

Обзорная статья

УДК 616.12 + 612.6.05

DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ

Валерия Евгеньевна Секисова^{1✉}, Антон Сергеевич Воробьёв²,
Константин Юрьевич Николаев³, Ирина Александровна Урванцева⁴,
Максим Юрьевич Донников⁵, Людмила Васильевна Коваленко⁶,
Анжелика Эдуардовна Каспарова⁷, Екатерина Александровна Ратушная⁸,
Анастасия Ивановна Безденежных⁹

^{1, 2, 4, 8, 9}Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

⁷Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

¹valeriyasekisova@mail.ru✉, <https://orcid.org/0000-0001-5952-3226>

²a.s.vorobyov@google.com, <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>

³nikolaevky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

⁴priem@cardioc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>

⁵donnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

⁶medsurdirector@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

⁷anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

⁸intratio@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3940-8228>

⁹anastasiya.bezdenezhnyh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0128-985X>

Аннотация. Цель – оценка по данным литературных источников в международных и отечественных базах данных генетических детерминант, связанных с хроническими и острыми коронарными синдромами, ассоциированных как с неблагоприятным прогнозом, так и с меньшим количеством осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, вариантов современных генетических шкал риска, позволяющих усовершенствовать методики прогнозирования риска неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство традиционно оцениваемых факторов риска, таких как уровень артериального давления, курение, уровень физической активности, являются переменными, в то время как генетические детерминанты неизменны на протяжении жизни, что открывает большие перспективы в рискметрии и разработке методов снижения риска неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на установленные ассоциации некоторых детерминант с исходом острых и хронических коронарных синдромов, единого подхода к использованию генетических шкал в практике нет.

Ключевые слова: хронический коронарный синдром, острый коронарный синдром, генетические шкалы риска, полногеномные ассоциации

Финансирование: исследование выполнено при поддержке НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (Рег. № 122031700094-5); Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04.

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

3.1.20. Кардиология.

Для цитирования: Секисова В. Е., Воробьёв А. С., Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Донников М. Ю., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э., Ратушная Е. А., Безденежных А. И. Генетические детерминанты острых и хронических коронарных синдромов // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 1. С. 56–63. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63.

Review article

GENETIC DETERMINANTS OF ACUTE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES

Valeriya E. Sekisova^{1,2,4,8,9}, Anton S. Vorobyov², Konstantin Yu. Nikolaev³, Irina A. Urvantseva⁴, Maksim Yu. Donnikov⁵, Lyudmila V. Kovalenko⁶, Anzhelika E. Kasparova⁷, Ekaterina A. Ratushnaya⁸, Anastasiya I. Bezdenezhnykh⁹

^{1,2,4,8,9}District Cardiological Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}Surgut State University, Surgut, Russia

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁷Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

¹valeriyasekissova@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5952-3226>

²a.s.vorobyov@google.com, <https://orcid.org/0000-0001-7014-2096>

³nikolaevky@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

⁴priem@cardioc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5545-9826>

⁵donnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>

⁶medsurdirector@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

⁷anzkasparova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7665-2249>

⁸intratio@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3940-8228>

⁹anastasiya.bezdenezhnyh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0128-985X>

Abstract. The study aims to determine the genetic determinants related to chronic and acute coronary syndromes, associated with both the adverse prognosis and the fewer complications of cardiovascular diseases, the variants of modern genetic risk scales that allow improving the prognosis methods for risk of adverse outcomes (cardiovascular death, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident) in patients with cardiovascular diseases. Most of the traditionally assessed risk factors, such as blood pressure, smoking, and physical activity levels, are variable, while genetic determinants remain constant throughout life, which provides new prospects in risk-factor assessment and the development of reducing methods for risk of adverse outcomes in patients with cardiovascular diseases. There is no unified approach to the use of genetic scales in practice, despite the established associations of some determinants with the outcome of acute and chronic coronary syndromes.

Keywords: chronic coronary syndrome, acute coronary syndrome, genetic risk scales, genome-wide associations

Funding: the study was funded by the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences in the framework of the topic "Epidemiological Monitoring of the Population Health and Studying of Molecular-Genetic and Molecular-Biological Mechanisms for the Development of Common Therapeutic Diseases in Siberia in order to Improve Diagnosing, Preventing and Treatment Approaches" (Registration No. 122031700094-5); The Fund of the Scientific and Technological Development of Ugra in the framework of the research project No. 2022-05-04.

Code: 3.3.3. Pathophysiology.
3.1.20. Cardiology.

For citation: Sekisova V.E., Vorobyov A.S., Nikolaev K.Yu., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Kasparova A.E., Ratushnaya E.A., Bezdenezhnykh A.I. Genetic Determinants of Acute and Chronic Coronary Syndromes. Vestnik SurGU. Meditsina. 2023. Vol. 16, No. 1. P. 56–63. DOI 10.35266/2304-9448-2023-1-56-63.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают наибольший удельный вес в структуре общей заболеваемости и смертности населения Российской Федерации и большинства стран мира. Так, например, по данным Росстата за 2019 г., заболеваемость ССЗ составила 35 чел. на 100 000 населения [1]. По данным ВОЗ, наиболее распространенной причиной смерти является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на которую приходится 16 % от общего числа смертей в мире [2].

