

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ложкина Н.Г.¹, Козик В.А.¹, Найдена Е.А.¹, Хасанова М.Х.¹, Стафеева Е.А.¹, Толмачева А.А.¹, Барбарич В.Б.¹, Мукарамов И.¹, Куимов А.Д.¹, Максимов В.Н.², Воевода М.И.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России), Новосибирск, e-mail: valiyta90@mail.ru;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, e-mail: medik11@mail.ru

В статье изложены результаты основных клинических исследований, связанных с изучением инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности в частности. Известно, что инфаркт миокарда является жизнеугрожаемым состоянием, а его осложнения (такие как хроническая сердечная недостаточность) усугубляют прогноз и качество жизни пациента. Изучение неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда является крайне актуальной задачей в мировом кардиологическом обществе. В литературном обзоре мы постарались показать результаты полногеномных исследований, результаты генной терапии, так как на сегодняшний день генная инженерия, расшифровка генома является основным перспективным вектором изучения в медицине. В литературном обзоре показано исследование сибирских коллег, где изучались ассоциации генетических маркеров с фракцией выброса левого желудочка у больных с ОКСпST. Таким образом, мы проанализировали исследования польских, американских, китайских коллег по изучению хронической сердечной недостаточности как фактора неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома во всем мире, и мы сделали вывод, что данных, а в особенности результатов генетических исследований, крайне мало. Это говорит об актуальности изучения этой проблемы как во всем мире, так и в Российской Федерации.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однонуклеотидные последовательности (ОНП), генетические предикторы развития заболевания.

GENETIC PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF HEART FAILURE AS COMPLICATION OF MYOCARDIAL INFARCTION

Lozhkina N.G.¹, Kozik V.A.¹, Naydena E.A.¹, Khasanova M.H.¹, Stafeeva E.A.¹, Tolmacheva A.A.¹, Barbarych V.B.¹, Mukaramov I.¹, Kuimov A.D.¹, Maksimov V.N.², Voevoda M.I.²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: valiyta90@mail.ru;

²Federal State Budgetary of Scientific Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, e-mail: medik11@mail.ru

The article describes the results of the main clinical studies related to the study of myocardial infarction and chronic heart failure in particular. It is known that myocardial infarction is a life-threatening condition, and its complications (such as chronic heart failure) aggravate the prognosis and quality of life of the patient. The study of the unfavorable outcome of acute coronary syndrome and myocardial infarction is an extremely urgent task in the world cardiac society. In the literature review, we tried to show the results of full-genomic studies, the results of gene therapy, since to date genetic engineering, the decoding of the genome is the main perspective vector of study in medicine. The literature review shows a study of Siberian colleagues, where associations of genetic markers with a left ventricular ejection fraction were studied in patients with OXCPST. Thus, we analyzed the research of Polish, American, Chinese colleagues on the study of chronic heart failure as a factor in the unfavorable prognosis of acute coronary syndrome all over the world, and we concluded that there is very little data, especially the results of genetic studies. This indicates the urgency of studying this problem both in the world and in the Russian Federation.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction (MI), chronic heart failure (CHF), single nucleotide sequences (SNP), genetic predictors of disease development.

Определение предикторов развития неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома, и инфаркта миокарда в том числе, было и остается важнейшей задачей в кардиологической практике. И если ближайший прогноз можно определить известными маркерами, такими как тропонин, КФК, КФК-МВ, то отдаленный прогноз определяется гораздо большим количеством маркеров, что и определяет интерес современной медицины.

