].

В более позднем проспективном исследовании, проведенном в Германии, изучили ассоциацию развития депрессии на фоне острой коронарной патологии с полиморфизмом гена *FKBP5*, который является центральным элементом системы стресса ($n=268$). У госпитализированных пациентов с обострением ИБС оценивали депрессивные симптомы с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS-D) четырёхкратно (при поступлении в стационар, через 1, 6 и 12 мес.). Генотипировали

вариант нуклеотидной последовательности rs1360780 в гене *FKBP5*. С помощью линейной регрессии, после стандартизации по другим факторам риска (ФР) показали, что большее количество копий аллеля С было ассоциировано с более выраженными депрессивными симптомами у пациентов с ИБС как на исходном уровне ($p=0,015$), так и через 12 мес. наблюдения ($p=0,025$). Дальнейший анализ показал, что этот эффект обусловлен взаимодействием генотипа rs1360780 с предшествующим течением ИБС у пациентов. В частности, только у пациентов с предшествующим ИМ или коронарной реваскуляризацией более депрессивные симптомы были связаны с большим количеством копий аллеля С (исходный уровень: $p=0,046$; 1 мес.: $p=0,026$; 6 мес.: $p=0,028$). Более того, большее количество копий аллеля С было значимо ассоциировано с большим риском дислипидемии ($p=0,016$) [32]. Наличие депрессии повышает риск развития ИМ, а её отсутствие, наоборот, снижает такой риск, как было показано в проспективном исследовании, выполненном в США в Висконсине (6198 участников, период наблюдения с 1957 по 2011г, 235 экологических, медицинских, социальных и поведенческих факторов, 77 вариантов нуклеотидной последовательности) [33]. Согласно результатам анализа, опубликованного в текущем году, имеются потенциально причинные связи генетической предрасположенности к нестабильности настроения с повышенным риском широкого спектра ССЗ, в т.ч. и ИМ. Авторы использовали менделевскую рандомизацию для анализа ассоциации между генетической предрасположенностью к нестабильности настроения с повышенным риском широкого спектра ССЗ на материале Биобанка Великобритании. В анализ включили 62 варианта нуклеотидной последовательности, ассоциированных с нестабильностью настроения на уровне общегеномного порога значимости и 7 ССЗ. Оценки были объединены с использованием метода взвешивания случайных эффектов с обратной дисперсией. Результаты были дополнительно подтверждены анализом чувствительности, в ходе которого сравнивались различные методы менделевской рандомизации. После поправки на множественные тесты было показано, что генетическая предрасположенность к нестабильности настроения связана с повышенным риском развития шести ССЗ, включая тромбоз глубоких вен (отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,42), легочные заболевания, эмболия (ОШ 1,42; 95% ДИ: 1,09-1,85), СН (ОШ 1,20; 95% ДИ: 1,09-1,32), артериальная гипертензия (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,11-1,34), ИМ (ОШ 1,25; 95% ДИ: 1,11-1,40) и ИБС (ОШ 1,25; 95% ДИ: 1,13-1,39). Кроме того, генетическая предрасположенность к нестабильности настроения была связана с холестерином липопротеидов высокой плотности, триглицеридами, индексом массы тела, курением и де-

прессией. В многовариантных моделях связь между генетической предрасположенностью к нестабильности настроения и ССЗ оставалась независимой от этих сердечно-сосудистых ФР [34]. Дополнительные гены-кандидаты (*GNB3*, *CNR1*, *MTHFR* и *NCAM1*), влияющие на взаимодействие между ИМ и депрессией, представляющие собой потенциальные мишени для терапевтического вмешательства, были обнаружены при сложном биоинформационном анализе с использованием данных об экспрессии генов, результаты которого были опубликованы в 2019г [35]. Каковы механизмы реализации генетических особенностей, остаётся неясным, хотя отдельные составляющие уже изучены [36]. Так, показано, в частности, что генетическая изменчивость, связанная с эндотелиальной дисфункцией, может являться предиктором депрессивных симптомов [37]. Другой важный компонент — липидный обмен. Он, согласно новым данным, опосредует 26,5% эффекта большого депрессивного расстройства (БДР), приводящего к ИМ. Авторы выявили 13 новых локусов риска БДР и 36 ИМ. В локусах риска для обоих заболеваний было идентифицировано множество плейотропных локусов и общих причинных вариантов, таких как 11q23.3 (rs117937125) и 12q13.3 (rs188571756). Дополнительный анализ выявил общие биологические пути, в первую очередь связанные с синаптической функцией, развитием артерий и липидным метаболизмом и новые кандидатные гены (*ANGPTL4* и *TMEM106B*) [38]. Ещё один важный компонент коморбидности ИМ и депрессии — иммунное воспаление [39].