За последние 5 лет отмечается рост числа пациентов со своевременно диагностированным инфарктом

миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) преимущественно за счет широкого использования маркеров миокардиального повреждения и качественно нового уровня инструментально-лабораторной диагностики [3]. Важно отметить также наметившуюся за последние 10 лет негативную динамику по «омоложению» инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) среди пациентов мужского пола трудоспособного возраста (младше 45 лет) [4].

В 2019 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов впервые был предложен термин «хронический коронарный синдром» (ХКС)

с учетом многофакторности причин развития, течения и прогноза коронарного атеросклероза и ИБС. В группу ХКС были включены пациенты со стенокардией и/или одышкой; с недавно возникшей сердечной недостаточностью (СН) или снижением функции левого желудочка (ЛЖ); бессимптомные или со стабильными симптомами пациенты после реваскуляризации миокарда; пациенты с подозрением на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию и бессимптомные пациенты с подозрением на ИБС. Каждый из перечисленных клинических вариантов ХКС несет в себе высокий риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) [5].

Так, вероятность перехода ХКС в ОКС может увеличиться вследствие недостаточного контроля факторов сердечно-сосудистого риска, неадекватной модификации образа жизни и низкой приверженности пациентов к базисной терапии [6]. И, наоборот, сердечно-сосудистый риск может снизиться при надлежащих мероприятиях по вторичной профилактике и выборе оптимальной стратегии лечения.

В современной клинической практике в качестве компонента рискметрии при ХКС/ОКС используют биологические маркеры, такие как высокочувствительный тропонин Т и С-реактивный белок. Однако сывороточные концентрации биомаркеров варьируют в зависимости от различных гемодинамических, нейрогуморальных и фармакологических факторов системной циркуляции, что ограничивает их возможности для долгосрочного прогнозирования риска развития ОКС и других сердечно-сосудистых событий, в то время как генетические детерминанты остаются неизменными на протяжении жизни пациента [7].

В настоящее время международными экспертами обсуждается возможность применения генетического тестирования и шкал генетических рисков в оптимизации подходов к выделению фокусных групп пациентов, нуждающихся в более активной, персонализированной профилактике и лечении ХКС. В настоящем обзоре рассматриваются основные генетические факторы риска развития ХКС и ОКС, методы стратификации риска с использованием полигенных шкал, а также отдельные перспективные направления для исследований в данной быстро развивающейся медицинской области.

Цель – рассмотреть генетические детерминанты, связанные с хроническими и острыми коронарными синдромами, ассоциированные как с неблагоприятным прогнозом, так и с меньшим количеством осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, представить варианты современных генетических шкал риска, позволяющие усовершенствовать методики прогнозирования риска неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен обзор данных литературных источников в международных и отечественных базах данных (PubMed, Eselvier, Medscape, Google Scholar, КиберЛенинка, eLIBRARY.RU) по вопросу генетических детерминант, связанных с хроническими и острыми коронарными синдромами, а также полигенных шкал риска. Проанализированы обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полногеномные ассоциативные исследования и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП).

По мере развития лабораторных технологий и повышения доступности полногеномных исследований активно стали развиваться методы анализа «больших данных». Такого характера научные исследования в зарубежной литературе принято называть полногеномными ассоциативными исследованиями (genome-wide association studies, GWAS). Они включают в себя большой перечень исследуемых ОНП на обширных выборках пациентов.

Например, в исследовании I. Ntalla и соавт. [8] изучались полногеномные ассоциации 425 196 образцов из Биобанка Великобритании (UK Biobank) у лиц с различными ССЗ, включая внезапную сердечную смерть, которые могут быть выявлены на ранних этапах развития на основе полногеномного анализа. Были получены данные об ассоциациях между семейной гиперхолестеринемией (СГХС), ОКС и мигренью. Показательной явилась ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов, детерминирующих развитие как ХКС, так и СН, что согласуется с клиническими данными в контексте этапности сердечно-сосудистого континуума. В то же время, в связи с относительно низкой распространенностью, не было получено достаточно четких геномных ассоциаций между развитием внезапной сердечной смерти, с одной стороны, и врожденными пороками сердца, систолической дисфункцией миокарда – с другой.

Результаты проведенных GWAS свидетельствуют о взаимосвязи целого ряда ОНП с развитием ХКС и ОКС, восемь из таких взаимосвязей были установлены в российской популяции [9]. В то же время, метаанализ R. S. Patel и соавт. [10] не выявил значимой связи между локусами хромосомы 9p21 и развитием ОКС и смертности от всех причин у европейцев с установленным ХКС, но была обнаружена слабая связь ОНП хромосомы 9p21 с потребностью в последующей реваскуляризации миокарда на фоне прогрессирующего атеросклероза.

