

Влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда во время амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации после острого инфаркта миокарда

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

Цель. Изучить влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) в период амбулаторно-поликлинического периода реабилитации с использованием метода эластичных карт (обобщение метода главных компонент).

Материал и методы. В исследование включено 127 пациентов (98 мужчин и 29 женщин), в возрасте от 36 до 65 лет, средний возраст 59,0±8,7 года, перенесших ОИМ. Через 3-6 нед. после ОИМ все пациенты в течение 14 дней проходили третий (амбулаторный) этап реабилитации. Все пациенты проходили курс велотренировок. До и после велотренировок пациентам проводились: велоэргометрия, тест с шестиминутной ходьбой, оценка по шкале Борга. Восстановление сократительной способности миокарда оценивалось по изменениям показателей данных тестов. Всем пациентам проводилось выделение геномной ДНК, анализировались варианты нуклеотидной последовательности (ВНП): rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*. Создание эластичных карт проводилось с использованием компьютерной программы "EIMap".

Результаты. Установлено, что имеется ассоциация носительства генотипа GG ВНП rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца. Не выявлено ассоциации носительства генотипов CC, CG, GG ВНП rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда. Визуализация с использованием эластичных карт позволила: наглядно разделить пациентов с генотипами GG, AA, AG rs1805126 гена *SCN5A*, наметить направления дальнейших исследований ВНП rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*. При визуализации значимых различий между мужчинами и женщинами не выявлено.

Заключение. Информация об ассоциации носительства генотипов данных ВНП может быть использована для индивидуального подхода при выборе уровня нагрузки при проведении велотренировок на третьем (амбулаторном) этапе реабилитации у пациентов, перенесших ОИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реабилитация, генотип, однонуклеотидный полиморфизм, вариант нуклеотидной последовательности, метод главных компонент, метод построения эластичных карт.

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 Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Головенкин С.Е.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0320-9312, Никулина С.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Бубнова М.Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной 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, Савицкий И.В. — клинический ординатор кафедры терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-7941-1894.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gse2008@mail.ru

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 18.06.2025

Рецензия получена 08.09.2025

Принята к публикации 16.09.2025



Для цитирования: Головенкин С.Е., Никулина С.Ю., Бубнова М.Г., Максимов В.Н., Савицкий И.В. Влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда во время амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации после острого инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6431. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6431. EDN: CMGLOO

Impact of patient genetic characteristics on myocardial contractility recovery during the outpatient rehabilitation after acute myocardial infarction

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

Aim. To study the impact of patients' genetic characteristics on myocardial contractility recovery after acute myocardial infarction (AMI) during the outpatient rehabilitation using the elastic mapping.

Material and methods. The study included 127 patients (98 men and 29 women), aged 36 to 65 years, with a mean age of 59.0±8.7 years, who had an AMI. Three to six weeks after AMI, all patients underwent the third (outpatient) 14-day stage of rehabilitation. All patients also completed a course of cycling training. Before and after cycling, patients underwent cycle ergometry, a six-minute walk test, and a Borg Scale assessment. Recovery of myocardial contractility was assessed based on changes in these test parameters. All patients underwent genomic DNA extraction, and the following

nucleotide sequence variants were analyzed: *SCN5A* rs1805126, *LRRC31* rs16847897, *AGTR1* rs5186, and *ADRB2* rs1042714. Elastic maps were created using the EIMap software.

Results. An association was established between carriage of the GG genotype of *SCN5A* rs1805126 and impaired recovery of cardiac contractility. No association was found between carriage of the CC, CG, and GG genotypes of *LRRC31* rs16847897 and impaired myocardial contractility recovery. Elastic map visualization made it possible to clearly differentiate patients with the GG, AA, and AG genotypes of *SCN5A* rs1805126 and to identify areas for further research on *AGTR1* rs5186 and *ADRB2* rs1042714. No significant differences were found between men and women.

Conclusion. Information on the association between carriage of these genotypes can be used for an individualized approach to exercise level selection during cycling training at the third (outpatient) rehabilitation stage in patients after AMI.

Keywords: myocardial infarction, rehabilitation, genotype, single nucleotide polymorphism, nucleotide sequence variant, principal component analysis, elastic mapping.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky 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, Savitsky I. V. ORCID: 0000-0002-7941-1894.

*Corresponding author:
gse2008@mail.ru

Received: 18.06.2025 **Revision Received:** 08.09.2025 **Accepted:** 16.09.2025

For citation: Golovenkin S. E., Nikulina S. Yu., Bubnova M. G., Maksimov V. N., Savitsky I. V. Impact of patient genetic characteristics on myocardial contractility recovery during the outpatient rehabilitation after acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6431. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6431. EDN: CMGLOO

Ключевые моменты

- У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) выявлена ассоциация носительства генотипа GG rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе.
- У пациентов с ОИМ не выявлено ассоциации носительства генотипов CC, CG, GG rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе.
- Визуализация с использованием эластичных карт позволила наглядно разделить пациентов с генотипами GG, AA, AG rs1805126 гена *SCN5A*, а также наметить направления дальнейших научных исследований с генотипами rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*.

Важнейшей задачей при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) является сохранение сократительной способности сердца. Во многом на достижение этой цели направлены основные положения современных документов, регламентирующих лечение, реабилитацию и вторичную профилактику этой тяжелой патологии [1-4]. Сочетание строгого соответствия основным положениям клинических рекомендаций и учет индивидуальных особенностей каждого больного могло бы существенно улучшить результаты лечения пациентов как в острую фазу заболевания, так и в период реабилитации. Именно поэтому, в последние годы ведется поиск индивидуализации лечебной тактики в зависимости от персональных особенностей пациента, в т.ч. с учетом информации о генетических особенностях пациента [5-7]. Реабилитация пациентов, перенесших ОИМ — важная составляющая комплексной программы лечения этой категории больных. В настоящее время достаточно детально разработа-

Key messages

- In patients with acute myocardial infarction (AMI), an association was found between carriage of the GG genotype of *SCN5A* rs1805126 and impaired recovery of myocardial contractility after outpatient rehabilitation course.
- In patients with AMI, no association was found between carriage of the CC, CG, and GG genotypes of *LRRC31* rs16847897 and impaired myocardial contractility recovery after outpatient rehabilitation course.
- Elastic mapping made it possible to clearly differentiate patients with the GG, AA, and AG genotypes of *SCN5A* rs1805126, as well as to identify areas for further research with the *AGTR1* rs5186 and *ADRB2* rs1042714 genotypes.

на трехэтапная система реабилитации этих пациентов. В то же время, несмотря на грамотную кардиореабилитацию, далеко не у всех больных удастся избежать осложнений острой коронарной патологии, в т.ч. снижения сократительной способности сердца с развитием в дальнейшем хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это дает основание для поиска индивидуальных, в т.ч. и генетических, особенностей пациента, оказывающих влияние на результаты курса реабилитации у этой категории больных. Наличие генетической информации может частично изменить подходы к профилактике, лечению и реабилитации кардиологических больных [5].

