

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Вишнева Е.М.¹, Юрьева А.А.¹, Веснина Н.С.², Левашова М.В.², Вишнева К.А.¹, Казанцев С.Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: e.m.vishneva@mail.ru;

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области, Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, e-mail: vesninans@mail.ru

Цель исследования – определить роль генетических полиморфизмов в развитии острого инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Поиск статей производился в поисковых системах PubMed, cyberleninka, elibrary. Ключевые слова для поиска: «инфаркт», «полиморфизм генов», «липидный обмен», «гемостаз», «натрийуретический пептид», «генотип». Доказана связь различных однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития и неблагоприятного течения инфаркта миокарда. В первую очередь речь идет о наследственных нарушениях липидного обмена, антиоксидантной защиты и системы гемостаза. Актуальность исследований в сфере патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена сохраняющимся в современном мире уровнем летальности. На развитие заболеваний сердечно-сосудистого континуума влияют множество факторов, среди которых особо значима генетическая предрасположенность. Несмотря на важность проблемы генетического риска, в настоящее время нет достоверных данных о том, какие именно гены и их однонуклеотидные полиморфизмы необходимо использовать в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, острого инфаркта миокарда). Изучение молекулярно-генетических основ развития острого инфаркта миокарда может привести к улучшению диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, а также к выработке новых принципов терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм генов, липидный обмен, гемостаз, натрийуретический пептид, генотип.

GENETIC DETERMINANTS OF A MYOCARDIAL INFARCTION

Vishneva E.M.¹, Yurieva A.A.¹, Vesnina N.S.², Levashova M.V.², Vishneva K.A.¹, Kazantsev S.E.¹

¹Ural state medical university Yekaterinburg, e-mail: e.m.vishneva@mail.ru;

²State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region City Clinical Hospital No. 14 Yekaterinburg, e-mail: vesninans@mail.ru

The purpose of the study: to determine the role of genetic polymorphisms in the development of acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease. The articles were searched in the search engines PubMed, cyberleninka, elibrary. Keywords for the search: heart attack, gene polymorphism, lipid metabolism, hemostasis, natriuretic peptide, genotype. Results. The effect of various single nucleotide polymorphisms on the risk of development and adverse course of myocardial infarction has been proven. First of all, we are talking about hereditary disorders of lipid metabolism, antioxidant protection and the hemostasis system. The relevance of research in the field of the pathogenesis of cardiovascular diseases is due to the continuing mortality rate in the modern world. The development of diseases of the cardiovascular continuum is influenced by many factors, among which genetic predisposition is particularly significant. Despite the importance of the problem of genetic risk, there is currently no reliable data on which genes and their single-nucleotide polymorphisms should be used in assessing the risk of developing cardiovascular diseases, acute myocardial infarction in particular. The study of the molecular genetic basis of the development of acute myocardial infarction can lead to improved diagnosis of cardiovascular diseases, as well as to the development of new principles of therapy.

Keywords: myocardial infarction, gene polymorphism, lipid metabolism, hemostasis, natriuretic peptide, genotype.

Введение

Острые формы ишемической болезни сердца, в том числе инфаркт миокарда, остаются значимой причиной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в

развитых странах. Поэтому совершенствование стратегий контроля развития острого инфаркта миокарда, снижение уровня смертности и улучшение прогноза являются главными задачами общественного здравоохранения [1].

Известно, что не у каждого пациента с ишемической болезнью сердца развивается острый инфаркт миокарда. Развитие инфаркта зависит от комплекса факторов, включая генетическую предрасположенность, поведенческие факторы, а также условия окружающей среды. Изучение генетических основ возникновения инфаркта миокарда становится все более актуальным, поскольку исследователи стремятся выявить связь между различными вариантами генома человека и данным заболеванием. Это может способствовать совершенствованию методов диагностики и разработке новых подходов к лечению острого инфаркта миокарда [2].

Тяжесть течения инфаркта миокарда напрямую зависит от ключевых звеньев его патогенеза, к которым относятся нарушение липидного обмена, гемостаза и активность воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке. За последние годы ряд масштабных исследований генома выявили связь между полиморфизмов некоторых генов и изменениями в липидном обмене, свертывающей системе крови и уровнях ряда цитокинов [3].