Отмеченные выше ОНП были дополнительно изучены в ряде российских исследований для оценки возможностей прогнозирования клинических исходов у пациентов с ОКС и ХКС. Так, в исследовании Н. Г. Ложкиной и соавт. [4] изучены отдаленные исходы ОКС и выявлены три ОНП, ассоциированных со снижением риска сердечно-сосудистой смерти (генотипы AA (rs10757278), GG (rs 1333049), AA (rs4804611)), а также один генотип AC (rs2549513), который ассоциировался с увеличением риска неблагоприятного исхода у мужчин старше 55 лет.

П. А. Шестерня и соавт. [11] также оценивали ассоциации двух ОНП (rs10757278, rs13333049) с риском развития ИМ, фокусируя внимание на ОКС у лиц молодого возраста. Установлено, что риск-аллели С (rs13333049) и G (rs10757278) являлись предикторами развития ИМ в молодом возрасте вне зависимости от наличия традиционных внешнесредовых факторов риска и отягощенного анамнеза. При сопоставлении с результатами шкалы SCORE носительство риск-аллеля С (rs13333049) обладало большим предсказательным значением для пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска.

К сожалению, накопленных вариантов ОНП в отечественных исследованиях на отдельных этнических

группах российской популяции недостаточно для экстраполяции данных на всю этногеномику населения России. Следовательно, это научное направление требует накопления региональных генетических данных и создания федерального генетического регистра посредством многоцентровой межрегиональной кооперации.

Новые генетические маркеры развития ОКС и ХКС. Циркулирующая микроРНК. Определение уровня циркулирующих биологических маркеров повреждения миокарда в крови, таких как тропонин Т, миоглобин, кардиальный белок, связывающий жирные кислоты, или фракция МВ креатинфосфокиназы, являются высокоинформативными в диагностике и оценке прогноза ОКС. Однако в связи с относительно запоздалым диагностическим «срабатыванием» этих молекул, а также возможностью наличия у пациентов некардиальных причин повышения этих биомаркеров международными исследователями продолжают поиски более ранних маркеров с такой же высокой чувствительностью и специфичностью.

В последние годы в качестве потенциально нового класса генетических детерминант различными авторами рассматриваются малые молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) с учетом их разнообразных и специфичных для тканей и клеток биологических функций. Молекула микроРНК представляет собой 21-нуклеотидную цепь, которая участвует в большом количестве генетических регуляторных механизмов живых организмов. Выявлена ключевая роль микроРНК в нарушении баланса пролиферации, дифференцировки и апоптоза при развитии различных заболеваний [12]. Таким образом, циркулирующая микроРНК может быть как продуктом мертвых клеток, так и сигналом клеточного ответа живой клетки на биологическую стимуляцию.

O. S. Samani и соавт. [13] рассматривают микроРНК в качестве высокочувствительного генетического маркера ОКС, аргументируя свою позицию тем, что оценка микроРНК может дополнять клиническую ценность сердечного тропонина I: выявлены ассоциации уровня микроРНК с размерами зоны ишемии и некроза миокарда в первые 3 часа от развития симптомов ОКС. Авторами предприняты попытки разработки мультимаркерного индекса (микроРНК, тропонин I и копептин), повышающего диагностику ОКС в первые 1–3 часа от начала его симптомов.

A. Kaug и соавт. [14] провели систематический обзор исследований, в которых микроРНК изучались в качестве биомаркеров при хронических и острых коронарных синдромах. По результатам анализа, авторы сделали заключение о перспективах и проблемах данного направления диагностики. Согласно их заключению, микроРНК являются многообещающими биомаркерами, специфичными для конкретных заболеваний, которые могут дополнить традиционные биомаркеры различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые. Некоторые микроРНК, такие как miR-499, показали корреляцию между уровнем градиента их концентрации и повреждением миокарда, причем большее повреждение миокарда связано с более высокой концентрацией циркулирующей микроРНК. Однако поскольку обнаружение микроРНК может сильно различаться в зависимости от используемых методов и технологий, дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию

методологии обнаружения микроРНК и разработку «золотого» стандарта диагностики с применением автоматизации для сокращения времени анализа и повышения его диагностической значимости.

Длина теломерных участков – детерминанта развития ССЗ. Теломеры – концевые участки хромосом, представленные высококонсервативными гексануклеотидными повторами, которые связаны с белками шелтеринового комплекса (белкового комплекса, защищающего теломеры млекопитающих от механизмов репарации ДНК) и служат в основном для поддержания стабильности генома в раундах клеточного цикла. Деление соматических клеток сопровождается естественным укорочением теломерных участков за счет концевой недорепликации, связанной с неспособностью ДНК-полимеразы синтезировать копию ДНК с самого конца [15]. При этом рядом авторов показано, что уменьшение длины теломеров зафиксировано при ХКС и сахарном диабете 2-го типа (СД 2 типа) [16, 17].

