

Современные подходы к оценке индивидуального риска развития ИБС: состояние, проблемы, перспективы

В.Н. Максимов^{1, 2, 3}, С.В. Минних^{1, 2}, А.А. Иванова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной ненасильственных смертей в мире. Критерии формирования групп повышенного риска необходимы для первичной профилактики развития заболеваний. Это послужило толчком для проведения исследований по разработке рискометров. В обзоре представлено описание современных проблем оценки индивидуального риска ИБС. Основные подходы к созданию рискометров не претерпели существенных изменений на протяжении нескольких десятилетий. Увеличение размера групп исследования и количества молекулярно-генетических маркеров, несомненно, дает определенные результаты. Однако для того чтобы перейти от популяционного уровня к индивидуальному, необходимо учитывать гораздо больше факторов при оценке. То есть необходимо научиться анализировать сложнейший набор данных одного человека (геном, транскриптом, метилом, протеом, а может быть, и микробиом) не только с глубоким пониманием механизмов его функционирования (от зачатия до смерти), но и возможных нарушений, исходя из имеющихся признаков. А для этого необходимо опираться не только и не столько на статистические данные, сколько на максимально похожие наборы индивидуальных данных (в первую очередь, родственников). Представляется, что оценивать сходство должна система искусственного интеллекта, обученная на колоссальном массиве индивидуальных данных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метилирование, теломеры, сердечно-сосудистые факторы риска, миРНК, персонализированная оценка риска развития ИБС, олигогенные заболевания, некодирующие РНК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетных проектов FWNR-2024-0004 и FWNR-2022-0021.

Автор для переписки: Максимов В.Н., e-mail: medik11@mail.ru

Для цитирования: Максимов В.Н., Минних С.В., Иванова А.А. Современные подходы к оценке индивидуального риска развития ИБС: состояние, проблемы, перспективы. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 154–161. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-154-161

Modern approaches to the assessment of individual risk of CHD development: status, problems, prospects

V.N Maksimov^{1, 2, 3}, S.V. Minnikh^{1, 2}, A.A. Ivanova¹

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russia*

³ *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia*

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of non-violent deaths in the world. Criteria for the formation of high-risk groups are necessary for primary prevention of disease development. This was the reason for research on the development of riskmeters. A brief description of the history of the creation of CHD riskmeters. The review provides a description of the current challenges in assessing individual risk for CHD. The main approaches to the creation of riskmeters have not changed significantly for several decades. The increase in the size of study groups and the number of molecular genetic markers undoubtedly give certain results. However, in order to move from the population level to the individual level, it is necessary to take into account many more factors in the assessment. That is, it is necessary to learn how to analyze the most complex set of data of one person (genome, transcriptome, proteome, and maybe even microbiome) not only with a deep understanding of the mechanisms of its functioning (from conception to death), but also possible disorders, based on the available features. And for this purpose it is necessary to rely not only and not so much on statistical data, but on maximally similar sets of individual data (first of all, relatives). It seems that similarity should be evaluated by an artificial intelligence system trained on a colossal array of individual data.

Keywords: coronary artery disease, methylation; telomere, cardiovascular risk factors, miRNA, personalized risk assessment for CHD development, oligogenic disease, non-coding RNAs.

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

Funding. The study was carried out within the framework of budget projects FWNR-2024-0004 and FWNR-2022-0021.

Correspondence: Maksimov V.N., e-mail: medik11@mail.ru

Citation: Maksimov V.N., Minnikh S.V., Ivanova A.A. Modern approaches to the assessment of individual risk of CHD development: status, problems, prospects. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 154–161. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-154-161

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной ненасильственных смертей в мире. Среди них лидирует ИБС, на которую по данным за 2020 г. приходится 16 % от всех смертей в мире (126 миллионов человек) [1, 2]. В связи с этим снижение заболеваемости и смертности от ИБС является актуальнейшей задачей. Профилактика может быть первичной и вторичной. Как, известно первичная профилактика ИБС значительно эффективней и дешевле вторичной. Вторичная профилактика направлена на раннее выявление и предупреждение