В зарубежной литературе публикаций, посвященных изучению влияния генетических особенностей пациентов на возникновение сократительной функции миокарда при различной кардиологической патологии, достаточно много [8-10]. На наш взгляд, заслуживают внимания работы, посвященные гену *SCN5A*. *SCN5A* кодирует потенциал-зависимый натриевый канал Nav1.5, который отвечает за деполяризацию сердечного потенциала действия и межклеточную про-

водимость. Выявлено, что минорный аллель rs1805126 ассоциирован со сниженной экспрессией сердечного SCN5A, а у субъектов с сердечной недостаточностью (СН), гомозиготных по минорному аллелю, снижена фракция выброса (ФВ) и повышена смертность, хотя не повышена частота встречаемости желудочковых тахикардий [10].

Ряд работ посвящен влиянию гена *LRRC31* и *ADRB2* на сократительную способность миокарда. Так, в работах Huber M, et al. [11] показано, что пациенты с ОИМ с однонуклеотидным полиморфизмом rs16847897 носители аллеля G имели большую ФВ в сравнении с не носителями в постинфарктном периоде. В метаанализах [12] выявлено значимое влияние полиморфизма rs1042714 гена *ADRB2*. Доказано, что гомозигота GG способствует прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН.

В литературе полиморфизм rs5186(A1166C) гена *AGTR1* изучен достаточно хорошо, ранее выяснена ассоциация генотипов этого полиморфизма с дислипидемией, прогрессированием атеросклероза, метаболическим синдромом, возникновением и прогрессированием артериальной гипертензии, ИБС [13-15]. Кроме того, есть данные об ассоциации генотипов полиморфизма rs5186(A1166C) с возникновением или прогрессированием ХСН [16-19].

В последние годы в литературе [20] вместо термина полиморфизм или однонуклеотидный полиморфизм рекомендуется использовать термин — вариант нуклеотидной последовательности (ВНП), поэтому в дальнейшем при описании собственных исследований мы будем использовать термин ВНП.

При изучении влияния генетических особенностей обычно используют информацию о большом количестве пациентов, учитывают большое количество данных о каждом из них. В подобной ситуации при обработке данных кроме классической статистической обработки информации может быть полезен метод главных компонент, который наглядно позволяет увидеть различия между отдельными группами, выявить имеющиеся закономерности, наметить пути дальнейших научных исследований. Один из вариантов метода — метод построения эластичных карт, все чаще используется в медицине, биологии, экономике и ряде других областей [21-25]. Созданная компьютерная программа "ViDa Expert" и ее более новая версия "EIMar" в последние годы активно используются как российскими [26], так и зарубежными исследователями [27, 28].

Таким образом, сохранение сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ является важнейшей задачей во время лечения пациентов с этой тяжелой патологией. Результаты проанализированных нами исследований позволяют сделать вывод, что генетические особенности пациентов оказывают влияние на сократительную способность сердца боль-

ных, перенесших ОИМ. Применение генетических методов при обследовании пациентов и дальнейший учет индивидуальных особенностей при назначении терапии позволит реализовать персонализированный подход к каждому больному, что позволит повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий и скажется позитивно на прогнозе заболевания. Учитывая эту информацию, для оценки влияния генетических особенностей пациента на восстановление сократительной способности миокарда при проведении реабилитационных мероприятий у больных, перенесших ОИМ, нами отобраны четыре ВНП: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*.

Цель исследования: изучить влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ в период амбулаторно-поликлинического периода реабилитации с использованием метода эластичных карт (обобщение метода главных компонент).

Материал и методы

В исследование включено 127 пациентов (98 мужчин и 29 женщин), в возрасте от 36 до 65 лет, средний возраст $59,0 \pm 8,7$ года, в т.ч. средний возраст мужчин $58,6 \pm 8,6$, средний возраст женщин $60,4 \pm 8,7$, различия среднего возраста мужчин и женщин статистически не значимы ($p=0,39$). Все пациенты за 3-8 нед. до поступления в центр реабилитации перенесли ОИМ. У 67 (52,8%) пациентов был диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST, у 60 (47,2%) — ОИМ без подъема сегмента ST. Всем пациентам в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) выполнены первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием (установлено от 1 до 3 стентов). Всем пациентам в один или два этапа была проведена полная реваскуляризация миокарда. В анамнезе у 67 (52,8%) больных была артериальная гипертензия, у 27 (21,3%) — стабильная стенокардия II-III функционального класса, у 10 (7,9%) — сахарный диабет 2 типа. У 12 (9,4%) пациентов данный ИМ был уже повторным. Все пациенты прошли второй (поздний стационарный) этап в отделениях реабилитации региональных сосудистых центров (РСЦ) г. Красноярска. Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации все больные проходили в дневном стационаре отделения кардиореабилитации ООО "Центр Современной Кардиологии".

На амбулаторно-поликлинический этап реабилитации пациенты поступали через 3-6 нед. после перенесенного ОИМ. Критерии включения в исследование: 1) Перенесенный ОИМ за 3-8 нед. до поступления; 2) Проведение первичного ЧКВ в остром периоде ОИМ; 3) Полная реваскуляризация при проведении ЧКВ; 4) Возраст 18-65 лет; 5) Подписанное информированное согласие. Критерии исключе-

ния: 1) Невозможность выполнить велоэргометрию; 2) Постоянная форма фибрилляции предсердий и другие серьезные нарушения ритма сердца; 3) Нарушения атриовентрикулярной проводимости сердца (высоких степеней), проводимости по ножкам пучка Гиса (полная блокада), синдром слабости синусового узла (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром ранней реполяризации желудочков с наличием элевации сегмента ST >3 мм); 4) Тяжелая онкологическая патология; 5) СН IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), ФВ по данным эхокардиографии <40%; 6) Аневризма аорты; 7) Стенокардия IV функционального класса по Канадской классификации, нестабильная стенокардия (до 1 нед.), ранняя постинфарктная или послеоперационная стенокардия; 8) Аневризма левого желудочка, подтвержденная инструментальными методами исследования (эхокардиография/электрокардиография/вентрикулография).

Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации по продолжительности составлял 14 дней и согласно клиническим рекомендациям [4] включал в себя: 1) ежедневные осмотры врача, 2) консультацию психолога (не менее 2 раз), 3) проведение инструментальных и лабораторных исследований (электрокардиография, велоэргометрия в первый и последний день лечения, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) в первый и последний день лечения, общий и биохимический анализы крови, при необходимости эхокардиография и холтеровское мониторирование), 4) проведение занятий "школы пациента, перенесшего ОИМ" (4 занятия), 5) заполнение опросников (HADS, шкала Борга) в первый и последний день лечения, 6) выполнение комплексов лечебной физкультуры в группе, 7) курс велотренировок/тренировок на тредмиле (10-12 шт.), 8) медикаментозную терапию. Всем пациентам, включенным в исследование, был произведен забор крови на молекулярно-генетическое исследование. Выделение геномной ДНК из периферической крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции [29] с модификациями.