При инфаркте миокарда повреждается сердце, и скорость его моделирования будет зависеть от того, насколько быстро была оказана помощь. Позднее ремоделирование миокарда развивается через 72 часа после начала сердечно-сосудистой катастрофы и опасно изменением геометрии сердечной мышцы, размерами некроза миокарда и, безусловно, неблагоприятным прогнозом. А в первые 72 часа с учетом острой окклюзии происходит растяжение, истончение миокарда. Существуют прогностические факторы неблагоприятного развития острого коронарного синдрома: это данные эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка), наличие в анамнезе прогрессирующего атеросклероза и артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, либо нарушение толерантности к глюкозе, утолщение сосудистой стенки коронарного сосуда более чем на 50% по данным коронароангиографии. Существенную роль в развитии неблагоприятного исхода играет ремоделирование миокарда, а именно левого желудочка, что способствует развитию любого сердечно-сосудистого осложнения. Как известно, необходимую помощь при инфаркте миокарда необходимо оказать в первые два часа от начала первых симптомов, или «золотые часы»: симптом - ЭКГ - приемный покой - коронароангиография с возможным стентированием. Если помощь не оказали в первые два часа, то происходит ремоделирование левого желудочка с возможным неблагоприятным прогнозом. Некротизированная сердечная мышца вынуждена работать на пределе своих возможностей, в огромном напряжении, что приводит к гипертрофии и дилатации всех камер сердца. При не начатом вовремя лечении прогноз у пациента крайне тревожный: очень высока вероятность возникновения хронической сердечной недостаточности, что повышает смертность у пациентов в разы [1-3].

И несмотря на огромное количество научных работ и доказанных клиническими исследованиями препаратов, регрессирующих хроническую сердечную недостаточность, все же остаются существенные пробелы в расшифровке патогенеза и лечении данного вида осложнения при инфаркте миокарда. Так, по данным министерства здравоохранения Новосибирской области (НСО), в 2016 году летальность от болезней органов кровообращения составила 5,1%, что является самой большой смертностью в регионе.

Стали изучаться предикторы развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности, как осложнения данного заболевания, а именно стали проводиться

генетические, полногеномные исследования. Результаты таких исследований докладываются на конференциях различного уровня, но данных по изучению хронической сердечной недостаточности достаточно мало во всем мире.

Цель исследования: провести анализ научных исследований, посвященных генетическим предикторам развития хронической сердечной недостаточности.

Так, китайские ученые изучали ген NOS1AP, связанный с реполяризацией сердца и внезапной сердечной смертью при болезни коронарных артерий. Это ген Nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein, находится на участке хромосомы 1q23.3. В общей сложности изучалось 1428 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и 480 человек из группы контроля были генотипированы по шести однонуклеотидным полиморфизмам гена NOS1AP, и были проанализированы генетические ассоциации со смертностью, а также с интервалом QT. За период наблюдения в течение 52 месяцев умерло 467 пациентов (32,70%), из которых у 169 человек (36,19%) были определены однонуклеотидные полиморфизмы. Аллель А полиморфизма rs12567209 была связана с большим риском смерти от всех причин (доверительный интервал 95%, $p = 0,002$). Аллель А также ассоциировался с продлением интервала QT на 4,04 мс во всей популяции ($P = 0,26$). Ученые доказали, что аллель А полиморфизма rs12567209 в гене NOS1AP может служить независимым предиктором смертности от всех причин у пациентов с ХСН, это также было связано с длительным интервалом QT у китайского населения Хань [4-6].

Американские ученые изучали ассоциацию полиморфизма альдостеронсинтазы гена CYP11B2 варианта С и генетическую ассоциацию с фибрилляцией предсердий и альдостерон сыворотки у афроамериканцев с сердечной недостаточностью. Это ген Cytochrome p450, находится на участке хромосомы 8q24.3. Целью этого исследования было изучение степени, с которой генотип альдостеронсинтазы (CYP11B2) и этнические особенности коррелируют с фибрилляцией предсердий и альдостероном у афроамериканцев с сердечной недостаточностью. Согласно клиническим данным, эхокардиографические измерения и генетические образцы для определения генотипа CYP11B2 полиморфизма rs1799998 были собраны у 194 афроамериканцев с хронической сердечной недостаточностью. Генетический анализ определялся с использованием 105 аутосомных маркеров. В подгруппе пациентов ($n = 126$) сыворотку собирали для определения альдостерона. Частота аллелей CYP11B2 составляла 18% среди исследуемой популяции, а 19% пациентов имели фибрилляцию предсердий. Множественная логистическая регрессия показала, что генотип CYP11B2 был значимым независимым предиктором фибрилляции предсердий ($p = 0,011$). Уровень альдостерона в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с фибрилляцией предсердий ($p = 0,036$). Полиморфизм гена CYP11B2 генотип С также был представлен

среди пациентов с экстремальным повышением альдостерона ($p = 0,0145$). В этой когорте афроамериканцев с хронической сердечной недостаточностью генотип CYP11B2 C был значительным независимым предиктором развития сердечно-сосудистых рисков при одновременном проведении клинических, эхокардиографических исследований. Кроме того, увеличенная африканская этническая группа ассоциировалась со снижением уровня альдостерона в сыворотке крови, что потенциально объясняло более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у афроамериканцев [7-9].