обострений, осложнений и хронизации заболеваний, после первых их проявлений. То есть группы вмешательства уже определены самим фактом наличия заболевания, тогда как для проведения первичной профилактики необходимо формировать группы повышенного риска развития заболевания. А для этого должны быть определены критерии формирования таких групп. До того как стали широко доступны современные молекулярно-генетические методы исследований, основой подход базировался на представлении о ключевых факторах риска развития заболевания. Сначала они были определены исходя из данных о патогенезе забо-

левания, в последующем подтверждены в ходе масштабных популяционных проспективных исследований, с дальнейшей разработкой риск-метров (Framingham Heart Study, PROCAM) [3, 4]. В 2003 г. была предложена система Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [5]. Однако довольно быстро стало понятно, что риск-метры, включающие только традиционные факторы риска и даже учитывающие наличие/отсутствие отягощенного по ИБС семейного анамнеза, оказались не столь точны в оценке риска, насколько представлялось изначально. В это время начали активно развиваться современные молекулярно-генетические методы исследований. На первом этапе пытались улучшить прогностическую точность существующих на тот момент риск-метров включением в них относительно небольшого количества полиморфизмов генов-кандидатов. И даже получили статистически значимый добавочный предсказательный эффект по сравнению только с традиционными факторами риска, что позволило авторам поставить вопрос о целесообразности введения генетического риск-метра [6]. Далее предпринимались попытки оценки информативности чисто генетических риск-метров, включающих различное число генетических маркеров — от 3–5 до сотни. Например, риск-метр из пяти ОНП тестировался известной компанией Celera [7]. Однако значимость одного из маркеров гена *KIF6* была поставлена под сомнение в крупном международном исследовании, включавшем анализ более 57 000 человек [8].

Обзор литературы

В одном из обширных современных обзоров состояния проблемы разработки генетических риск-метров ИБС приводится большой список маркеров, изученных на ассоциацию с ИБС за последние два десятилетия [9]. Подводя итоги, авторы пишут, что в большинстве исследований показано улучшение прогностической точности существующих калькуляторов риска ИБС при добавлении в их состав генетических маркеров. Однако есть ряд исследований, в которых такого результата получить не удалось [9]. Неудачи были в виде отсутствия как ассоциаций, изучаемых ОНП маркеров с ИБС, так и улучшения прогностической точности риск-метра при добавлении в него генетических маркеров. Первая проблема может быть связана, в частности, с разной этнической принадлежностью изучаемых групп. ОНП-маркеры нередко не являются собственно причинными вариантами нуклеотидной последовательности, влияние которых обуславливает наличие ассоциации с ИБС. Эти

ОНП-маркеры просто входят в один блок сцепления с причинными вариантами нуклеотидной последовательности. А блоки сцепления могут отличаться в разных этнических группах, что приводит к противоречивым на первый взгляд результатам: ОНП, ассоциированный с ИБС в одной популяции, оказывается не связанным с ней в другой. Вероятно, детальный функциональный анализ SNP перед включением их риск-метр позволит увеличить воспроизводимость результатов применения таких риск-метров. Безусловно, на результат влияют и другие факторы: размер исследуемых групп, критерии их формирования, количество и тип включенных SNP (экзонные, интронные, внегенные, синонимичные и несинонимичные), использованные статистические подходы и другие факторы. До недавнего времени большинство исследований проводилось на когортах европеоидов, поэтому результаты могут быть не применимы к другим расовым группам. В недавней работе A.I. Campos et al. (2023) показывают с помощью моделирования и применения на реальных данных, что корректировка GWAS-анализа для расчета полигенных рисков увеличивает статистическую мощность при поиске ассоциаций. Они применили этот метод для анализа семи признаков, имеющихся в трех крупных биобанках с участниками восточно-азиатского происхождения (всего $n = 340\,000$), и сообщили о 139 дополнительных ассоциациях между признаками. Они также представили двухэтапную стратегию метаанализа, в соответствии с которой в когортах, вносящих свой вклад, повторно проводится GWAS с поправками на полигенные риски, полученные в ходе первого раунда стандартного метаанализа. В среднем по всем признакам этот подход позволил увеличить число обнаруженных ассоциаций в 1,26 раза [10].