Визуализация данных проводилась с использованием метода эластичных карт (обобщение метода главных компонент). Построение эластичных карт проводилось в использовании компьютерной программы "ElMap" (<https://github.com/Mirkes/ElMap>). Для построения карт использовалась информация о ВНП пациента: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*, пол пациента (мужчина или женщина), динамика показателей ТШХ, динамика толерантности к физической нагрузке (ТФН), снижение баллов по шкале Борга после курса велотренировок.

Соблюдение этических принципов. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice)

и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ. Для проведения статистического анализа применялось компьютерное программное обеспечение STATISTICA 12.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде числа пациентов, процентной доли и стандартной ошибки доли. При сравнении качественных переменных независимых выборок применялся анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2). Количественные признаки в таблицах представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD), нормальность распределения была проверена с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым считали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

Повышение ТФН — важная задача всех, в т.ч. третьего (амбулаторно-поликлинического) этапа реабилитации пациентов с ОИМ [4, 30]. Повышение ТФН отражает восстановление сократительной способности миокарда в процессе комплекса реабилитационных мероприятий у этой категории больных. Восстановление сократительной способности сердца мы оценивали по приросту ТФН по данным велоэргометрии, которая проводилась до и после курса велотренировок; приросту пройденной дистанции по результатам парного ТШХ; снижению баллов по шкале Борга (шкала оценивает уровень одышки пациента при физической нагрузке), которая заполнялась до начала и после окончания третьего (амбулаторно-поликлинического) этапа реабилитации больных [30]. Третий этап проводится амбулаторно в режиме дневного стационара, начинался через 3-6 нед. после перенесенного ОИМ и продолжался в течение 14-16 дней. В данной работе мы изучали ассоциацию некоторых ВНП генов пациентов с восстановлением сократительной способности сердца после проведения комплекса мероприятий третьего этапа реабилитации пациентов с ОИМ. Нами анализировались следующие ВНП: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*.

Методика эластичных упругих карт позволяет визуализировать результаты, полученные в результате клинических исследований. Данную методику мы применили, чтобы визуализировать влияние некоторых полиморфизмов генов пациентов с ИМ на восстановление сократительной способности сердца после курса реабилитации. Нами оценивалось влияние

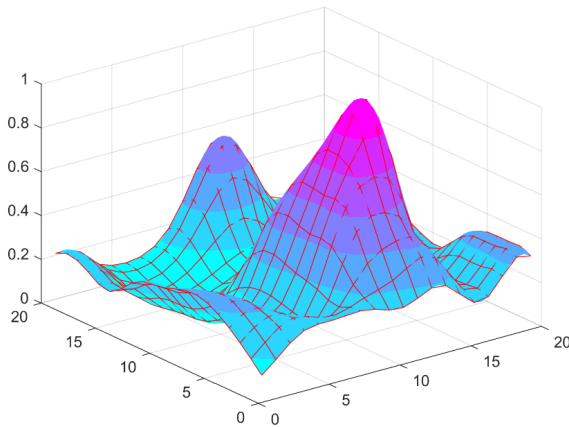


Рис. 1. Эластичная карта, отображающая плотность распределения пациентов на карте: от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

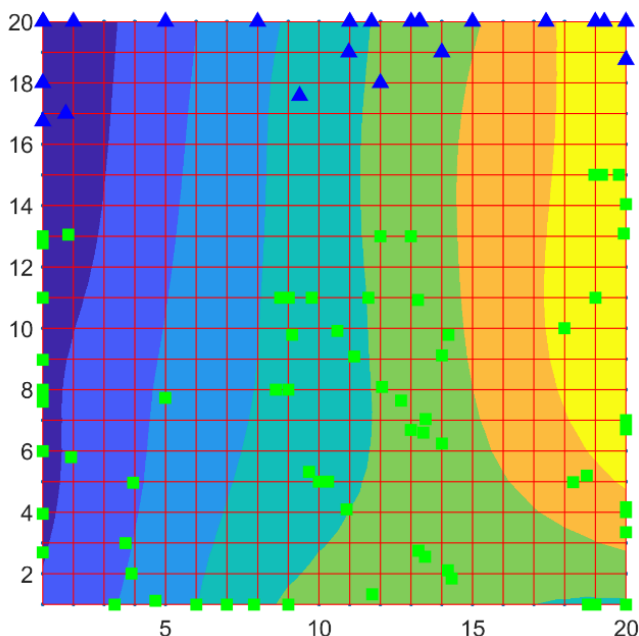


Рис. 2. Эластичная карта, отображающая прирост показателя ТШХ после курса реабилитации, синие треугольники — пациенты женского пола, зеленые квадраты — пациенты мужского пола, цвет фона отображает величину улучшения показателя ТШХ от темно-синего (минимальное) до желтого (максимальное).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

следующих ВНП: rs1805126 гена *SCN5A*, rs16847897 гена *LRRC31*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1042714 гена *ADRB2*. Восстановление сократительной способности миокарда оценивалось по изменениям следующих показателей: прирост ТФН, прирост показателей ТШХ, снижение баллов по шкале Борга. Для построения эластичных карт использовались эти показатели в совокупности с гендерной принадлежностью пациента (учитывался мужской или женский пол). Плотность распределения точек на карте представлена на рисунке 1.

Как видно из данного рисунка пациентов женского пола значительно меньше, поэтому и количество точек (они на рисунке сконцентрировались в виде конуса) слева значительно меньше. Меньше как сама фигура (конус), так и сиреневый цвет менее насыщенный, отображающий количество точек на единицу площади. Фигура в виде конуса справа отображает пациентов мужского пола.

Восстановление сократительной способности миокарда после проведения амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации оценивалось по изменениям следующих показателей: приросту показателей ТШХ, приросту ТФН по данным велоэргометрии, снижению баллов по шкале Борга. Данные показатели оценивались у каждого пациента до и после курса реабилитации.

На рисунке 2 представлена построенная эластичная карта, отображающая прирост показателей ТШХ. Она представляет собой проекцию рисунка 1 на плоскость с учетом этого показателя и пола пациента. Показатели женщин обозначены на рисунке синими треугольниками, они на рисунке расположены в верхней части рисунка. Мужчины обозначены зелеными квадратами и расположены в нижней части рисунка. Цвет фона отображает величину улучшения показателя прирост показателей ТШХ от темно-синего (минимальное) до желтого (максимальное). Чем правее расположена на рисунке точка, отображающая показатели пациента, тем больше наблюдаемый прирост показателей ТШХ. Как видно из данных рисунка, точки, отображающие женщин, и мужчин, равномерно распределены слева направо по рисунку. То есть прирост ТШХ не зависит от пола пациента.

На рисунке 3 представлены две построенные эластичные карты, отображающие прирост ТФН (слева) и снижение одышки по шкале Борга (справа). Как видно из данных рисунка, точки, отображающие и женщин, и мужчин, равномерно распределены слева направо по рисунку. То есть прирост ТФН и величина снижения одышки по шкале Борга не зависят от пола пациента.