Бразильские ученые изучали длительность QRS и генетические полиморфизмы матричных металлопротеиназ в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Известно, что длительность QRS считается показателем неблагоприятного исхода у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, и генетические полиморфизмы могут участвовать в нарушении электропроводимости. Было проведено проспективное когортное исследование со 184 пациентами с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ $<45\%$). QRS рассчитывали как разницу между 2 оценками электрокардиограммы (в мс), деленными на время, прошедшее между каждой оценкой (месяцы). Полиморфизмы G были генотипированы с использованием полиморфизма длины фрагмента полимеразной цепной реакции. Пациенты были преимущественно европейцами (68%) мужчинами (67%) с сердечной недостаточностью функциональных классов I и II по NYHA. Пациенты с ХСН с QRS $\geq 0,5$ мс / месяц имели больше случаев смерти от ХСН и более комбинированных клинических событий, чем у пациентов с QRS $<0,5$ мс / месяц ($P = 0,03$ и $P = 0,01$ соответственно). Генотип MMP-1 2G2G был связан с почти двукратным увеличением QRS ($P = 0,03$). Напротив, у пациентов с генотипом MMP-3 5A5A и ишемическими причинами ХСН не было увеличения QRS ($P = 0,03$).

Из этого следует вывод, что увеличение QRS сохраняет прогностическую ценность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и полиморфизмы гена MMP могут влиять на скорость увеличения QRS с течением времени [10; 11].

Также изучались новые маркеры прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда, сахарным диабетом 2 типа и ожирением.

Целью этого исследования было оценить роль кластерина и фракталкина в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, диабетом 2 типа и ожирением. Команда специалистов исследовала 71 пациента с данными заболеваниями. Все пациенты были разделены на группы по функциональному классу хронической сердечной недостаточности (ХСН). И было обнаружено, что увеличение уровня

фракталкина и уменьшенного кластерина приводит к развитию систолической дисфункции и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с вышеперечисленными заболеваниями, что дает право фракталину и кластерину считаться показателями тяжести ХСН [12-14].

Польские ученые оценили общий и высокомолекулярный уровень адипонектина в модели крыс при сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Адипонектин представляет собой белок, выделяемый преимущественно жировой тканью. Предполагается, что адипонектин играет защитную роль на ранней стадии после инфаркта миокарда. Основная цель состояла в том, чтобы исследовать влияние сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, охарактеризованной параметрами гемодинамики левого желудочка на общую и высокомолекулярную концентрацию адипонектина в плазме, жире и сердечной ткани. Через восемь недель после инфаркта миокарда общие и высокомолекулярные концентрации адипонектина в плазме, жирах и тканях сердца анализировались у крыс. Оценивались гемодинамические параметры и экспрессия генов, кодирующих предсердный натрийуретический пептид и натрийуретический пептид мозга в левом желудочке. Уровень мРНК предсердного натрийуретического пептида и мозгового натрийуретического пептида в ткани левого желудочка были выше у крыс с сердечной недостаточностью, вызванной инфарктом миокарда, по сравнению с контрольной группой. Точно так же общая концентрация адипонектина была увеличена в левом желудочке (но не в правом желудочке) у крыс с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда. Напротив, уровень адипонектина в плазме и жировой ткани сердца у крыс с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда были ниже, чем у других животных. Кроме того, не было существенных различий в уровнях высокомолекулярного адипонектина в плазме, сердечной ткани или жировой ткани между этими двумя группами. Из этого следовало, что у крыс при сердечной недостаточности после инфаркта миокарда уровень адипонектина увеличивался в ткани левого желудочка. Это сопровождалось уменьшением уровней адипонектина в плазме и жировой ткани сердца [15].