Чипы не вполне подходят для решения такой задачи, как персонализированная оценка риска. Чипы плохо работают с редкими вариантами [11]. А именно они вносят основной вклад в развитие патологических фенотипов [12]. То есть в идеале необходимо секвенировать геном методами, позволяющими обнаружить делеции, инверсии, дубликации, протяженные повторы и другие перестройки, с последующим переанализом по мере накопления знаний.

Недостаточно уделяется внимание олигогенности как причине развития патологического фенотипа. К клиническим проявлениям приводят мутации как в генах одного типа обмена, так и в генах разных типов обмена, но продукты этих генов работают в одной клетке. Исследования олигогенности идут уже больше 10 лет, и есть определенный накопленный факти-

ческий материал, который стал доступней широкому кругу ученых с появлением базы данных OLIDA [13]. Но применительно к ССЗ данных немного, особенно это касается ИБС. Есть отдельные публикации клинических случаев. Например, статья 2022 г., где авторы пишут, что это первое сообщение о гетерозиготном фенотипе FH, вызванном, возможно, олигогенными вариантами генов *PCSK9* и *ABCG5*, осложненным дефицитом CD36 типа I, вызванным новой гомозиготной мутацией. И фенотип FH, и дефицит CD36 могли вызвать обширный атеросклероз, приведший к острому инфаркту миокарда [14]. Есть исследования на сравнительно небольших выборках. В Германии выполнили экзомное секвенирование 255 немецких пациентов с преждевременным ИМ и положительным семейным анамнезом по ИБС и обнаружили ряд олигогенных случаев FH [15]. В Японии набрали 500 человек с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, провели секвенирование экзонов трех генов FH (*LDLR*, *APOB* и *PCSK9*) и четырех дополнительных генов, изменяющих уровень ЛПНП (*ABCG5*, *ABCG8*, *APOE* и *LDLRAP1*). У 27 пациентов (5 %) обнаружили олигогенный вариант FH. Примечательно, что пациенты с олигогенной FH имели более высокий уровень холестерина ЛПНП, чем пациенты с моногенным FH [16]. Есть отдельные экспериментальные работы на животных по изучению олигогенности ССЗ. Исследование на мышях с направленными генными мутациями, влияющими на функции натрийуретических пептидов (НП) и рецепторов натрийуретических пептидов (РНП) показало, что взаимодействие между несколькими аллелями может определять генетическую предрасположенность к гипертонии, почечной недостаточности и застойной сердечной недостаточности. Исследования дупликаций генов выявили мутации, защищающие от повышения артериального давления и сердечно-сосудистых событий, что дает основание полагать, что определенные аллели могут обуславливать устойчивость к гипертонии и сердечно-сосудистым заболеваниям. Такие работы способствуют расширению наших знаний о роли отдельных генов в дозозависимой регуляции гипертонии и сердечно-сосудистых событий [17]. Результаты систематической работы над идентификацией олигогенных вариантов развития ИБС даже в существующих на данный момент биобанках пока не опубликованы.

Недостаточно уделяется внимания роли метилирования и других эпигеномных феноменов в прогнозе развития ИБС. Хотя, безусловно, идет изучение вклада нарушений метилирования в риск развития ИБС как отдельных генов