Таким образом, благодаря визуализации, выяснено, что точки, отображающие все три показателя (прирост показателей ТШХ, прирост ТФН и снижение одышки по шкале Борга) распределены по построенным эластичным картам равномерно и не зависят от пола пациента. Кроме того, все показатели меняются слева (минимальное) направо (максимальное) сопоставимо равномерно. Это можно интерпретировать как высокую степень согласованности этих показателей. Для проверки этой гипотезы мы сформировали матрицу коэффициентов корреляции Пирсона, приведенную в таблице 1. Коэффициенты корреляции очень высокие от 0,7516 до 0,9397, что говорит о сильной зависимости всех трех показателей между собой.

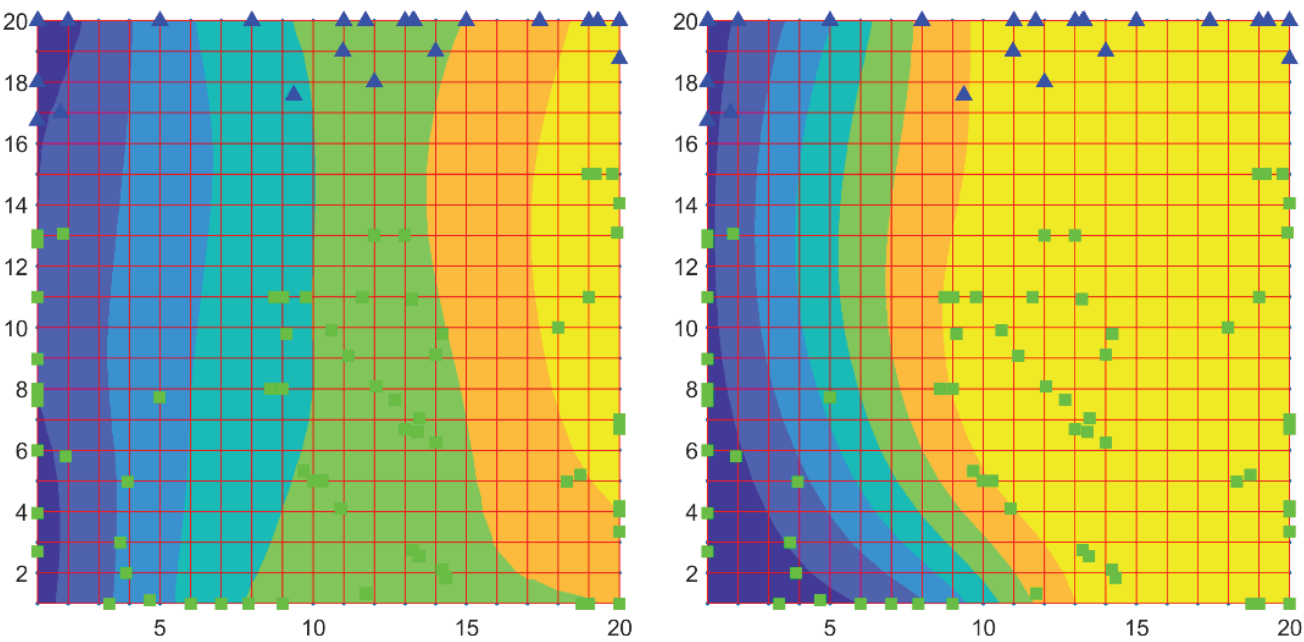


Рис. 3. Эластичная карта, отображающая прирост ТФН (слева) и снижение одышки по шкале Борга (справа) после курса реабилитации, синие треугольники — пациенты женского пола, зеленые квадраты — пациенты мужского пола, цвет фона отображает величину улучшения показателей прироста ТФН (слева) и снижения одышки по шкале Борга (справа) от темно-синего (минимальное) до желтого (максимальное).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции показателей, отражающих улучшение сократимости миокарда

	Прирост ТШХ (м)	Прирост ТФН, ВЭМ (Вт)	Уменьшение баллов по шкале Борга
Прирост ТШХ (м)	1	0,9397	0,7516
Прирост ТФН, ВЭМ (Вт)	0,9397	1	0,7705
Уменьшение баллов по шкале Борга	0,7516	0,7705	1

Сокращения: ВЭМ — велоэргометрия, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой.

Ассоциация ВНП rs1805126 гена *SCN5A* и восстановление сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Для выявления влияния выбранных нами ВНП на восстановление сократительной способности миокарда с использованием программы "EIMap" нами были построены несколько эластичных карт.

Карта, отражающая влияние генотипов rs1805126 гена *SCN5A* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двумерной проекции представлена на рисунке 4.

Как видно из рисунка пациенты с генотипом GG (показатели отражены красными точками на рисунке) расположены в левой части рисунка, т.е. они имеют невысокие показатели улучшения сократительной способности миокарда. Пациенты с генотипом AG (показатели отражены зелеными точками на рисунке) расположены в средней части рисунка, т.е. они имеют средние показатели этого параметра. Пациенты с генотипом AA (показатели отражены синими точками на рисунке) расположены в правой части рисунка,

т.е. они имеют высокие показатели восстановления сократительной способности. Как видно на рисунке, область, где сосредоточены точки красного цвета (пациенты с генотипом GG), практически не пересекается с областями зеленых точек (пациенты с генотипом AG) и совсем не пересекаются с областью, где сосредоточены синие точки (пациенты с генотипом AA). Пересечение областей с синими и зелеными точками имеет место, но оно не существенно.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs1805126 гена *SCN5A* по всем трем показателям, отражающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации. По приросту показателей ТШХ пациенты с генотипом AA ($56,31 \pm 9,70$) статистически значимо отличаются от пациентов с генотипом AG ($46,73 \pm 7,51$), $p_{1-2} < 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($24,22 \pm 4,17$), $p_{1-3} < 0,05$. Пациенты с генотипом AG имеют статистически значимо более лучшие параметры этого показателя, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} < 0,05$. По приросту ТФН пациенты

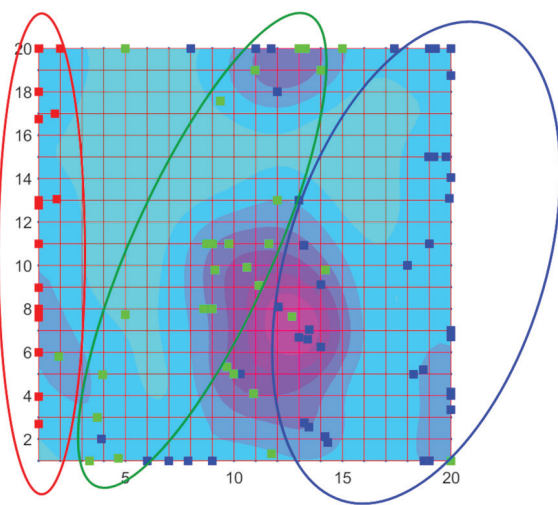


Рис. 4. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs1805126 гена *SCN5A*: красные — пациенты с генотипом GG, зеленые — пациенты с генотипом AG, синие — пациенты с генотипом AA, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