Цель исследования: выявить связь между полиморфизмов некоторых генов и риском развития инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Поиск статей производился в поисковых системах PubMed, Cyberleninka, Elibrary. Ключевые слова для поиска: «инфаркт миокарда», «полиморфизм генов», «липидный обмен», «гемостаз», «натрийуретический пептид», «генотип». В написании работы использован 21 источник.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно анализу данных, гены высокого риска развития инфаркта миокарда представлены: PAI-1, PIA2, H7H5, H7H6, R353Q, Stromelysin-1, C242T, IL genes 5A-1171/6A, LTA, LGALS2, RS671, AT2 (-1332 G/A), LDLR, OR8D2, AKAP12, GLRA2, G894T, pro12ala, factor V genes, 4G/5G, ppar-gamma, 5'-franklin region from nitric-oxide synthase gene, glu298asp variant, PCSK9 [4]. Полиморфизмы генов IL-13 (-1512A/C и +2044G/A) также могут лежать в основе генетической предрасположенности к инфаркту миокарда [5].

Ключевым элементом регуляции фибринолитического пути является ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1). PAI-1 ингибирует как тканевой, так и специфический урокиназный ингибитор плазминогена. Таким образом, его повышенный уровень способствует возникновению протромботического состояния и связанных с ним сосудистых изменений. Различные варианты (аллели) гена PAI-1 могут влиять на уровень белка PAI-1. Согласно результатам исследования отделения гематологии института медицинских наук,

Нью-Дели, Индия, генотипы 4G/4G и 4G/5G встречаются чаще у людей с инфарктом миокарда по сравнению с 5G/5G. Оба полиморфных аллеля связываются с активатором транскрипции, тогда как 5G также связывает белок-репрессор с перекрывающимся сайтом связывания. Существует еще один полиморфизм в положении 844, что приводит к изменению экспрессии генов и уровней PAI-1 в плазме, возможно, за счет влияния на связывание ядерных белков с промотором PAI-1. Исследования показывают, что частота генотипов GA и AA относительно частоты генотипа GG была достоверно выше при инфаркте миокарда. Считается, что носители полиморфизма гена PAI-1 4G/5G и -844G/A имеют более высокий риск тромбозов, особенно в сочетании с другими тромботическими нарушениями, такими как дефицит протеина S, дефект фактора V Лейдена и синдром антифосфолипидных антител [6].

Также имеется противоречивость данных о влиянии полиморфизма R353Q (rs6046) фактора VII (FVII) на риск возникновения инфаркта миокарда. Первоначально предполагалось, что аллель R повышает риск развития инфаркта миокарда, а аллель Q снижает продукцию фактора FVII. Однако по результатам метаанализа полиморфизм R353Q не оказывает влияния на риск развития инфаркта миокарда [7].

Цитокины – ключевые медиаторы воспаления, они могут приводить к дестабилизации атеросклеротических бляшек. Повышенные уровни цитокинов могут возникать из-за полиморфизмов в генах. Согласно исследованию, которое проводилось в городских больницах Ирана, генотип -1512A/C обнаружен в ассоциированных с инфарктом миокарда факторах риска. Дальнейший анализ показал, что генотип +2044G/A ассоциирован с повышенной восприимчивостью к факторам риска инфаркта миокарда [5].

Гены системы гемостаза

С риском развития инфаркта миокарда ассоциированы полиморфизмы генов системы гемостаза: RHACTR1 (rs9349379), FABP2 (rs1799883), LMOD1 (rs2820315), PROCR (rs867186); Leu 33Pro, TNF α (rs1800629) и FGB (rs1800788) [8].

Ген RHACTR1 кодирует белок, который регулирует активность актина и фосфатаз. Этот белок играет важную роль в формировании сосудистой стенки и процессе свертывания крови. Ген FABP2 регулирует синтез белка, связывающего жирные кислоты. Данный белок участвует в метаболизме и внутриклеточном транспорте жирных кислот. Ген PROCR кодирует рецептор, который связывается с белком C. Данное взаимодействие приводит к деактивации факторов свертывания крови V и VIII, а также активирует лизис тромбов. Ген LMOD1 синтезирует белок, который взаимодействует с актином – важным компонентом мышц. Лейомодин 1 помогает проводить электрические сигналы по проводящей системе сердца и обеспечивает сокращение гладких мышц.