[25], так и с использованием чиповых технологий, эпигеномных широкомасштабных ассоциативных исследований (EWAS) [26]. И есть даже попытки комплексного подхода. F. Sánchez-Cabo et al. изучили метиломику, транскриптомику и протеомику плазмы цельной крови у 391 участника исследования Progression of Early Sub-clinical Atherosclerosis. Они показали, что наличие, распространение и прогрессирование суб-клинического атеросклероза у бессимптомных людей среднего возраста связано с ускорением эпигенетического возраста по Гримму. Анализ с использованием данных транскриптомики и протеомики указывает на ключевую роль системного воспаления в этой ассоциации (*IL1B*, *OSM*, *TLR5* и *CD14*) [30]. В Шотландии было проведено EWAS. Анализ метилирования ДНК проводился на 752 722 CpG-сайтах в образцах цельной крови 18 413 добровольцев из семейно-структурированного популяционного когортного исследования «Generation Scotland» (возраст от 18 до 99 лет). Кроме того, авторы провели анализ литературы для выявления существующих EWAS для всех 19 тестируемых заболеваний. Поиск был проведен в MEDLINE, Embase, Web of Science и на серверах препринтов для получения соответствующих статей, проиндексированных по состоянию на 27 марта 2023 г. Пятьдесят четыре из примерно 2 000 проиндексированных статей отвечали критериям включения: оценивали метилирование ДНК в крови, имели >20 человек в каждой группе сравнения и изучали одно из 19 рассматриваемых состояний. Авторы выявили 69 ассоциаций между CpGs и распространенностью четырех заболеваний. Этими состояниями были рак молочной железы, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа [26]. Но в собственном исследовании они не обнаружили связь метилирования с инцидентной ишемической болезнью сердца. Авторы нашли всего 54 исследования для анализа, хотя использовали довольно мягкие критерии отбора. То есть исследований по этой теме действительно пока мало.

За последние полвека значительно выросла заболеваемость и смертность от ИБС. ДНК населения за это время не могла существенно измениться. Но могло измениться функционирование ДНК, на которое влияет целый ряд эпигенетических факторов. Причем начинают они влиять уже внутриутробно и часто необратимо. Это перепрограммирование способствует развитию в зрелом возрасте таких сердечно-сосудистых заболеваний, как гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, а также повышенной восприимчивости

к ишемическим повреждениям. Пренатальное воздействие таких лекарственных препаратов, как глюкокортикоиды, антибиотики, антидепрессанты, противоэпилептические средства, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте. Кроме того, наблюдательные и экспериментальные исследования на животных продемонстрировали связь между пренатальным воздействием лекарственных препаратов и программированием сердечно-сосудистых заболеваний у потомства [27]. В постнатальном периоде неблагоприятный образ жизни может вызывать эпигенетическое старение, которое играет важную роль в развитии ИБС [28]. Это было показано в проспективном исследовании China Kadoorie Biobank. Ускорение старения по метилированию ДНК (Age) по сравнению с хронологическим возрастом ассоциировалось с увеличением риска ИБС (ОР = 1,30; 95 % ДИ 1,09, 1,56; $p = 0,003$). Среднее количество сигарет в день и отношение объема талии к объему бедер были положительно связаны с Age; потребление красного мяса отрицательно связано с Age, ускоренное старение отмечено у тех, кто никогда или редко потреблял красное мясо ($p < 0,05$) [29].

Относительно мало изучена роль некодирующих РНК. Пока основное внимание уделяется мРНК, так как они вовлечены в ряд патологических процессов, связанных с ИМ и фазами после ИМ, такими как воспаление, апоптоз, ангиогенез и фиброз [18]. Однако не менее важны длинные некодирующие РНК. Эти lncRNA в целом имеют меньше экзонов, короче по длине, чем белок-кодирующие гены, и имеют относительно низкий уровень экспрессии. Расположены гены этих длинных некодирующих РНК вблизи связанных с ИБС генов факторов транскрипции и генов-регуляторов гладкомышечных клеток, что указывает на важность их функции при ИБС. Экспрессия большого и разнообразного набора lncRNAs в гладкомышечных клетках коронарных артерий человека очень быстро меняется в ответ на стимулы, связанные с ИБС. Динамические изменения в экспрессии этих lncRNA соответствуют изменениям в транскрипционных программах, которые имеют отношение к ИБС, что позволяет предположить значительную роль lncRNA в развитии ИБС [19]. Крупномасштабные исследования с использованием полногеномного секвенирования (WGS) и новые статистические методы анализа дают возможность оценить больше ассоциаций между редкими вариантами в генах *lncRNA* и липидным обменом по всему геному [20].