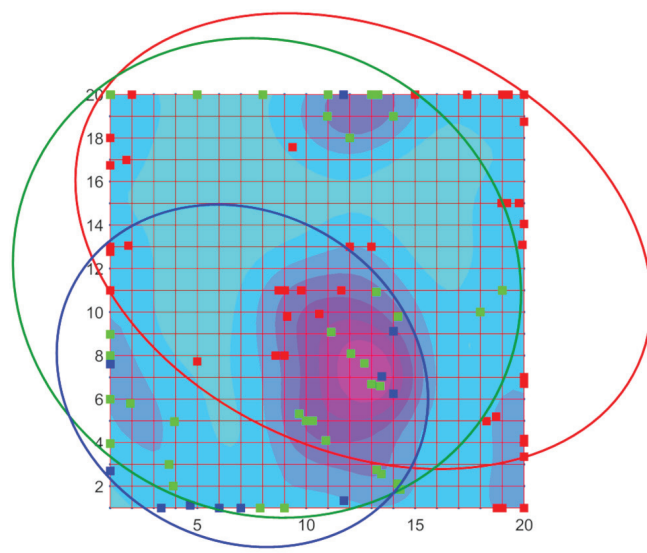


Рис. 5. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs16847897 гена *LRRC31*: красные — пациенты с генотипом GG, зеленые — пациенты с генотипом CG, синие — пациенты с генотипом CC, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с генотипом AA ($7,23 \pm 3,65$) статистически значимо отличаются от пациентов с генотипом AG ($4,64 \pm 2,72$), $p_{1-2} < 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($0,22 \pm 0,65$), $p_{1-3} < 0,05$. Пациенты с генотипом AG имеют статистически значимо более лучшие параметры этого показателя, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} < 0,05$. По снижению количества баллов по шкале Борга, отражающих снижение одышки, выявлены достоверные различия между генотипом AA ($0,92 \pm 0,29$) и генотипом GG ($0,16 \pm 0,07$), $p_{1-3} < 0,05$, между генотипом AG ($0,80 \pm 0,47$) и GG ($0,16 \pm 0,07$), $p_{2-3} < 0,05$, значимых отличий между генотипом AA ($0,92 \pm 0,29$) и генотипом AG ($0,80 \pm 0,47$) не выявлено, $p_{1-2} > 0,05$.

Таким образом, нами выявлена ассоциация генотипа GG ВНП rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца у больных после амбулаторно-поликлинического этапа кардиореабилитации.

Ассоциация ВНП rs16847897 гена *LRRC31* с восстановлением сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Эластичная карта, отображающая влияние генотипов rs16847897 гена *LRRC31* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двухмерной проекции представлена на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5, точки, отображающие данные пациентов с генотипами GG, CG, CC, находятся и в левой и средней и правой части рисунка. Все три области нахождения точек пациентов с генотипами GG, CG, CC значимо пересекаются. Что свидетельствует об отсутствии влияния ВНП rs16847897

гена *LRRC31* на восстановление сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs16847897 гена *LRRC31* по всем трем показателям, отражающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации.

По приросту показателей ТШХ пациенты с генотипом CC ($45,83 \pm 11,65$) статистически значимо не отличаются от пациентов с генотипом CG ($46,75 \pm 10,87$), $p_{1-2} > 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($50,17 \pm 16,59$), $p_{1-3} > 0,05$. Пациенты с генотипом CG также не имеют статистически значимых отличий, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} > 0,05$.

По приросту ТФН пациенты с генотипом CC ($4,67 \pm 3,23$) статистически значимо не отличаются от пациентов с генотипом CG ($4,65 \pm 2,64$), $p_{1-2} > 0,05$, и от пациентов с генотипом GG ($4,81 \pm 5,15$), $p_{1-3} > 0,05$. Пациенты с генотипом AG не имеют статистически значимых отличий этого показателя, в сравнении с генотипом GG, $p_{2-3} > 0,05$.

По снижению количества баллов по шкале Борга, отображающих снижение одышки, не выявлены достоверные различия между генотипом CC ($0,72 \pm 0,52$) и генотипами CG ($0,75 \pm 0,44$), $p_{1-2} > 0,05$, и GG ($0,79 \pm 0,41$), $p_{1-3} > 0,05$. Значимых отличий не выявлено также между генотипом CG ($0,75 \pm 0,44$) и генотипом GG ($0,79 \pm 0,41$), $p_{2-3} > 0,05$.

Данная информация свидетельствует о том, что по всем показателям, характеризующим восстановление сократительной способности миокарда, пациен-

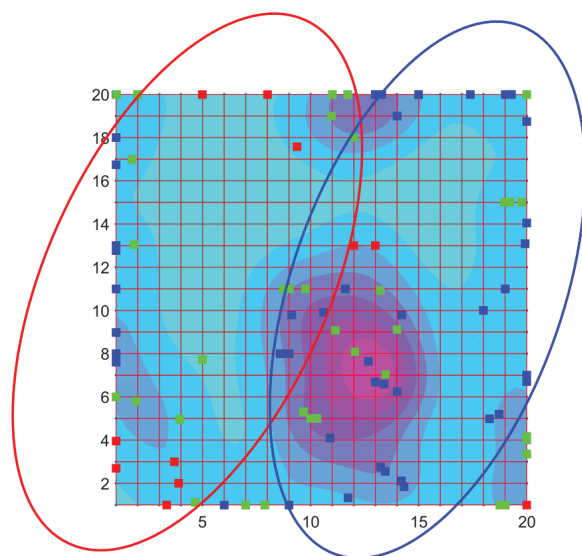


Рис. 6. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs5186(A1166C) гена *AGTR1*: красные — пациенты с генотипом CC, зеленые — пациенты с генотипом AC, синие — пациенты с генотипом AA, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

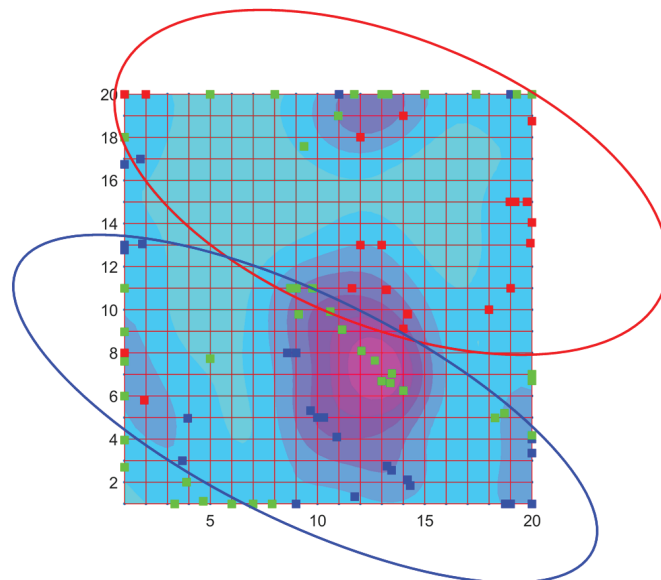


Рис. 7. Эластичная карта, отображающая распределение пациентов с различными генотипами rs1042714 гена *ADRB2*: красные — пациенты с генотипом GG, зеленые — пациенты с генотипом CG, синие — пациенты с генотипом CC, цвет фона отображает плотность распределения точек от светло голубого (минимум) до сиреневого (максимум).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ты носители генотипов CC, CG и GG не имеют статистически значимых различий. Следовательно, не выявлено ассоциации ВНП rs16847897 гена *LRRC31* с восстановлением сократительной способности миокарда у пациентов после курса реабилитационных мероприятий.