Результаты генной терапии показали американские ученые. Они показали, что генная терапия имеет серьезные перспективы в лечении сердечной недостаточности у пациентов с очень ограниченными или отсутствующими вариантами лечения. Введение гена аденоассоциированного вируса изменило парадигму сердечной генной терапии, и теперь он является основным вектором выбора для терапии хронической сердечной недостаточности в клинических и доклинических исследованиях. Несколько независимых лабораторий сообщили об успешных клинически значимых подходах генной терапии к моделям сердечной недостаточности, и некоторые из этих подходов, как ожидается, поступят в

клинические испытания в ближайшем будущем. Они показали развернутый анализ методов генной терапии, нацеленных на сердечную недостаточность [16-18].

Также стволовые клетки (и генная терапия в том числе) изучались как стратегии восстановления поврежденной сердечной ткани после инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности. Известно, что хемокиновый рецептор-4 (CXCR4) и его лиганд CXCL12 (который находится на участке хромосомы 10q11.21) играют критическую роль в послеоперационном инфаркте миокарда при стволовых клетках. Ученые использовали генную терапию для проверки влияния гена CXCR4 на неблагоприятное ремоделирование желудочков из-за перегрузки давлением. Ген CXCR4 или chemokine находится на участке хромосомы 2q22.1. Ученые оценили влияние на сердце повышенной экспрессии гена CXCR4 во время трансаортального сужения с использованием кардиотропного аденоассоциированного вирусного вектора, несущего ген CXCR4. Гиперэкспрессия гена CXCR4 у мышей с перегрузкой давлением предотвращала ремоделирование желудочков, сохраняла плотность капилляров и поддерживала функцию, которая определялась при помощи эхокардиографии. В изолированных миоцитах сердца крыс лечение CXCL12 предотвращало гипертрофию. CXCR4, вводимый в сердце посредством переноса гена, предотвращал сердечную недостаточность, вызванную перегрузкой давлением. Вместе эти результаты показали, что генная терапия CXCR4 может является потенциальным подходом к терапии сердечной недостаточности [19].

Другое исследование показало ассоциацию полиморфизма ACTN3 R577X (actinin) и долгосрочной выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Этот ген находится на участке хромосомы 11q13.2. В исследование было включено 463 пациента. Частота аллеля ACTN3 577X составляла 39,0%. Среднее значение фракции выброса левого желудочка составляло $45,6 \pm 18,7\%$. После пятилетнего наблюдения у 239 пациентов (51,6%) была определена конечная точка (смерть). Более высокая смертность была у пациентов, несущих генотипы RX или XX, по сравнению с пациентами, несущими генотип RR ($p = 0,01$). Таким образом, полиморфизм R577X в гене ACTN3 независимо ассоциировался с худшей выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [20].

В следующем исследовании было зарегистрировано сорок три пациента с хронической сердечной недостаточностью. Определяли частоту аллелей и генотипов 3 одиночных нуклеотидных полиморфизмов в гене IL-4. Частота аллеля IL-4 -590 / T в группе пациентов была значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). Наиболее частыми генотипами у пациентов с ХСН были IL-4 (-590) CC ($p < 0,0001$), IL-4 (-33) CC ($p = 0,021$) и IL-4 (-33) TT ($p < 0,0001$). Частота следующих генотипов была значительно ниже у пациентов по сравнению с контролем: IL-4 (-1098) TG ($p = 0,035$), IL-4 (-590) TC ($p < 0,0001$) и IL-4 (-33)

ТС ($p < 0,0001$). Наиболее частыми гаплотипами IL-4 в группе пациентов, которые были значительно выше, чем в контрольной группе, были ТСС ($p < 0,0001$), ТСТ ($p = 0,0242$) и GCT ($p = 0,0108$) гаплотипов. Напротив, частоты следующих гаплотипов в группе пациентов были значительно ниже, чем в группе контроля: GCC ($p = 0,032$), TTT ($p = 0,0268$) и TTC ($p = 0,0399$). Итак, из этого исследования следует, что определенные аллели, генотипы и гаплотипы в гене IL-4 были у пациентов с ХСН, которые, в свою очередь, могут быть предикторами развития ХСН [21].