Как известно, митохондрии являются центрами энергетического обмена, и последние

данные свидетельствуют о том, что снижение функции митохондрий, вызванное снижением контроля их качества, может играть ключевую роль в повреждении миокарда, вызванном нарушениями энергетического обмена. В условиях хронического энергетического стресса митохондрии подвергаются патологическому делению, в то время как митофагия, слияние и биогенез митохондрий подавляются, а баланс и перенос митохондриальных белков нарушаются, что приводит к накоплению нефункциональных и поврежденных митохондрий. Как следствие, поврежденные митохондрии приводят к энергетическому истощению миокарда и накоплению большого количества реактивных форм кислорода, что еще больше усугубляет дисбаланс в контроле качества митохондрий и формирует порочный круг. Кроме того, в патогенезе повреждения миокарда участвуют нарушение координации митохондрий, дисбаланс кальциевого гомеостаза и эпигенетические изменения. Эти патологические изменения вызывают быстрое прогрессирование повреждения миокарда, что в конечном итоге приводит к сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти [21]. Кроме качества митохондрий также важно и их количество, и количество копий митохондриальной ДНК [22]. Еще одним недостаточно изученным фактором риска развития сердечной дисфункции является возраст-зависимое накопление соматических мутаций в кардиомиоцитах [23]. Есть данные о связи риска развития ИБС с длиной теломера, как еще одним возраст-зависимым показателем [24].

Возможно, для достижения желаемого результата в виде персонализированной оценки риска развития ИБС и других патологических фенотипов придется кардинально поменять аналитические подходы. За последние десятилетия в исследованиях по изучению ассоциации ОНП с ИБС методы анализа данных существенно не менялись. Модель пропорциональных рисков Кокса и логистический регрессионный анализ остаются одними из самых популярных методов поиска связи между заболеванием и генетическими факторами. Для оценки выживаемости используются как модель пропорциональных рисков Кокса, так и метод Каплана – Мейера. Связь между GRS и антропометрическими и биохимическими параметрами оценивается с помощью линейной регрессии. ROC, AUC или C-статистика, NRI и интегральное улучшение дискриминации являются показателями качества генетической оценки риска по сравнению с традиционными факторами риска [9]. В какой-то момент складывается впечатление, что масштабирование всех доступных параметров

может привести к желаемому результату (увеличение размеров выборок, увеличение количества факторов, включенных в анализ, генетических и негенетических). Например, в исследовании, выполненном в Швеции (23 595 участников), показано, что увеличение количества ОНП с 27 до 50 (GRS50) улучшило прогнозирование риска ИБС. Добавление 50 SNP к установленным факторам риска улучшило дискриминацию и реклассификацию. У молодых участников (возраст ниже среднего) с высоким уровнем GRS50 риск был в 2,4 раза выше (95 % ДИ: 1,85–3,12), чем с низким уровнем GRS50 [30]. В другом исследовании количество участников было в 20 раз больше, количество ОНП достигло 1,7 млн. Авторы разработали новый геномный рискометр ИБС (metaGRS). Коэффициент опасности (HR) для САД составил 1,71 (95 % ДИ 1,68–1,73) на SD увеличения метаГРС. Авторы полагают, что этот геномный рискометр существенно продвигает концепцию использования геномной информации для оценки индивидуального риска развития ИБС и подчеркивает потенциал геномного скрининга в раннем возрасте для дополнения традиционных оценок риска [32].