Депрессия, тревожность в подавляющем большинстве случаев, не возникают как следствие перенесённого ИМ, а являются одним из ФР развития ИМ и фоном, на котором он развивается [40], и часто усугубляются после ИМ, провоцируя неблагоприятное течение периода реабилитации, повышая риск развития ССО. А сами эти психические расстройства (депрессия, тревожность и др.) чаще развиваются у лиц с наследственной предрасположенностью [25, 32]. Ассоциативные исследования не могут ответить на вопрос о причинах, но они показывают направление дальнейших исследований, в т.ч. экспериментальных. И в одном из них, на самках мышей, было показано, что стресс изменяет экспрессию сердечных генов и усугубляет ишемическое повреждение миокарда [41]. Это, как минимум, частично объясняет, почему повышается риск ССО после ИМ у лиц с расстройствами психики, что делает диагностику и лечение таких расстройств необходимым элементом профилактики ССО в процессе психологической реадaptации, после перенесенного ИМ. Кроме того, в основе повышенного риска развития ССО после перенесенного инфаркта на фоне депрессии могут лежать общие гены. В 2021г опу-

бликованы результаты такого анализа. Авторы проанализировали общие генетические вариации между БДР и семью сердечно-сосудистыми исходами (ИБС, СН, фибрилляцией предсердий, инсультом, систолическим, диастолическим и пульсовым артериальным давлением. Им удалось выявить ряд геномных локусов, общих для признаков БДР и инсульта. Предполагаемые причинные гены для БДР и инсульта были определены путем точного картирования транскриптомных ассоциаций. Анализ полигенного перекрытия указал на значительное перекрытие генетических вариаций между БДР и ССЗ. Анализ менделевской рандомизации показал, что генетическая предрасположенность к БДР имеет причинный эффект на ИБС и инсульт. Сравнение генов, общих для БДР и ССЗ, указывает на то, что 20q12 является плейотропным регионом, обуславливающим риск развития как БДР, так и ССЗ. Многие генетические вариации, связанные с БДР и исходами ССЗ, являются общими, что указывает на то, что генетическая ответственность за БДР может также обуславливать риск развития инсульта и ИБС [42].

Хотя часто наличие депрессии и является ФР развития ИМ, возможно её развитие и после ИМ, что зависит от обширности ИМ и его последствий. В эксперименте на мышах обнаружили развитие депрессивно-подобного поведения после ИМ с развитием хронической СН. Анализ экспрессии генов в префронтальной коре, гиппокампе и ткани левого желудочка выявил изменения в генах, связанных с воспалением и кофакторами передачи нейронного сигнала, как в префронтальной коре, так и в миокарде [43].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются антидепрессантами первой линии для лечения БДР. Однако ответ на их назначение часто бывает плохим и трудно предсказуемым. Гетерогенность ответа на СИОЗС отчасти обусловлена сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как ИБС и ожирение. Amare AT, et al. [44] показали, что величина полигенного генетического риска развития ИБС и ожирения обратно связана с ответом на лечение СИОЗС. Авторы выявили 14 генетических локусов, которые ассоциированы как с ожирением, так и с ответом на лечение СИОЗС; 5 генетических локусов, ассоциированных с ИБС и ответом на лечение СИОЗС. То есть некоторые варианты нуклеотидной последовательности, ассоциированные с этими фенотипами, влияют на ответ на лечение СИОЗС при БДР. Соответственно, если стремиться к персонализированному лечению депрессии, следует рассматривать возможность проведения не только "стандартного" фармакогенетического тестирования, но и учитывать наличие сопутствующих заболеваний и осложнений ИМ и их генетической подоплёки [44].

Заключение

Проблема депрессии при обострении ИБС сложна и многогранна. К сожалению, патологические личностные реакции возникают у каждого четвертого пациента, перенесшего ОИМ. Изучение генетических особенностей пациентов — один из путей к пониманию возможностей улучшения психологической реадaptации больных с этой тяжелой патологией. В связи с этим в мире ведутся многочисленные разноплановые генетические исследования, каждое

из которых позволяет получить новые знания и приблизить нас к решению этой проблемы. Особенно это касается фармакогенетических компонентов исследований, результаты которых позволят в дальнейшем осуществлять персонализированный подход к лечению больных с этой тяжелой патологией.