Исследование частот генотипов rs9349379 (ген PNACTR1), rs867186 (ген PROCR) и rs1799883 (ген FABP2) не выявило значимой связи между этими генотипами и риском развития инфаркта миокарда. Анализ проводился как с разделением по полу и возрасту, так и без разделения. Также выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипов LMOD1 у людей с ОНП. Носители генотипа CC по полиморфизму rs2820315 гена LMOD1 в 1,87 раза чаще сталкиваются с инфарктом миокарда, чем другие. Напротив, носители генотипа CT по этому же полиморфизму имеют в 0,63 раза меньший риск развития острого инфаркта миокарда [8].

Португальские ученые проанализировали влияние нескольких полиморфизмов генов тромбоцитов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Исследование, в ходе которого участники были разделены на две группы по возрасту перенесенного инфаркта (45 лет и моложе, старше 45 лет), выявило статистически значимую связь между: генотипом TT полиморфизма ITGA2 и повышенным риском инфаркта миокарда у людей старше 45 лет; генотипом CT полиморфизма GP1BA (rs6065) и инфарктом миокарда у мужчин моложе 45 лет [9].

Атеротромбоз является ключевым фактором, лежащим в основе сердечно-сосудистых заболеваний, включая острый инфаркт миокарда. Нарушение функциональных свойств эндотелия, играющего важную роль в регуляции сосудистого тонуса, часто является фактором риска развития ишемической болезни сердца. В связи с этим гены, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса, представляют большой интерес для исследований [2].

Риском развития инфаркта миокарда является полиморфизм Leu 33Pro гена, кодирующего GP IIIa (ITGB3). Мутация ITGB3 1565T/C (Leu33Pro) приводит к повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, что повышает вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Однако результаты другого исследования ставят под сомнение эту связь. В исследовании приняли участие 1000 пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследовательская группа была разделена на две подгруппы: 461 пациент с перенесенным инфарктом миокарда и 539 пациентов, не имевших инфаркта в анамнезе. В полученных результатах не было существенной разницы в частоте полиморфизма 1565C/T между группами пациентов. Кроме того, исследования не обнаружили значительных различий в продолжительности жизни между пациентами с этой мутацией и без нее [11].

Исследование, в котором участвовали 280 пациентов с впервые возникшим и 104 пациента с повторным инфарктом миокарда, показало статистически значимую связь между генетическими полиморфизмами и риском развития повторного инфаркта. Проводили генотипирование по локусам следующих генов: трансформирующего фактора роста TGFβ1b

(rs1800469), фактора некроза опухоли альфа TNF α (rs1800629), IL1B (rs16944), бета-цепи фибриногена FGB (rs1800788), тромбоцитарного гликопротеина ITGB3 (rs5918) и липопротеинлипазы LPL (rs328). Исследование показало, что наличие аллеля (-249T) в гене FGB связано с повышенным риском повторного инфаркта миокарда. Гомозиготный генотип по редкому аллелю гена ITGB3 (P1A2) показал значимую связь с риском развития повторного инфаркта миокарда. Редкий аллель гена TNF (-308G/A) чаще встречался у пациентов, не имевших повторного инфаркта миокарда, что позволяет предположить его защитный эффект от повторного инфаркта. Напротив, аллель -509T гена TGFB1 был значимо чаще обнаружен у пациентов с повторным инфарктом миокарда, что указывает на его возможную роль в развитии повторного инфаркта. Наличие только одного редкого аллеля не имело значимого влияния. Эти результаты предполагают, что редкие аллели генов TNF, TGFB1 и ITGB3 могут быть связаны с риском повторного инфаркта миокарда. Комбинация полиморфизмов rs1800788 FGB и rs1800629 TNF α значительно увеличивает риск инфаркта миокарда. В то же время наличие полиморфизмов rs328 LPL и rs5918 ITGB3 в сочетании не повышает риск так же значительно, как наличие каждого из них по отдельности [3].

Исследование среди пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и здоровых людей в контрольной группе показало, что генетические изменения в гене TNF- α увеличивают риск развития инфаркта миокарда. Пациенты с инфарктом миокарда демонстрировали значительно более высокие уровни активности гена TNF- α и PTEN в сыворотке крови. В результате были получены пороговые значения для этих биомаркеров: уровень TNF- α в сыворотке ≥ 151 мг/дл и активность гена PTEN ≥ 83 пг/дл, которые могут использоваться для прогнозирования развития сердечной недостаточности или смерти в течение года после перенесенного инфаркта миокарда [12].

Гены липидного обмена

Нарушение жирового обмена служит важным фактором развития атеросклероза. Ключевым геном, участвующим в этом процессе, является рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR) [2]. Также на риск развития инфаркта миокарда влияют следующие гены липидного обмена: SORT1; APOB; LPA; ABCG5/G8; ABO; SH2B3; TCF21; APOA1/A5; APOE; LPL; LIPA; TRIB1 [13].