Закключение

С учетом всего вышесказанного, без кардинального изменения аналитических подходов достичь желаемого результата в виде персонализированной оценки риска развития ИБС и других патологических фенотипов не получится. Слишком сложная и многомерная эта задача — оценка индивидуального риска развития болезни. Вероятно, мы приблизимся к ее решению, только накопив колоссальный массив индивидуальных данных и разработав на основе искусственного интеллекта адекватные задаче методы анализа. То есть когда научимся анализировать самый сложный комплекс данных одного человека (геном, транскриптом, протеом, метилом, а может быть, и микробиом) не только с глубоким пониманием механизмов его функционирования (от зачатия до смерти), но и возможных нарушений, исходя из имеющихся особенностей. А в последнем будем опираться не только и не столько на статистические данные, сколько на максимально сходные комплексы индивидуальных данных (в первую очередь родственников). Сходство будет оценивать система искусственного интеллекта, обученная на колоссальном массиве индивидуальных данных.

Список литературы / References

1. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., Baniyas M.Y., Al Suwaidi S.K.B.M., Al Katheeri R., Alblooshi F.M.K., Almatrooshi M.E.A.H., Alzaabi M.E.H., Al Darmaki R.S., Lootah S.N.A.H. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*, 2020; 12 (7): e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
2. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*, 2019; 12 (6): e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375
3. Brindle P., Emberson J., Lampe F., Walker M., Whincup P., Fahey T., Ebrahim S. Predictive accuracy of the framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*, 2003; 327 (7426): 1267. doi: 10.1136/bmj.327.7426.1267
4. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*, 2002; 105 (3): 310–315. doi: 10.1161/hc0302.102575
5. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., de Backer G., de Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., Njølstad I., Oganov R.G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I.M.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.*, 2003; 24 (11): 987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3
6. Morrison A.C., Bare L.A., Chambless L.E., Ellis S.G., Malloy M., Kane J.P., Pankow J.S., Devlin J.J., Willerson J.T., Boerwinkle E. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.*, 2007; 166 (1): 28–35. doi: 10.1093/aje/kwm060
7. Bare L.A., Morrison A.C., Rowland C.M., Shiffman D., Luke M.M., Iakoubova O.A., Kane J.P., Malloy M.J., Ellis S.G., Pankow J.S., Willerson J.T., Devlin J.J., Boerwinkle E. Five common gene variants identify elevated genetic risk for coronary heart disease. *Genet. Med.*, 2007; 9 (10): 682–689. doi: 10.1097/gim.0b013e318156fb62
8. Assimes T.L., Hylm H., Kathiresan S., Reilly M.P., Thorleifsson G., Voight B.F., Erdmann J., Willenborg C., Vaidya D., Xie C., Patterson C.C. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 56 (19): 1552–1563. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.022
9. Semaev S., Shakhshneider E. Genetic risk score for coronary heart disease: review. *J. Pers. Med.*, 2020; 10 (4): 239. doi: 10.3390/jpm10040239
10. Campos A.I., Namba S., Lin S.C., Nam K., Sidorenko J., Wang H., Kamatani Y.; Biobank Japan Project; Wang L.H., Lee S., Lin Y.F., Feng Y.A., Okada Y., Visscher P.M., Yengo L. Boosting the power of genome-wide association studies within and across ancestries by using polygenic scores. *Nat.*