Новосибирские ученые глубоко занимались данной проблемой и проводили исследование на примере своего города, в региональном сосудистом центре № 1 (РСЦ № 1). Они изучали связь однонуклеотидных полиморфизмов с неблагоприятными маркерами острого коронарного синдрома (ОКС), такими как фракция выброса левого желудочка и степень острой сердечной недостаточности. В течение одного года было изучено около двухсот пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), поступивших последовательно в отделение кардиореанимации РСЦ № 1. Q-позитивный инфаркт регистрировался у 2/3 больных, а Q-негативный у 1/3 больных. В исследование были взяты восемь полиморфизмов, генетический анализ проводился на базе молекулярно-генетической лаборатории Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины. И было доказано, что на прогноз течения инфаркта миокарда влияют только два маркера, однако вклад всех маркеров в течение ИМ и ХСН очевиден. Это говорит о том, что развитие осложнений имеет многофакторный характер. По результатам этого исследования можно будет корректировать долгосрочную поддерживающую терапию ОКС [22; 23].

Изучались ассоциации генетических маркеров с фракцией выброса левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST). И было выявлено, что сниженные значения фракции выброса (менее 45%) коррелировали с риском неблагоприятного сердечно-сосудистого события, причем у мужчин данный параметр еще был связан с возрастом. У женского пола, даже при учете возраста, регистрировались проявления ХСН как при нормальной ФВ ЛЖ, так и при сниженной. Таким образом, увеличивался риск нефатального ИМ, инсульта, повторной коронарографии с возможным стентированием при фракции выброса менее 45% у больных ИМпST почти в 2 раза. Ассоциаций для ОКСбпST выявлено не было [22; 23].

Другая научная работа показала связь пониженного содержания натрия с развитием хронической сердечной недостаточности. Было проанализировано 120 пациентов, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение, им было сделано полное клиническое обследование, электрокардиограмма, эхокардиография, исследование грудной клетки и взятие биохимических анализов, особенно тщательно была проверена печеночная,

почечная функция и электролиты. И по результатам данной работы было определено, что нарушение электролитов чаще встречалось у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, независимо от класса NYHA. Гипонатриемия ассоциировалась с диуретической терапией и могла играть важную роль в развитии жизнеугрожающих состояний. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых развилась гипонатриемия, был зарегистрирован худший прогноз [24; 25].

Заключение. Учитывая проанализированную информацию по изучению хронической сердечной недостаточности как фактора неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома во всем мире, можно смело сказать, что данных, а в особенности результатов генетических исследований, крайне мало. Это говорит об актуальности изучения этой проблемы не только в мире, но и Российской Федерации.

Более глубокое и масштабное изучение данной патологии приведет к персонализированному лечению пациентов, к индивидуализации подходов различных видов терапии, методов реабилитации пациентов. Также стоит отметить, что изучение хронической сердечной недостаточности проводилось исключительно на людях европейской расы, поэтому исследования с учетом различных народностей Сибири, Чукотки, Крайнего Севера в целом будет отличным перспективным научным подходом по изучению этого заболевания.

Список литературы

1. Ложкина Н.Г. Опыт применения трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий / Н.Г. Ложкина, М.Х. Хасанова, Е.А. Глебченко и др. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 4. - С. 94-96.
2. Козик В.А. Острый коронарный синдром: современные стратегии реперфузии и медикаментозного лечения / В.А. Козик, Н.Г. Ложкина, М.Х. Хасанова и др. // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26112> (дата обращения: 10.07.2018).
3. Ложкина Н.Г. Выделение факторов риска у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения / Н.Г. Ложкина, Е.А. Глебченко, М.Х. Хасанова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26026> (дата обращения: 10.07.2018).
4. Liu X. A common NOS1AP genetic polymorphism, rs12567209 G>A, is associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure in the Chinese Han population / X. Liu, J. Pei, C. Hou et al. // J. Card. Fail. - 2014. - Apr; 20 (4): 244-251.
5. Clattenburg L. NOS1AP Functionally Associates with YAP To Regulate Hippo Signaling /