Ассоциация ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с восстановлением сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Эластичная карта, отображающая влияние генотипов rs5186(A1166C) гена *AGTR1* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двухмерной проекции представлена на рисунке 6.

На данном рисунке синие точки, отображающие генотип AA, распределены по всему рисунку равномерно, примерно одинаковое количество точек в левой, средней и правой части рисунка, т.е. не выявлено влияния данного генотипа на восстановление сократимости миокарда. Точки красного цвета (генотип CC) расположены преимущественно в левой и средней части рисунка, точки зеленого цвета (генотип AC) — преимущественно в средней и правой части рисунка. Пересечение значимо, но при увеличении количества пациентов данных генотипов оно может существенно уменьшиться. То есть для окончательного ответа на вопрос, влияют ли генотипы CC и AC rs5186(A1166C) гена *AGTR1* на восстановление сократимости, необходимо увеличение выборки пациентов, особенно, с данными генотипами.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* по показателям, отражающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации. По приросту ТФН пациенты с генотипом AA ($5,88 \pm 3,90$) статистически значимо отличались от пациентов с генотипом CC ($3,38 \pm 3,78$), $p < 0,05$. Также наблюдались статистически значимые отличия по показателям прироста ТШХ у пациентов с генотипом AA ($49,86 \pm 14,04$), в сравнении с пациентами с генотипом CC ($41,46 \pm 10,42$), $p < 0,05$. В то же время по снижению баллов по шкале Борга статистически значимых различий между пациентами с разными ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* получено не было. Этот показатель был наибольшим у пациентов с генотипом AA ($0,78 \pm 0,41$), наименьшим у пациентов с генотипом CC ($0,72 \pm 0,49$), но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

По результатам статистической обработки по двум из трех показателей восстановления сократительной способности сердца выявлена ассоциация генотипа CC ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с ухудшением восстановления. На построенной эластичной карте (рис. 6) пересечение областей точек, отражающих показатели восстановления сократимости у пациентов с генотипами AC и CC, невелико. Таким образом, для окончательного решения вопроса об ассоциации генотипа CC ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца необходимо увеличение выборки пациентов.

Ассоциация ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с восстановлением сократительной способности миокарда во время реабилитации пациентов после ОИМ

Эластичная карта, отображающая влияние генотипов rs1042714 гена *ADRB2* на восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации в двухмерной проекции представлена на рисунке 7.

На данном рисунке синие точки, отображающие генотип CC, распределены по всему рисунку, но большая их часть расположена в левой и средней части рисунка. Зеленые точки (информация о генотипе CG) — находятся преимущественно в средней части рисунка, красные точки (генотип GG) — расположены главным образом в средней и правой части рисунка. Области расположения синих точек на рисунке (генотип CC) и красных точек (генотип GG) пересекаются. Пересечение областей на рисунке есть, но при увеличении выборки пациентов, в т.ч. за счет пациентов с данными генотипами, оно может существенно уменьшиться.

Мы провели статистическую обработку информации о пациентах разных генотипов ВНП rs1042714 гена *ADRB2* по показателям, отображающим восстановление сократительной способности миокарда после курса реабилитации. По приросту ТФН пациенты с генотипом CC ($4,50 \pm 3,16$) статистически значимо отличались от пациентов с генотипом GG ($7,04 \pm 4,66$), $p < 0,05$. Также наблюдались статистически значимые отличия по показателям прироста ТШХ у пациентов с генотипом CC ($46,80 \pm 11,77$), в сравнении с пациентами с генотипом GG ($52,96 \pm 15,66$), $p < 0,05$. В то же время по снижению баллов по шкале Борга статистически значимых различий между пациентами с разными ВНП rs1042714 гена *ADRB2* получено не было. Этот показатель был наибольшим у пациентов с генотипом GG ($0,77 \pm 0,41$), наименьшим у пациентов с генотипом CC ($0,72 \pm 0,49$), но различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

По результатам статистической обработки по двум из трех показателей восстановления сократительной способности сердца выявлена ассоциация генотипа CC ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с ухудшением восстановления. На эластичной карте (рис. 7) пересечение областей точек, отображающих показатели восстановления сократимости у пациентов с генотипами GG и CC, невелико. Таким образом, для окончательного решения вопроса об ассоциации генотипа CC ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с ухудшением восстановления сократительной способности сердца необходимо увеличение выборки пациентов.

Обсуждение

Восстановление сократительной способности миокарда после ОИМ — важнейшая задача реабилитационных мероприятий в процессе лечения этой тяжелой

патологии. В результате нашей работы были изучены ассоциации некоторых ВНП с восстановлением сократительной способности сердца после проведения комплекса мероприятий третьего этапа реабилитации пациентов с ОИМ.

Нами было выяснено, что имеется ассоциация носительства генотипа GG rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда в сравнении с носительством генотипов AG и AA после курса реабилитационных мероприятий. Носительство генотипа AA обладает условно протективным эффектом в сравнении с носительством генотипов AG и GG, а генотип GG ухудшает восстановление сократительной способности миокарда в сравнении с генотипами AG и AA. Это сопоставимо с информацией, полученной китайскими исследователями, которые выяснили, что минорный аллель rs1805126 ассоциирован со сниженной экспрессией сердечного *SCN5A*, а у субъектов с СН, гомозиготных по минорному аллелю, снижена ФВ и повышена смертность, но не за счет встречаемости желудочковых тахикардий [10]. Об ассоциации rs1805126 с формированием в дальнейшем ХСН есть информация в ряде исследований других зарубежных коллег [31, 32]. В последние годы исследователи сходятся во мнении, что rs1805126 гена *SCN5A* влияет на возникновение СН через возникновение нарушений сердечного ритма [33], важным компонентом является также влияние данного ВНП на интервал QT на электрокардиограмме пациента [34].

В литературе ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* изучен достаточно хорошо, даже за последние 3 года опубликованы исследования о его роли в возникновении хронической ИБС [12], ИМ [13, 14], кардиомиопатии [15], артериальной гипертензии [16], СН [17–19]. По результатам нашего исследования выяснено, что имеется ассоциация носительства генотипа CC rs5186 гена *AGTR1* с низким приростом показателей ТШХ и низким приростом ТФН, что указывает на ухудшение восстановления сократительной способности миокарда и требует дальнейшего изучения. Наши читинские коллеги [19] ранее отмечали влияние данного ВНП на возникновение диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. В то же время новосибирские исследователи [18] не выявили ассоциации ВНП rs5186(A1166C) гена *AGTR1* с развитием ХСН после ОИМ. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение влияния данного ВНП на сократительную способность миокарда.