В исследовании Н. А. Дорошук [18] были изучены ассоциации длины теломеров с риском отдаленных неблагоприятных исходов у больных ХКС. Установлено, что уменьшение длины теломеров ниже 61,4 относительных единиц у больных ХКС в возрасте 53–67 лет увеличивает риск развития неблагоприятного исхода (ИМ или острого нарушения мозгового кровообращения) в 2,4 раза, а укорочение теломеров на 19% увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 5 лет. При этом данный генетический маркер может существовать в неизменном виде значительное время, что дает ему преимущество перед существующими биомаркерами, отличающимися вариабельностью и невысокой устойчивостью в системном кровотоке.

Важно отметить, что большинство исследований в этом направлении являются экспериментальными (на мышах). Результаты этих работ разнородны и не могут быть адекватно экстраполированы на человеческую популяцию, о чем и сообщают в своем обзоре Т. Меуер и соавт. [19]. Исследователи обратили внимание на эпигенетическую составляющую в наследовании размеров теломер в зиготе, обусловленную значительной изменчивостью на фоне воздействия факторов внешней среды. Было также показано, что генетически детерминированные укороченные теломеры являются независимым предиктором высокого риска развития ССЗ. Более того, авторы также указывают на оксидативный стресс как основную причину укорочения теломер и связанное с ним повышение риска развития ХКС.

Кроме того, оксидативный стресс, как главный фактор укорочения теломер, может обуславливать развитие не только атеросклероза, но и других мультифакторных неинфекционных заболеваний (рак, СД 2 типа). Следовательно, длина теломер является одним из перспективных маркеров прогнозирования развития ХКС и ОКС, что обуславливает необходимость проведения более масштабных исследований.

Полигенные шкалы сердечно-сосудистого риска. Оценка генетического риска является самым ранним измеримым показателем сердечно-сосудистого прогноза. Полигенные шкалы риска как предиктивные модели рассматриваются в качестве инструмента раннего выявления пациентов с высоким риском развития ХКС/ОКС. Для этих целей были предложены но-

вые метрики, такие как интегрированное улучшение дискриминации (integrated discrimination index, IDI) и индекс чистой реклассификации (net reclassification improvement, NRI), специально разработанные для включения новых (в том числе генетических) факторов риска в уже существующие шкалы риска [20].

Однако большим препятствием для широкого внедрения полигенных шкал риска является генетическая вариабельность человеческой популяции. Так, например, описаны различия в частотах встречаемости двух дефектных аллелей гена *CYP2C19*, определяющих изменения в механизмах биотрансформации ксенобиотиков (в т. ч. лекарственных препаратов): у европеоидов и негроидов – 1–8%, у лиц монголоидной расы – 13–23%, что, несомненно, является значимым различием на уровне популяции [21].

Исследования полногеномных ассоциаций позволили идентифицировать более 100 локусов в геноме, связанных с ХКС, в свою очередь, генетические шкалы риска, основанные на GWAS, показали высокую чувствительность и специфичность для выявления случаев ХКС у лиц европеоидной расы.

В частности, A. Khera и соавт. [22] в своих исследованиях использовали алгоритм LDpred (linkage disequilibrium) для моделирования неравновесного сцепления и размера эффекта гена на развитие ХКС по данным Биобанка Великобритании, который включает более 6 млн генетических вариаций маркеров ХКС по всему геному. Данное исследование продемонстрировало, что с помощью полигенной шкалы риска GPS (Genome-wide Polygenic Score) удалось выявить значительное количество лиц, которые имеют мутации, повышающие риск развития ХКС и СН ишемической этиологии.

В исследовании M. Inoue и соавт. [23] риска развития ХКС на основе шкалы metaGRS (meta-genomic risk score) оценка с использованием генетических шкал риска была более достоверной, по сравнению с оценкой традиционных факторов риска, таких как курение или артериальная гипертензия.

Базируясь на опыте европейских исследований, L. Xiangfeng и соавт. [24] провели масштабное исследование на восточноазиатской популяции 2800 пациентов с ССЗ (включая ИБС, СД 2 типа, острое нарушение мозгового кровообращения или ИМ в анамнезе) и 2055 пациентов контроля без документально подтвержденных ССЗ. Обеим группам пациентов помимо определения традиционных факторов риска (курение, уровень глюкозы и холестерина в крови, индекс массы тела, уровень артериального давления) были проведены полногеномные исследования, результаты которых были оценены с помощью генетических шкал риска Pooled Cohort Equations (PCEs) и QRISK (QRE-SEARCH Cardiovascular Risk Algorithm). После пересмотра рисков развития сердечно-сосудистых событий с учетом генетических шкал пациенты средней группы риска перешли в категорию высокого риска с учетом генетических детерминант неблагоприятного исхода (сердечно-сосудистой смерти). Таким образом, результаты данного исследования согласуются с исследованиями европейской популяции и показывают значимый вклад генетических факторов в развитие осложнений ССЗ.