- Genet.*, 2023; 55 (10): 1769–1776. doi: 10.1038/s41588-023-01500-0
11. Mn W., L J., Jw H., Ks R., J T., At H., Cf W. Use of SNP chips to detect rare pathogenic variants: retrospective, population based diagnostic evaluation. *BMJ*, 2021; 372: n214. doi: 10.1136/bmj.n214
12. Jurgens S.J., Choi S.H., Morrill V.N., Chaffin M., Pirruccello J.P., Halford J.L., Weng L.C., Nauffal V., Roselli C., Hall A.W., Oetjens M.T. Analysis of rare genetic variation underlying cardiometabolic diseases and traits among 200,000 individuals in the UK Biobank. *Nat. Genet.*, 2022; 54 (3): 240–250. doi: 10.1038/s41588-021-01011-w
13. Nachtegaal C., Gravel B., Dillen A., Smits G., Nowé A., Papadimitriou S., Lenaerts T. Scaling up oligogenic diseases research with OLIDA: the Oligogenic Diseases Database. *Database (Oxford)*, 2022; 2022: baac023. doi: 10.1093/database/baac023
14. Nishikawa R., Furuhashi M., Hori M., Ogura M., Harada-Shiba M., Okada T., Koseki M., Kujiraoka T., Hattori H., Ito R., Muranaka A., Kokubu N., Miura T. A resuscitated case of acute myocardial infarction with both familial hypercholesterolemia phenotype caused by possibly oligogenic variants of the *PCSK9* and *ABCG5* genes and type I CD36 deficiency. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2022; 29 (4): 551–557. doi: 10.5551/jat.58909
15. Brønne I., Kleinecke M., Reiz B., Graf E., Strom T., Wieland T., Fischer M., Kessler T., Hengstenberg C., Meitinger T., Erdmann J., Schunkert H. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2016; 24 (2): 191–197. doi: 10.1038/ejhg.2015.100
16. Tada H., Kawashiri M.A., Nomura A., Teramoto R., Hosomichi K., Nohara A., Inazu A., Mabuchi H., Tajima A., Yamagishi M. Oligogenic familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, and coronary artery disease. *J. Clin. Lipidol.*, 2018; 12 (6): 1436–1444. doi: 10.1016/j.jacl.2018.08.006
17. Pandey K.N. Genetic ablation and guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A: impact on the pathophysiology of cardiovascular dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (16): 3946. doi: 10.3390/ijms20163946
18. Salvatori F., d'Aversa E., Serino M.L., Singh A.V., Secchiero P., Zauli G., Tisato V., Gemmati D. miRNAs epigenetic tuning of wall remodeling in the early phase after myocardial infarction: a novel epidrug approach. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (17): 13268. doi: 10.3390/ijms241713268
19. Shi H., Nguyen T., Zhao Q., Cheng P., Sharma D., Kim H.J., Brian Kim J., Wirka R., Weldy C.S., Monteiro J.P., Quertermous T. Discovery of transacting long noncoding RNAs that regulate smooth muscle cell phenotype. *Circ. Res.*, 2023; 132 (7): 795–811. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321960
20. Wang Y., Selvaraj M.S., Li X., Li Z., Holdcraft J.A., Arnett D.K., Bis J.C., Blangero J., Boerwinkle E., Bowden D.W., Cade B.E. Rare variants in long non-coding RNAs are associated with blood lipid levels in the TOPMed whole-genome sequencing study. *Am. J. Hum. Genet.*, 2023; 110 (10): 1704–1717. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.09.003
21. Li A.L., Lian L., Chen X.N., Cai W.H., Fan X.B., Fan Y.J., Li T.T., Xie Y.Y., Zhang J.P. The role of mitochondria in myocardial damage caused by energy metabolism disorders: From mechanisms to therapeutics. *Free Radic. Biol. Med.*, 2023; 208: 236–251. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.009
22. Malyutina S., Maximov V., Chervova O., Orlov P., Ivanova A., Mazdorova E., Ryabikov A., Simonova G., Voevoda M. The relationship between all-cause natural mortality and copy number of mitochondrial DNA in a 15-year follow-up study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (13): 10469. doi: 10.3390/ijms241310469
23. Choudhury S., Huang A.Y., Kim J., Zhou Z., Morillo K., Maury E.A., Tsai J.W., Miller M.B., Lodato M.A., Araten S., Hilal N., Lee E.A., Chen M.H., Walsh C.A. Somatic mutations in single human cardiomyocytes reveal age-associated DNA damage and widespread oxidative genotoxicity. *Nat. Aging*, 2022; 2 (8): 714–725. doi: 10.1038/s43587-022-00261-5
24. Stefler D., Malyutina S., Maximov V., Orlov P., Ivanoschuk D., Nikitin Y., Gafarov V., Ryabikov A., Voevoda M., Bobak M., Holmes M.V. Leukocyte telomere length and risk of coronary heart disease and stroke mortality: prospective evidence from a Russian cohort. *Sci. Rep.*, 2018; 8 (1): 16627. doi: 10.1038/s41598-018-35122-y
25. Jin J., Zhao X., Zhu C., Li M., Wang J., Fan Y., Liu C., Shen C., Yang R. Hypomethylation of *ABCG1* in peripheral blood as a potential marker for the detection of coronary heart disease. *Clin. Epigenetics*, 2023; 15 (1): 120. doi: 10.1186/s13148-023-01533-6
26. Hillary R.F., McCartney D.L., Smith H.M., Bernabeu E., Gadd D.A., Chybowska A.D., Cheng Y., Murphy L., Wrobel N., Campbell A., Walker R.M., Hayward C., Evans K.L., McIntosh A.M., Marioni R.E. Blood-based epigenome-wide analyses of 19 common disease states: A longitudinal, population-based linked cohort study of 18,413 Scottish individuals. *PLoS Med.*, 2023; 20 (7): e1004247. doi: 10.1371/journal.pmed.1004247
27. Wu T., Zhou K., Hua Y., Zhang W., Li Y. The molecular mechanisms in prenatal drug exposure-induced fetal programmed adult cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.*, 2023; 14: 1164487. doi: 10.3389/fphar.2023.1164487
28. Chervova O., Chernysheva E., Panteleeva K., Widayati T.A., Hrbkova N., Schneider J., Maximov V., Ryabikov A., Tillmann T., Pikhart H., Bobak M., Voloshin V., Malyutina S., Beck S. Evaluation of epigenetic age acceleration scores and their associations with CVD-related phenotypes in a population cohort. *Biology (Basel)*, 2022; 12 (1): 68. doi: 10.3390/biology12010068
29. Si J., Chen L., Yu C., Guo Y., Sun D., Pang Y., Millwood I.Y., Walters R.G., Yang L., Chen Y., Du H., Feng S., Yang X., Avery D., Chen J., Chen Z., Liang L., Li L., Lv J.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Healthy lifestyle, DNA methylation age acceleration, and incident risk of coronary heart disease. *Clin. Epigenetics*, 2023; 15 (1): 52. doi: 10.1186/s13148-023-01464-2
30. Sánchez-Cabo F., Fuster V., Silla-Castro J.C., González G., Lorenzo-Vivas E., Alvarez R.,