По результатам нашей работы было выяснено, что имеется ассоциация носительства генотипа CC rs1042714 гена *ADRB2* с низким приростом показателей ТШХ и низким приростом ТФН у пациентов после курса реабилитационных мероприятий (в сравнении с пациентами с генотипом GG). Наши результаты косвенно совпадают с информацией зарубежных кол-

лег [35], которые выявили большее увеличение сократительной способности миокарда у пациентов через год после перенесенного ИМ в том случае, если они имели генотип GG rs1042714 гена *ADRB2*. Причем статистически значимое увеличение было только у пациентов, получающих в составе комплексного лечения карведилол, у больных, получающих другой бета-блокатор — бисопролол, увеличение сократительной способности тоже имело место, но оно не достигло статистической значимости. Еще в одном исследовании [36] было отмечено позитивное влияние на сократительную способность сердца генотипа GG rs1042714 гена *ADRB2* у пациентов после острого коронарного синдрома за счет более редких случаев гипотензии, вызванных применением бета-блокаторов. Наши петербургские коллеги [37] также выявили ассоциацию ВНП rs1042714 гена *ADRB2* с развитием ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа.

По результатам нашей работы не выявлено ассоциации носительства rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда у пациентов после курса реабилитационных мероприятий. Данный полиморфизм изолированно не часто исследуется в последнее время. В последние годы изучение этого полиморфизма, как правило, идет совместно с изучением длины теломер лейкоцитов [11, 38–40]. Отсутствие аллеля G у пациентов статистически значимо указывало на более низкую сократительную способность сердца пациентов после ОИМ [11], в то же время греческие исследователи [41] такой зависимости не выявили. Еще в трех исследованиях данный полиморфизм (в комплексе с длиной теломер лейкоцитов) изучался в рамках влияния на возрастные дегенеративные изменения, ухудшения сократительной способности сердца и снижения когнитивных функций в связи с возрастом [38–40]. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния данного ВНП на сократительную способность миокарда, в т.ч. и у пациентов, проходящих реабилитационные мероприятия после перенесенного ОИМ.

В своей работе для визуализации данных мы использовали методику создания эластичных карт, которая является обобщением метода главных компонент. Этот метод достаточно часто используется в научных исследованиях [26–28]. Согласно классическому описанию данного процесса [26] под визуализацией данных понимается способ представления многомерного распределения данных на двумерной плоскости, при котором качественно отражены основные закономерности, присущие исходному распределению — его кластерная структура, топологические особенности, внутренние зависимости между признаками, информация о расположении данных в исходном пространстве и т.д. Данная методика может применяться для: 1) наглядного представления данных в пространстве, 2) лаконичного описания внутренних закономер-

ностей, 3) сжатия информации, 4) восстановления пробелов в данных, 5) решения задач прогноза и построения регрессионных зависимостей между признаками. Для создания эластичных карт мы использовали компьютерную программу "ElMap" (<https://github.com/Mirkes/ElMap>).

Какие результаты нами были получены благодаря использованию метода визуализации данных? Данная методика позволила нам наглядно представить в пространстве информацию о влиянии генетических особенностей наших пациентов на параметры, отражающие восстановление сократимости миокарда пациентов после курса реабилитационных мероприятий. Было установлено, насколько каждый генотип выбранных нами ВНП влияет на улучшение этого показателя, насколько удастся разделить в пространстве пациентов с различными генотипами, насколько значимо пересекаются области точек, отражающие информацию о пациенте. Построенные нами карты позволили наглядно разделить пациентов с разными генотипами ВНП rs1805126 гена *SCN5A* и наоборот увидеть невозможность такового у ВНП rs16847897 гена *LRRC31*. Частичное пересечение областей точек, отражающих информацию о пациентах с разными генотипами, при изучении ВНП rs5186 гена *AGTR1* и rs1042714 гена *ADRB2* позволило нам наметить направления наших дальнейших исследований в этой области. Одной из задач нашего исследования было выяснение гендерного влияния на восстановление сократимости миокарда. Значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Сочетание визуализации и обработки данных методами классической статистики позволило нам в этой работе выявить статистически значимые влияния некоторых генотипов пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после курса кардиореабилитации.

Ограничения исследования. Ограничения включают небольшой размер выборки и одноцентровой характер исследования, что может ограничивать обобщаемость результатов. Для установления широкой клинической применимости результатов данного исследования необходимо продолжение исследования с увеличением выборки, а также проведение внешней валидации на различных популяциях пациентов с аналогичной патологией. Кроме того, важно продолжить исследования, направленные на раскрытие механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций.

Заключение

В нашей работе было изучено влияние генетических особенностей пациентов на восстановление сократительной способности миокарда после перенесенного ОИМ в период амбулаторно-поликлинического периода реабилитации.

У пациентов ОИМ выявлена ассоциация носительства генотипа GG rs1805126 гена *SCN5A* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса реабилитационных мероприятий на амбулаторном этапе. Не было выявлено ассоциации носительства генотипов CC, CG, GG rs16847897 гена *LRRC31* с ухудшением восстановления сократительной способности миокарда после курса кардиореабилитации.

Визуализация с использованием эластичных карт позволила наглядно разделить пациентов с генотипами GG, AA, AG rs1805126 гена *SCN5A*, а также наметить направления дальнейших научных исследований с генотипами rs5186 гена *AGTR1* и rs1042714 гена *ADRB2*.

Работа по изучению влияния ВНП на восстановление сократительной способности миокарда у пациентов ОИМ нами будет продолжена как в направлении

увеличения выборки пациентов, так и в направлении раскрытия механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций.

Информация об ассоциации носительства генотипов данных ВНП может быть использована в реальной клинической практике для индивидуального подхода в выборе уровня нагрузки при проведении велотренировок на третьем (амбулаторном) этапе реабилитации у пациентов, перенесших ОИМ. Персональный подход к выбору тренирующей нагрузки позволит повысить эффективность этого компонента кардиореабилитации, что должно позитивно сказаться на повышении качества жизни у этой категории больных.