Ген LDLR, который кодирует рецептор ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), является ключевым объектом исследований для выявления низкочастотных вариантов инфаркта миокарда, связанных с липидами. Примерно 5% пациентов, перенесших инфаркт миокарда до 60 лет, имеют гетерозиготные мутации в гене LDLR. Исследование выявило три генетические мутации, которые увеличивают риск развития инфаркта миокарда: p.G269D, p.G592E и p.T726I [13]. Эти данные подтверждены в ряде других исследований. Например, в

менделевском рандомизированном анализе с участием 654 783 участников полиморфизм генов LPL (APOC3, ANGPTL3 и ANGPTL4), снижающих уровень триглицеридов, и варианты LDLR (p.G269D, p.G592E, p.T726I), снижающие уровень LDL-C, демонстрировали сравнительно низкий риск развития ишемической болезни сердца [14].

Исследование, проведенное японскими учеными, охватило 232 пациента, у которых были выявлены генетические изменения в генах LDLR и/или PCSK9. Примерно 6% пациентов имели генетические изменения LDLR/PCSK9. У этих пациентов наблюдался более высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), чем у пациентов с вариантами гена LDLR. Также пациенты с исследуемым вариантом гена LDLR имели повышенный риск инфаркта миокарда. Данные результаты свидетельствуют о том, что варианты гена LDLR/PCSK9 могут повышать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний из-за негативного влияния на липидный гомеостаз [15].

Ген APOB, отвечающий за синтез основного аполипопротеина, является ключевым фактором развития инфаркта миокарда. У 19 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было выявлено 18 различных мутаций в этом гене. Примечательно, что у одного пациента присутствовали сразу три варианта (p.P145S, p.T741N, p.L1212M), а варианты p.T3826M и p.R1128H были зафиксированы у двух и трех пациентов соответственно [13].

Тесно связан с липолизом ген 2 G0/G1 (G0S2) [2]. Исследование Xue Wang et al. показало, что уровень экспрессии гена G0S2 тесно связан с риском развития острого инфаркта миокарда. У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, уровень экспрессии гена G0S2 был значительно ниже, чем у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. Это позволяет предположить, что сниженная экспрессия G0S2 может быть ранним признаком риска развития инфаркта миокарда у людей с уже существующей ишемической болезнью сердца [16].

Исследования показывают, что повышенный уровень ХС-ЛПНП обуславливает абсолютный риск инфаркта миокарда, а аполипопротеин Е (АpoЕ) участвует в регулировании уровней триглицеридов, ХС и ХС-ЛПНП [17]. Носительство генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ гена ApoЕ приводит к семейной дисбеталипопротеинемии или гиперлипопротеинемии III типа. Люди с аллелем $\epsilon 2$, как правило, имеют более низкий уровень общего ХС в сыворотке крови и ХС-ЛПНП (LDL-C). Считается, что аллель $\epsilon 3$ не оказывает существенного влияния на уровень липидов. Аллель $\epsilon 4$ ассоциируется с повышенным уровнем общего ХС и ХС-ЛПНП [18]. Исследование, обобщающее данные нескольких независимых исследований, показало, что аллель $\epsilon 2$ и его комбинации с другими генотипами снижают риск развития инфаркта миокарда. Напротив, вариант $\epsilon 4$ и его различные комбинации, такие как $\epsilon 4/\epsilon 3$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$, связаны с

повышением уровня холестерина в крови, ишемической болезнью сердца и, как следствие, увеличивают вероятность инфаркта миокарда [17].

Гены системы натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты

Генетические факторы, связанные с системами натрийуретических пептидов и антиоксидантной защитой, играют роль в формировании риска инфаркта миокарда. Исследования показывают, что влияние генетических вариаций на риск развития инфаркта миокарда может различаться у мужчин и женщин. У мужчин наличие определенных вариантов генов NPR2 (rs2236289 и rs7034957) повышает вероятность инфаркта, тогда как варианты CBR1 (rs9024) и CBR3 (rs1056892) снижают ее в 1,5 раза. В то же время у женщин те же варианты NPR2 (rs7034957) и CBR1 (rs9024), а также вариант NPR2 (rs13288085), наоборот, защищают от развития инфаркта [1].