Международные эксперты не продемонстрировали единой точки зрения по поводу применения генетических шкал в кардиологической практике.

Установленный генетический риск модифицировать невозможно, а его оглашение здоровому человеку может вызвать психологическую травму (вплоть до развития фобий и депрессии). Поэтому данный подход более уместен у пациентов, у которых уже имеются клинические или субклинические проявления заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ХКС или атеросклероз периферических артерий. В таком случае генетические шкалы риска позволяют персонализированным путем подойти к наблюдению и лечению пациента, а при высоком генетическом риске предложить альтернативные методы наблюдения (например, телемедицинские технологии) с целью повышения приверженности к диагностике и лечению.

Однако результаты исследования A. Torkaamanі и соавт. [25] продемонстрировали, что пациенты в возрасте до 50 лет, входящие в верхний квартиль биологического риска, имеют возможность компенсировать его за счет модификации образа жизни, снижая относительный риск развития ХКС практически в 2 раза. Похожие результаты показывает исследование A. Khera и соавт. [26], где подчеркивается значение диеты и физических упражнений в модификации генетического риска. Также это исследование показало, что наилучшие прогнозы имелись у пациентов с благоприятным генетическим профилем, придерживающихся здорового образа жизни, подчеркивается также важность немедикаментозных методов профилактики развития коронарного атеросклероза.

Опубликованы результаты исследований, показывающие, что стратификация геномного риска может прогнозировать смертность от всех причин у пациентов, которым была проведена коронароангиография (КАГ) и оценка традиционных факторов риска. Так, в работе M. Levin и соавт. [27] было исследовано 1503 участника, которым проводилась КАГ с целью верификации КБС. У лиц с высоким полигенным риском значительно повышалась 5-летняя смертность от всех причин с учетом результатов КАГ и оценки традиционных факторов риска. Причем наиболее высокий риск наблюдался у лиц молодого возраста без ангиографических признаков коронарного атеросклероза.

Установление при сборе анамнеза наличия подтвержденных ССЗ у ближайших родственников пациента, особенно проявившихся в молодом возрасте, в частности ОКС и ХКС, СД 2 типа и внезапной сердечной смерти, имеет не меньшую клиническую и диагностическую ценность, чем расчет риска по генетическим шкалам, но требует гораздо меньше усилий со стороны врача, особенно в рамках ограниченного по времени амбулаторного приема. Поэтому выполнение полигенного теста несет в себе по-прежнему ряд контрверсий, касающихся эффективности и целесообразности его использования в клинической практике.

При этом важно понимать, что данные полигенного анализа могут существенно дополнить информацию о классических факторах риска, персонализируя подход к каждому конкретному пациенту.

Вероятно, одним из перспективных направлений в разработке методов прогнозирования клинических исходов ОКС и ХКС станет создание интегральных шкал стратификации риска, содержащих в себе генетические и негенетические факторы.

Применение тестирования ОНП в клинической практике и персонализированной терапии. Изменение активности белков, участвующих в транспорте

и метаболизме лекарственных препаратов, является одной из причин неэффективности терапии, что может грозить осложнениями, особенно в первые 12 месяцев после перенесенного ОКС. Изменение функциональной активности белков чаще всего связано с полиморфизмом кодирующих их генов.

Одним из самых распространенных антитромбоцитарных препаратов, применяемых на территории Российской Федерации, является Клопидогрел. Его метаболизм регулируется Р-гликопротеином и системой цитохромов P450. Известны гены, кодирующие эти белковые комплексы – *ABCВ1* и *CYP2C19* соответственно. Так, полиморфные варианты *2 и *3 *CYP2C19* ассоциированы со снижением активности фермента и развитием парадоксальной реакции на прием Клопидогрела в виде увеличения риска возникновения тромбоза стента и повышением риска смерти от сердечно-сосудистых событий практически вдвое. В исследовании GRAVITAS была доказана эффективность назначения нагрузочной дозы Клопидогрела у этой категории пациентов [28]. В таких случаях исследование генетического профиля на догоспитальном этапе или в приемном отделении может сориентировать клинициста относительно оптимальной стратегии подбора антитромбоцитарной терапии пациенту, снижая риск тромбоза стента и смерти от осложненной ОКС.