- L. Clattenburg, M. Wigerius, J. Qi et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2015. - Jul. – 35 (13): 2265-2277.
6. Treuer A.V. NOS1AP modulates intracellular Ca(2+) in cardiac myocytes and is up-regulated in dystrophic cardiomyopathy / A.V. Treuer, D.R. Gonzalez // *Int. J. Physiol. Pathophysiol Pharmacol.* - 2014. - Mar. - 13; 6 (1): 37-46.
 7. Bress A. Association of aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2 -344T>C) and genetic ancestry with atrial fibrillation and serum aldosterone in African Americans with heart failure / A. Bress, J. Han, S.R. Patel et al. // *PLoS One.* – 2013. - Jul 30; 8 (7).
 8. Yu Y. The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. - Jun; 16 (2): 382-388.
 9. Fu X. Relationship between CYP11B2-344T>C polymorphsim and atrial fibrillation: A meta-analysis / X. Fu, X. Ma, L. Zhong, Z. Song // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* - 2015. - Mar; 16 (1): 185-188.
 10. Olsen V. QRS widening rates and genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in a cohort of patients with chronic heart failure / V. Olsen, L.E. Rohde, L. Beck-da-Silva et al. // *Can. J. Cardiol.* – 2014. - Mar; 30 (3): 345-351.
 11. Beber AR. Matrix Metalloproteinase-2 Polymorphisms in Chronic Heart Failure: Relationship with Susceptibility and Long-Term Survival / A.R. Beber, E.R. Polina, A. Biolo et al. // *PLoS One.* - 2016. - Aug 23; 11 (8).
 12. Kravchun P.P. New markers of progression of chronic heart failure in patients with myocardial infarction, type 2 diabetes and obesity / P.P. Kravchun, O.I. Kadykova, T.N. Gabisonia // *Georgian Med News.* – 2015. - Jan; (238): 60-64.
 13. Chin M.P. Risk factors for heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease treated with bardoxolone methyl / M.P. Chin, D. Wrolstad, G.L. Bakris et al. // *J. Card. Fail.* - 2014. - Dec; 20 (12): 953-958.
 14. Riggs K. The Use of SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes and Heart Failure / K. Riggs, H. Ali, H. Taegtmeyer, A.D. Gutierrez // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2015. - Sep; 13 (7): 292-297.
 15. Kalisz M. Total and high molecular weight adiponectin levels in the rat model of post-myocardial infarction heart failure / M. Kalisz, B. Baranowska, E. Wolinska-Witort et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. - Oct; 66 (5): 673-680.
 16. Fish K.M. Advances in gene therapy for heart failure / K.M. Fish, K. Ishikawa // *Discov. Med.* – 2015. - Apr; 19 (105): 285-291.
 17. Yerevanian A. Progress in gene therapy for heart failure / A. Yerevanian, A. Yerevanian, R.J. Hajjar // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2014. - Feb; 63 (2): 95-106.
 18. Greenberg B. Gene therapy for heart failure // *J. Cardiol.* - 2015. - Sep; 66 (3): 195-200.
 19. Larocca T.J. CXCR4 gene transfer prevents pressure overload induced heart failure / T.J.

- Larocca, D. Jeong, E. Kohlbrenner et al. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. - Aug; 53 (2): 223-232.
20. Bernardez-Pereira S. ACTN3 R577X polymorphism and long-term survival in patients with chronic heart failure / S. Bernardez-Pereira, P.C. Santos, J.E. Krieger et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* - 2014. - Jul. - 24; 14-90.
21. Mahmoudi M.J. Association of interleukin-4 gene polymorphisms with ischemic heart failure / M.J. Mahmoudi, M. Hedayat, M. Taghvaei et al. // *Cardiol. J.* - 2014; 21 (1):24-28.
22. Ложкина Н.Г. Ассоциация генетических маркеров со сниженной сократительной функцией сердца у больных с острым коронарным синдромом. / Н.Г. Ложкина, В.Н. Максимов, И.В. Куликов и др. // *Медицина и образование в Сибири.* - 2013. - № 3 [Электронный ресурс]. – URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1024> (дата обращения: 25.07.2018).
23. Максимов В.Н. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска / В.Н. Максимов, П.С. Орлов, А.А. Иванова и др. // *Российский кардиологический журнал.* - 2017. - Т. 22. - № 10. - С. 33-41.
24. Costache II. Hyponatremia--risk factor in patients with chronic heart failure--clinical, evolutive and therapeutic implications / II Costache, D.M. Alexandrescu, D. Cimpoeșu et al. // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* - 2014. - Apr-Jun; 118 (2): 315-319.
25. Bavishi C. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions / C. Bavishi, S. Ather, A. Bambhroliya et al. // *Am. J. Cardiol.* - 2014. - Jun 1; 113 (11): 1834-1838.