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. 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. EDN UOWIRX.
- Cardiac rehabilitation and secondary prevention. Edited by D.M. Aronov. — Moscow: GEOTAR-Media, 2021. - 464с. (In Russ.) Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Под ред. Д. М. Аронова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. doi:10.33029/9704-6218-8-CAR-2021-1-464.
- Nonka TG, Lebedeva EV, Repin AN. Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders. Terapevticheskii arkhiv. 2024;96(1):17-21. (In Russ.) Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств. Терапевтический архив. 2024;96(1):17-21. doi:10.26442/00403660.2024.01.202560.
- Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):460-495. doi:10.1177/2047487320913379.
- 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. Terapevticheskii Arkhiv. 2022;94(4):463-6. (In Russ.) Затеишчиков 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. Nalesnik E.O., 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. 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.
- Lebedeva EV, Sergienko TN, Nonka TG, et al. Psychotherapeutic aspects of work in the practice of a cardiologist in preparing patients with coronary artery disease for coronary bypass surgery. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2017;(2):81-90. (In Russ.) Лебедева Е.В., Сергиенко Т.Н., Нонка Т.Г. и др. Психотерапевтические аспекты работы в практике врача-кардиолога при подготовке пациентов с ишемической болезнью сердца к коронарному шунтированию. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017;(2):81-90.
- Lebedeva EV, Gutkevich EV, Ivanova SA, et al. The phenomenon of comorbidity of depression and coronary disease in the light of modern advances in genetics (literature review). Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2012;(6):41-7. (In Russ.) Лебедева Е.В., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012;(6):41-7.
- Lozhkina NG, Tolmacheva AA, Khasanova MX, et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):86-90. (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;(10):86-90. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90. EDN IURGLH.
- 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.
- 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;(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;(10):22-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
- Golimbet VE, Volel BA, Kopilov FY, et al. Anxiety and polymorphism Val66Met the gene *BDNF* — predictors of depression severity in coronary heart disease. Cardiologia. 2015;55(1):9-13. (In Russ.) Голимбет В.Е., Волель Б.А., Копылов Ф.Ю. и др. Тревожность и полиморфизм Val66Met гена *BDNF* — предикторы выраженности депрессии при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2015;55(1):9-13. doi:10.18565/cardio.2015.1.9-13.
- Belyalov FI. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. Terapevticheskii Arkhiv. 2017;8:104-9. (In Russ.) Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;8:104-9. doi:10.17116/terarkh2017898104-109.
- Sumin AN, Sheglova AV, Anchkova MI, et al. Clinical and psychological associations and coping strategies for personality type D and depression in patients with coronary heart disease. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(1):65-74. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В., Аньчкова М.И. и др. Клинико-психологические ассоциации и копинг-стратегии при типе личности D и наличии депрессии у больных ишемической болезнью сердца. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):65-74. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-1-65-74.
- Grazhdan IK, Kopilov FY, Barskiy VI, et al. The relationship of genotypes 5-HT2A (a-1438G) of receptors with the onset of coronary heart disease and personal anxiety. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2016;9(1):58-68. (In Russ.) Граждан И.К., Копылов Ф.Ю., Барский В.И. и др. Связь генотипов 5-HT2A (a-1438G) рецептора с дебютом ишемической болезни сердца и личностной тревожностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(1):58-68. doi:10.17116/kardio20169158-68.
- Golimbet VE, Volel BA, Korovaiceva GI, et al. The association of inflammatory factor genes with neuroticism, anxiety and depression in men with coronary heart disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(3):74-9. (In Russ.) Голимбет В.Е., Волель Б.А., Коровайцева Г.И. и др. Связь генов воспалительных факторов с невротизмом, тревожностью и депрессией у мужчин с ишеми-