При рассмотрении вопроса практического применения вышеописанных методик важно учитывать время выполнения молекулярного теста (turnaround time, TAT), которое в большинстве случаев непродолжительно, однако экономически целесообразно само исследование проводить для нескольких (иногда и десятков) образцов биоматериала одновременно. С этой точки зрения весьма перспективным представляется использование методов секвенирования нового поколения (new generation sequencing, NGS) в качестве ведущего научного метода для ретроспективного анализа биобанка образцов с четкими критериями включения/исключения. В то же время для выполнения индивидуальных, в том числе по «cito», исследований в клинической практике перспективным является разработка и внедрение молекулярных методик, основанных на анализе кривых плавления высокого разрешения (high resolution melting analysis,

HRMA). В основе метода лежит анализ флуоресценции кривых плавления продуктов амплификации, полученных при контролируемом нагреве термоблока амплификатора, с помощью специализированного коммерческого программного обеспечения. Данный метод не требует дополнительной обработки образцов после проведения ПЦР (что чревато контаминацией ампликонами). В комбинации с ПЦР в режиме реального времени данный подход позволяет выполнять простой, полуавтоматический и экономически эффективный анализ образца на наличие мутаций/ОНП в образце [29].

Рядом исследователей [30] разработаны надежные тест-системы, позволяющие проводить быстрое сканирование экзонов и экзон-интронных границ целевого гена (генов), используя в качестве матрицы образцы геномной ДНК (гДНК), методом HRM-анализа. Более того, модификация метода метил-специфичного анализа кривых плавления (MS-HRM) позволяет проводить эпигенетические исследования статуса метилирования промоторов в целевых генах, в том числе гене теломеразы *hTERT* [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические исследования открыли новую веху в диагностике и рискметрии сердечно-сосудистых заболеваний, однако «белых пятен» по-прежнему остается множество. Основная проблема – отсутствие международного банка биомедицинских данных, содержащего этногенные особенности различных человеческих популяций планеты. Нет единого подхода к использованию генетических шкал в практике несмотря на установленные однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с риском развития хронического или острого коронарного синдрома и их осложнений. С целью уменьшения затратности и упрощения процесса диагностики требуется разработка новых систем детекции генетических детерминант, обладающих чувствительностью и специфичностью наравне с методом ПЦР в реальном времени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Здравоохранение // Федер. служба гос. статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 02.02.2023).
2. 10 ведущих причин смерти в мире // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 02.02.2023).
3. Аверков О. В., Дупляков Д. В., Гиляров М. Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиолог. журн. 2020. Т. 25, № 11. С. 4103.
4. Шестерня П. А., Никулина С. Ю., Шульман В. А. и др. Перспективы использования генотипирования полиморфизмов хромосомы 9p21 с целью стратификации риска инфаркта миокарда у лиц молодого возраста // Клиницист. 2013. № 2. С. 18–22.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020. Vol. 41, No. 3. P. 407–477.

REFERENCES

1. Zdravookhranenie. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: 02.02.2023). (In Russian).
2. The Top 10 Causes of Death. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed: 02.02.2023). (In Russian).
3. Averkov O. V., Duplyakov D. V., Gilyarov M. Yu. et al. 2020 Clinical Practice Guidelines for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020. Vol. 25, No. 11. P. 4103. (In Russian).
4. Shesternya P. A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A. et al. Prospects for the Use of Genotyping for Chromosome 9p21.3 Polymorphisms for Myocardial Infarction Risk Stratification in Young People. The Clinician. 2013. No. 2. P. 18–22. (In Russian).
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020. Vol. 41, No. 3. P. 407–477.

6. Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Рос. кардиолог. журн. 2020. № 2. С. 119–182.
7. Libby P., Gerszten R. E., Ridker P. M. Biomarkers, Proteomics, Metabolomics, and Personalized Medicine. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2014. P. 84–93.
8. Ntalla I., Kanoni S., Zeng L. et al. Genetic Risk Score for Coronary Disease Identifies Predispositions to Cardiovascular and Non-cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 73, No. 23. P. 2932–2942.
9. Maksimov V. N., Orlov P. S., Ivanova A. A., Lozhkina N. G., Kuimov A. D., Savchenko S. V., Novoselov V. P., Voevoda M. I., Malyutina S. K. Complex Evaluation of the Significance of Populational Genetic Markers Associated with Myocardial Infarction and Risk Factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2017. Vol. 10. P. 33–41. (In Russian).
10. Patel R. S., Schmidt A. F., Tragante V. et al. Association of Chromosome 9p21 with Subsequent Coronary Heart Disease Events: A GENIUS-CHD Study of Individual Participant Data. *Circ Genom Precis Med.* 2019. Vol. 12, No. 4. P. e002471.
11. Шестерня П. А., Никулина С. Ю., Шульман В. А. и др. Перспективы использования генотипирования полиморфизмов хромосомы 9p21. 3 с целью стратификации риска инфаркта миокарда у лиц молодого возраста // Клиницист. 2013. № 2. С. 18–22.
12. Кашапова А. Т., Гилязова И. Р. Общая характеристика и биогенез микроРНК // Молодеж. науч. форум: естеств. и мед. науки. 2016. № 3. С. 18–21.
13. Shirvani Samani O., Meder B. MicroRNA Assays for Acute Coronary Syndromes. *Diagnosis.* 2016. Vol. 3, No. 4. P. 183–188.
14. Kaur A., Mackin S. T., Schlosser K. et al. Systematic Review of MicroRNA Biomarkers in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, No. 6. P. 1113–1124.
15. Bernadotte A., Mikhelson V. M., Spivak I. M. Markers of Cellular Senescence. Telomere Shortening as a Marker of Cellular Senescence. *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8, No. 1. P. 3–11.
16. Rezman A. Telomeres, Oxidative Stress, and Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2017. Vol. 38, No. 41. P. 3105–3107.
17. Willeit P., Raschenberger J., Heydon E. E. et al. Leucocyte Telomere Length and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: New Prospective Cohort Study and Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 11. P. e112483.
18. Дорошчук Н. А., Ланкин В. З., Тихазе А. К. и др. Длина теломеров как биомаркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца // Терапевт. архив. 2021. Т. 93, № 1. С. 20–24.
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 72, No. 7. P. 805–813.
20. Leening M. J. G., Steyerberg E. W., Van Calster B., D'Agostino R. B. Sr, Pencina M. J. Net Reclassification Improvement and Integrated Discrimination Improvement Require Calibrated Models: Relevance from a Marker and Model Perspective. *Stat Med.* 2014. Vol. 33, No. 19. P. 3415–3418.
21. Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты // Рос. кардиолог. журн. 2014. № 10. С. 64–68.
22. Khera A. V., Chaffin M., Aragam K. G. et al. Genome-Wide Polygenic Scores for Common Diseases Identify Individuals with Risk Equivalent to Monogenic Mutations. *Nature Genetics.* 2018. Vol. 50, No. 9. P. 1219–1224.
23. Inouye M., Abraham G., Nelson C. P. et al. Genomic Risk Prediction of coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. Vol. 72, No. 16. P. 1883–1893.
24. Lu X., Liu Z., Cui Q. et al. A Polygenic Risk Score Improves Risk Stratification of coronary Artery Disease: A Large-Scale Prospective Chinese Cohort Study. *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, No. 18. P. 1702–1711.
25. Torkamani A., Wineinger N. E., Topol E. J. The Personal and Clinical Utility of Polygenic Risk Scores. *Nature Reviews Genetics.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 581–590.
6. The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Russian Journal of Cardiology.* 2020. No. 2. P. 119–182. (In Russian).
7. Libby P., Gerszten R. E., Ridker P. M. Biomarkers, Proteomics, Metabolomics, and Personalized Medicine. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2014. P. 84–93.
8. Ntalla I., Kanoni S., Zeng L. et al. Genetic Risk Score for Coronary Disease Identifies Predispositions to Cardiovascular and Non-cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 73, No. 23. P. 2932–2942.
9. Maksimov V. N., Orlov P. S., Ivanova A. A., Lozhkina N. G., Kuimov A. D., Savchenko S. V., Novoselov V. P., Voevoda M. I., Malyutina S. K. Complex Evaluation of the Significance of Populational Genetic Markers Associated with Myocardial Infarction and Risk Factors. *Russian Journal of Cardiology.* 2017. Vol. 10. P. 33–41. (In Russian).
10. Patel R. S., Schmidt A. F., Tragante V. et al. Association of Chromosome 9p21 with Subsequent Coronary Heart Disease Events: A GENIUS-CHD Study of Individual Participant Data. *Circ Genom Precis Med.* 2019. Vol. 12, No. 4. P. e002471.
11. Shesternya P. A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A. et al. Prospects for the Use of Genotyping for Chromosome 9p21.3 Polymorphisms for Myocardial Infarction Risk Stratification in Young People. *The Clinician.* 2013. No. 2. P. 18–22. (In Russian).
12. Kashapova A. T., Gilyazova I. R. Obschaia kharakteristika i biogenez mikroRNK. *Molodezh. nauch. forum: estestv. i med. nauki.* 2016. No. 3. P. 18–21. (In Russian).
13. Shirvani Samani O., Meder B. MicroRNA Assays for Acute Coronary Syndromes. *Diagnosis.* 2016. Vol. 3, No. 4. P. 183–188.
14. Kaur A., Mackin S. T., Schlosser K. et al. Systematic Review of MicroRNA Biomarkers in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, No. 6. P. 1113–1124.
15. Bernadotte A., Mikhelson V. M., Spivak I. M. Markers of Cellular Senescence. Telomere Shortening as a Marker of Cellular Senescence. *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8, No. 1. P. 3–11.
16. Rezman A. Telomeres, Oxidative Stress, and Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2017. Vol. 38, No. 41. P. 3105–3107.
17. Willeit P., Raschenberger J., Heydon E. E. et al. Leucocyte Telomere Length and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: New Prospective Cohort Study and Literature-Based Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 11. P. e112483.
18. Doroshchuk N. A., Lankin V. Z., Tikhaze A. K. et al. Telomere Length as a Biomarker of the Risk of Cardiovascular Complications in Patients with Coronary Heart Disease. *Terapevt. arkhiv.* 2021. Vol. 93, No. 1. P. 20–24. (In Russian).
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 72, No. 7. P. 805–813.
20. Leening M. J. G., Steyerberg E. W., Van Calster B., D'Agostino R. B. Sr, Pencina M. J. Net Reclassification Improvement and Integrated Discrimination Improvement Require Calibrated Models: Relevance from a Marker and Model Perspective. *Stat Med.* 2014. Vol. 33, No. 19. P. 3415–3418.
21. Kireeva V. V., Kokh N. V., Lifshits G. I. et al. Endothelial Dysfunction as Cornerstone of Cardiovascular Events: Molecular and Pharmaceutical Aspects. *Russian Journal of Cardiology.* 2014. No. 10. P. 64–68. (In Russian).
22. Khera A. V., Chaffin M., Aragam K. G. et al. Genome-Wide Polygenic Scores for Common Diseases Identify Individuals with Risk Equivalent to Monogenic Mutations. *Nature Genetics.* 2018. Vol. 50, No. 9. P. 1219–1224.
23. Inouye M., Abraham G., Nelson C. P. et al. Genomic Risk Prediction of coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018. Vol. 72, No. 16. P. 1883–1893.
24. Lu X., Liu Z., Cui Q. et al. A Polygenic Risk Score Improves Risk Stratification of coronary Artery Disease: A Large-Scale Prospective Chinese Cohort Study. *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, No. 18. P. 1702–1711.
25. Torkamani A., Wineinger N. E., Topol E. J. The Personal and Clinical Utility of Polygenic Risk Scores. *Nature Reviews Genetics.* 2018. Vol. 19, No. 9. P. 581–590.