- Callejas S., Benguría A., Gil E., Núñez E., Oliva B., Mendiguren J.M. Subclinical atherosclerosis and accelerated epigenetic age mediated by inflammation: a multi-omics study. *Eur. Heart J.*, 2023; 44 (29): 2698–2709. doi: 10.1093/eurheartj/ehad361
31. Tada H., Melander O., Louie J.Z., Catanese J.J., Rowland C.M., Devlin J.J., Kathiresan S., Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (6): 561–567. doi: 10.1093/eurheartj/ehv462
32. Inouye M., Abraham G., Nelson C.P., Wood A.M., Sweeting M.J., Dudbridge F., Lai F.Y., Kaptoge S., Brozynska M., Wang T., Ye S., Webb T.R., Rutter M.K., Tzoulaki I., Patel R.S., Loos R.J.F., Kevavney B., Hemingway H., Thompson J., Watkins H., Deloukas P., di Angelantonio E., Butterworth A.S., Danesh J., Samani N.J.; UK Biobank Cardio-Metabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (16): 1883–1893. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.079

Сведения об авторах:

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Софья Владимировна Минних, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: maxisoflav@yandex.ru

Анастасия Андреевна Иванова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Maximov, doctor of medical sciences, professor, head. laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Sofya V. Minnikh, junior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2472-181X, e-mail: maxisoflav@yandex.ru

Anastasiya A. Ivanova, Doctor of Medical Sciences, Senior researcher at the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9460-6294, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Статья поступила 15.05.2024

После доработки 29.05.2024

Принята к печати 03.06.2024

Received 15.05.2024

Revision received 29.05.2024

Accepted 03.06.2024