- ческой болезнью сердца. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):74-9. doi:10.17116/jnevro20171173174-79.
21. Carmin CN, Ownby RL, Fontanella C, et al. Impact of Mental Health Treatment on Outcomes in Patients With Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(7):e031117. doi:10.1161/JAHA.123.031117.
 22. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res.* 2019;111:59-67. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.01.003.
 23. Benitez J, Cool CL, Scotti DJ. Use of combinatorial pharmacogenomic guidance in treating psychiatric disorders. *Per Med.* 2018;15(6):481-94. doi:10.2217/pme-2018-0074.
 24. Lu Y, Wang Z, Georgakis MK, et al. Genetic Liability to Depression and Risk of Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, and Other Cardiovascular Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e017986. doi:10.1161/JAHA.120.017986.
 25. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al.; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study Group. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005;150(4):652-8. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.062.
 26. Kangelaris KN, Vittinghoff E, Otte C, et al. Association between a serotonin transporter gene variant and hopelessness among men in the Heart and Soul Study. *J Gen Intern Med.* 2010;25(10):1030-7. doi:10.1007/s11606-010-1403-0.
 27. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. Relationship between interleukin-1 β and depressive disorder after acute coronary syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;72:55-9. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.09.001.
 28. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Serotonergic genes and depressive disorder in acute coronary syndrome: The Korean depression in ACS (K-DEPACS) study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(6):882-8. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.02.006.
 29. Garrels E, Kainth T, Silva B, et al. Pathophysiological mechanisms of post-myocardial infarction depression: a narrative review. *Front Psychiatry.* 2023;14:1225794. doi:10.3389/fpsy.2023.1225794.
 30. Popp S, Schmitt-Böhrer A, Langer S, et al. 5-HTT Deficiency in Male Mice Affects Healing and Behavior after Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2021;10(14):3104. doi:10.3390/jcm10143104.
 31. Golimbet VE, Volel' BA, Dolzhikov AV, et al. Association of 5-HTR2A and 5-HTR2C serotonin receptor gene polymorphisms with depression risk in patients with coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(5):680-3. doi:10.1007/s10517-014-2424-1.
 32. Brandt J, Warnke K, Jörgens S, et al. Association of FKBP5 genotype with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: a prospective study. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(12):1651-62. doi:10.1007/s00702-020-02243-6.
 33. Gonzales TK, Yonker JA, Chang V, et al. Myocardial infarction in the Wisconsin Longitudinal Study: the interaction among environmental, health, social, behavioural and genetic factors. *BMJ Open.* 2017;7(1):e011529. doi:10.1136/bmjopen-2016-011529.
 34. Chen M, Wang Z, Xu H, et al. Genetics of mood instability and risk of cardiovascular diseases: A univariable and multivariable Mendelian randomization study. *J Affect Disord.* 2024;347:406-13. doi:10.1016/j.jad.2023.11.052.
 35. Dai Z, Li Q, Yang G, et al. Using literature-based discovery to identify candidate genes for the interaction between myocardial infarction and depression. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):104. doi:10.1186/s12881-019-0841-8.
 36. Li GH, Cheung CL, Chung AK, et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med.* 2022;52(9):1765-76. doi:10.1017/S0033291720003566.
 37. McCaffery JM, Duan QL, Frasure-Smith N, et al. Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(3):381-8. doi:10.1002/ajmg.b.30824.
 38. Yanchen Zhu, Zhengbo Wu, Yahui Wang, et al. Role of Blood Lipids in the Shared Genetic Etiology Between Major Depressive Disorder and Myocardial Infarction: A Large-scale Multi-trait Association Analysis medRxiv 2024.04.08.24305481. doi:10.1101/2024.04.08.24305481.
 39. Wang M, Cheng L, Gao Z, et al. Investigation of the shared molecular mechanisms and hub genes between myocardial infarction and depression. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1203168. doi:10.3389/fcvm.2023.1203168.
 40. Peng B, Meng H, Guo L, et al. Anxiety disorder and cardiovascular disease: a two-sample Mendelian randomization study. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):1174-81. doi:10.1002/ehf2.14676.
 41. Dhaibar HA, Kamberov L, Carroll NG, et al. Exposure to Stress Alters Cardiac Gene Expression and Exacerbates Myocardial Ischemic Injury in the Female Murine Heart. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10994. doi:10.3390/ijms241310994.
 42. Zhang F, Cao H, Baranova A. Shared Genetic Liability and Causal Associations Between Major Depressive Disorder and Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:735136. doi:10.3389/fcvm.2021.735136.
 43. Frey A, Popp S, Post A, et al. Experimental heart failure causes depression-like behavior together with differential regulation of inflammatory and structural genes in the brain. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:376. doi:10.3389/fnbeh.2014.00376.
 44. Amare AT, Schubert KO, Tekola-Ayele F, et al. The association of obesity and coronary artery disease genes with response to SSRIs treatment in major depression. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(1):35-45. doi:10.1007/s00702-018-01966-x.