26. Khera A. V., Emdin C. A., Drake I. et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375, No. 24. P. 2349–2358.
27. Levin M. G., Kember R. L., Judy R. et al. Genomic risk Stratification Predicts All-Cause Mortality after Cardiac Catheterization. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018. Vol. 11, No. 11. P. e002352.
28. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S. et al. Standard-vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention: The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011. Vol. 305, No. 11. P. 1097–1105.
29. Pryor R. J., Myrick J. T., Palais R. A. et al. High-Speed Melting Analysis: The Effect of Melting Rate on Small Amplicon Microfluidic Genotyping. *Clinical Chemistry*. 2017. Vol. 63, No. 10. P. 1624–1632.
30. Донников М. Ю., Мещеряков В. В. Поиск генных мутаций при муковисцидозе у детей методом анализа кривых плавления // Сиб. науч. мед. журн. 2018. Т. 38, № 2. С. 13–21.
31. Hussmann D., Hansen L. L. Methylation-Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM). *Methods in Molecular Biology*. 2018. Vol. 1708. P. 551–571.
26. Khera A. V., Emdin C. A., Drake I. et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375, No. 24. P. 2349–2358.
27. Levin M. G., Kember R. L., Judy R. et al. Genomic risk Stratification Predicts All-Cause Mortality after Cardiac Catheterization. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018. Vol. 11, No. 11. P. e002352.
28. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S. et al. Standard-vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing after Percutaneous Coronary Intervention: The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011. Vol. 305, No. 11. P. 1097–1105.
29. Pryor R. J., Myrick J. T., Palais R. A. et al. High-Speed Melting Analysis: The Effect of Melting Rate on Small Amplicon Microfluidic Genotyping. *Clinical Chemistry*. 2017. Vol. 63, No. 10. P. 1624–1632.
30. Donnikov M. Yu., Meshcheryakov V. V. The Search for Gene Mutations at Cystic Fibrosis in Children by the Method of High-Resolution Melting Analysis. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2018. Vol. 38, No. 2. P. 13–21. (In Russian).
31. Hussmann D., Hansen L. L. Methylation-Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM). *Methods in Molecular Biology*. 2018. Vol. 1708. P. 551–571.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

В. Е. Секисова – аспирант, ассистент.

А. С. Воробьев – кандидат медицинских наук, доцент.

К. Ю. Николаев – доктор медицинских наук, профессор.

И. А. Урванцева – кандидат медицинских наук, главный врач.

М. Ю. Донников – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Л. В. Коваленко – доктор медицинских наук, профессор.

А. Э. Каспарова – доктор медицинских наук, профессор.

Е. А. Ратушная – врач сердечно-сосудистый хирург.

А. И. Безденежных – клинический ординатор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

V. E. Sekisova – Postgraduate, Assistant Professor.

A. S. Vorobyov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor.

K. Yu. Nikolaev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

I. A. Urvantseva – Candidate of Sciences (Medicine), Chief Medical Officer.

M. Yu. Donnikov – Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher.

L. V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

A. E. Kasparova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

E. A. Ratushnaya – Cardiovascular Surgeon.

A. I. Bezdenzhnykh – Resident Medical Officer.