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

Литература/References

1. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK.
2. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(5):6319. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5):6319. doi:10.15829/1560-4071-2025-6319. EDN: CXJUIB.
3. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
4. Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN: RVHDCY.
5. 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. Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.). 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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;17(1):174. doi:10.1186/s12872-017-0608-0.
9. 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/alcalc/agg049.
10. Zhang X, Yoon J, Morley M, et al. A common variant alters SCN5A-miR-24 interaction and associates with heart failure mortality. The Journal of clinical investigation. 2018;128(3):1154-63. doi:10.1172/jci95710.
11. Huber M, Treszl A, Wehland M, et al. Genetic variants implicated in telomere length associated with left ventricular function in patients with hypertension and cardiac organ damage. Journal of molecular medicine. 2012;90:1059-67. doi:10.1007/s00109-012-0874-3.
12. McLean RC, Hirsch GA, Becker LC, et al. Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25(3):251-8. doi:10.1007/s10557-011-6307-7.
13. Ahmed ST, Nasir MI, Amir KF, et al. Spectrum of AGT (M235T) rs699 and AGTR1 (A1166C) rs5186 gene variants and its association with coronary artery disease in Pakistani patients. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2025;41(4):1151. doi:10.12669/pjms.41.4.9993.
14. Tran AV, Nguyen AP, Tran PT, et al. The prognostic value of AGTR1 A1166C gene polymorphism in all-cause mortality and heart failure in patients with acute myocardial infarction. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2025;26:14703203241312627. doi:10.1177/14703203241312627.
15. Jia X, Meng L, Tang W, et al. Impact of the gene polymorphisms in the renin-angiotensin system on cardiomyopathy risk: A meta-analysis. Plos one. 2024;19(1):0295626. doi:10.1371/journal.pone.0295626.
16. Mishra A, Srivastava A, Kumar S, et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. Indian heart journal. 2015;67(3):214-21. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.013.
17. Kumar S, Mishra A, Srivastava A, Mittal R, Mittal B. Genetics of Left Ventricular Dysfunction in Coronary Artery Disease. In Biomedical Research, Medicine, and Disease, 2023, pp. 167-202. ISBN: 9781003220404. doi:10.1201/9781003220404-16.
18. Lozhkina NG, Mukaramov I, Maksimov VN. Some genetic markers of risk for post-infarction heart failure. Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse". 2023;25(2):65-70. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Мукарамов И., Максимов В.Н. Некоторые генетические маркеры риска постинфарктной сердечной недостаточности. Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2023;25(2):65-70. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-65-70.
19. Kalinkina TV, Lareva NV, Chistyakova MV, et al. Association of angiotensin metabolism gene polymorphisms with left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension. Pacific Medical Journal. 2023;(1):44-9. (In Russ.) Калинин Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В. и др. Ассоциация полиморфизмов генов обмена ангиотензина с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;(1):44-9. doi:10.34215/1609-1175-2023-1-44-49.
20. Hart RK, Fokkema IFAC, DiStefano M, et al. HGVS Nomenclature 2024: improvements to community engagement, usability, and computability. Genome Med. 2024;16(1):149. doi:10.1186/s13073-024-01421-5.
21. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet. 2005;365:671-9. doi:10.1016/S0140-6736(05)17947-1.
22. Gorban AN, Zinovyev A. Principal manifolds and graphs in practice: from molecular biology to dynamical systems. International Journal of Neural Systems. 2010;20(3):219-32. doi:10.1142/s0129065710002383.
23. Chacon M, Levano H, Allende H, et al. Detection of Gene Expressions in Microarrays by Applying Iteratively Elastic Neural Net. In: B. Beliczynski et al. (Eds.), Lecture Notes

- in Computer Sciences, Vol. 4432. Springer: Berlin — Heidelberg. 2007, pp. 355-63. ISBN: 9783540716297. doi:10.1007/978-3-540-71629-7-40.
24. Shaban H, Tavoularis S. Measurement of gas and liquid flow rates in two-phase pipe flows by the application of machine learning techniques to differential pressure signals. *International Journal of Multiphase. Flow.* 2014;67:106-17. doi:10.1016/j.ijmultiphaseflow.2014.08.012.
 25. Resta M. Computational Intelligence Paradigms in Economic and Financial Decision Making. Series Intelligent Systems Reference Library. Volume 99. Springer International Publishing. Switzerland, 2016. ISBN: 9783319214405, doi:10.1007/978-3-319-21440-5.
 26. Zinovyev A. Data visualization in political and social sciences, In: SAGE "International Encyclopedia of Political Science", Badie B, Berg-Schlosser D, Morlino LA. (Eds.), 2011. ISBN: 9781412994163.
 27. Resta M. Portfolio optimization through elastic maps: Some evidence from the Italian stock exchange, Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems, Apolloni B, Howlett RJ, Jain L. (eds.), Lecture Notes in Computer Science, Vol. 4693, Springer: Berlin — Heidelberg, 2010, pp. 635-41. ISBN: 9783540748274, doi:10.1007/978-3-540-74827-4-80.
 28. Gorban AN, Zinovyev AY. Principal Graphs and Manifolds, In: Handbook of Research on Machine Learning Applications and Trends: Algorithms, Methods and Techniques, Olivas ES, et al. Eds. Information Science Reference, IGI Global: Hershey, PA, USA, 2009. 28-59. doi:10.4018/978-1-60566-766-9.ch002.
 29. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning, A Laboratory Manual (Second Edition). Vol. 1, 2 and 3. New York: Cold spring harbor laboratory press, 1989. doi:10.1002/jobm.3620300824.
 30. Aronov DM. Cardiorehabilitation and secondary prevention. Moscow: GEOTAR-media, 2021. p.464. (In Russ.) Аронов Д. М. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2021. с. 464. ISBN: 978-5-9704-6218-8. doi:10.33029/9704-6218-8-CAR-2021-1-464.
 31. Boudreau RL, Spengler RM, Skeie JM, et al. No longer silent: a synonymous coding SNP modifying a novel microRNA-24: SCN5A interaction associates With Non-arrhythmic death in heart failure. *Circulation.* 2015;132(suppl_3):A17984-A17984. doi:10.1161/circ.132.suppl_3.17984.
 32. Boudreau RL, Zhang X, McLendon JM, et al. Abstract 271: Reduced expression of the cardiac sodium channel Nav1. 5 triggers enhanced fatty acid metabolism and oxidative stress. *Circulation research.* 2019;125(Suppl_1):A271-A271. doi:10.1161/res.125.suppl_1.271.
 33. Patel KK, Venkatesan C, Abdelhalim H, et al. Genomic approaches to identify and investigate genes associated with atrial fibrillation and heart failure susceptibility. *Human genomics.* 2023;17(1):47. doi:10.1186/s246-023-00498-0.
 34. Lee D, Gunamalai L, Kannan J, et al. Massively parallel reporter assays identify functional enhancer variants at QT interval GWAS loci. *BioRxiv.* 2025. doi:10.1101/2025.03.11.642686.
 35. Dean L, Kane M. Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2017 Apr 4 [updated 2025 Jan 17]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries [Internet].* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 28520381.
 36. Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, et al. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023;169:115869. doi:10.1016/j.biopha.2023.115869.
 37. Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, et al. Metabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved ejection fraction heart failure. *Journal of Diabetes Mellitus.* 2024;27(1):15-24. (In Russ.) Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колубаева С.Н. и др. Метаболические биомаркеры у больных сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Сахарный диабет.* 2024;27(1):15-24. doi:10.14341/DM13028.
 38. Liu H, Xian X, Li C, et al. Single Nucleotide Polymorphisms Related to Telomere Length Predispose for Coronary Heart Disease in Chinese Han Population. *Research Square Platform LLC.* doi:10.21203/rs.3.rs-4006199/v1.
 39. Jinesh S, Özüpek B, Aditi P. Premature aging and metabolic diseases: the impact of telomere attrition. *Frontiers in Aging.* 2025;6:1541127. doi:10.3389/fragi.2025.1541127.
 40. Delgado-Losada ML, Bouhaben J, Arroyo-Pardo E, et al. Loneliness, depression, and genetics in the elderly: Prognostic factors of a worse health condition? *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022;19(23):15456. doi:10.3390/ijerph192315456.
 41. Metaxa S, Missouris C, Mavrogianni D, et al. Polymorphism Gln27Glu of $\beta 2$ Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(6): 618-23. doi:10.2174/1570161115666170919180959.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, Новосибирская область, 630089, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Bogatkov St., 175/1 B, Novosibirsk, Novosibirsk Region, 630089, Russia.