Одной из причин инфаркта миокарда является разрыв атероматозной бляшки. ММП (матриксные металлопротеиназы) – группа протеолитических ферментов. Они продуцируются воспалительными клетками атероматозной бляшки, что приводит к деградации внеклеточного матрикса, ослаблению покрывки и ее последующему разрыву. ММП обеспечивают миграцию воспалительных клеток по тканям, увеличивая риск развития атероматозных бляшек. Активность ММП жестко контролируется TIMP (тканевыми ингибиторами металлопротеиназ). Дисбаланс между ММП и TIMP приводит к дестабилизации бляшки и склонности к ее разрыву. По результатам исследования, сывороточные уровни ММП-3, ММП-9 и TIMP были значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда. Кроме того, пациенты с генетическим полиморфизмом в генах ММП (генотипы 5A/5A, 6A/6A и AG) имели повышенный риск инфаркта миокарда [19].

В ходе исследований генетического полиморфизма в гене ММП-9 при ишемической болезни сердца были получены неоднозначные результаты. Полиморфизм SNP R279Q гена ММП-9 был связан с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ), в то время как SNP 1562C/T не показал значимых различий между пациентами и контрольной группой. Метаанализ, проведенный в Китае, показал, что наличие аллеля Т в полиморфизме 1562C/T гена ММП-9 (генотипы ТС и ТТ) ассоциировано с более высоким риском ИМ по сравнению с генотипом СС. Однако этот эффект наблюдался только у представителей европеоидной расы. Противоречивые результаты получены в недавнем метаанализе, где было установлено, что полиморфизм ММП-9 (С1562Т) связан с повышенным риском ИБС у азиатской популяции [20].

Ген СТН кодирует фермент CSE (цистатионин-гамма-лиазу), который преобразует цистеин в пируват, аммиак и молекулу сероводорода. В экспериментальных исследованиях было заявлено о влиянии H₂S на ограничение повреждения сердца при ишемии миокарда. CSE

из-за его роли в образовании H₂S может влиять на риск развития инфаркта миокарда. Было обнаружено, что полиморфизм G1208T в гене СТН увеличивает уровень гомоцистеина, что связано с риском инфаркта миокарда [21].

Заключение

Исследование генетических полиморфизмов в контексте развития сердечно-сосудистых заболеваний играет решающую роль в понимании механизмов патогенеза, приводящих к закупорке коронарных артерий, включая повторный инфаркт миокарда. В первую очередь речь идет о полиморфизмах генов липидного обмена, антиоксидантной защиты и системы гемостаза. Помимо традиционной оценки известных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ишемической болезни сердца, современная кардиология диктует целесообразность изучения генетических полиморфизмов в оценке риска развития ОИМ. Прогнозирование риска ОИМ с учетом генотипа позволит установить степень интенсивности мероприятий первичной и вторичной профилактики ОИМ.

Список литературы

1. Хуторная М. В., Хрячкова О. Н., Сеницкая А. В., Поддубняк А. О., Понасенко А. В., Кашталап В. В. Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2023. Т. 7. № 1. С. 5-12. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12.
2. Григорьева Н.Ю., Петрова М.О., Вилкова О.Е., Колосова К.С., Соловьева Д.В., Кузнецова Д.С. Молекулярно-генетические механизмы развития ишемической болезни сердца (обзор) // Медицинский альманах. 2022. № 3 (72). С. 6-20.
3. Маянская Д.С., Гараева Л.А., Тепляков А.Т., Филипенко М.Л., Соколова Е.А., Кравцова О.А., Березикова Е.Н. Особенности полиморфизма генов FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3 и TGFB1 у пациентов с повторным инфарктом миокарда // Бюллетень сибирской медицины. 2020. № 4. С. 130-137. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-130-137.
4. Tirdea C., Hostiuc S., Moldovan H., Scafa-Udriste A. Identification of Risk Genes Associated with Myocardial Infarction – Big Data Analysis and Literature Review // International journal of molecular sciences. 2023. № 23. DOI: 10.3390/ijms232315008.
5. Hosseini S.F., Khashei Varnamkhashti K., Naeimi R., Naeimi L., Naeimi S. Predisposition to Myocardial Infarction Influenced by Interleukin 13 Gene Polymorphisms: A Case-Control Study // Genes. 2022. № 8. DOI: 10.3390/genes13081478.

6. Kumar S., Verma A. K., Sagar V., Ranjan R., Sharma R., Tomar P., Saxena R. Genotype Variations and Association between PAI-1 Promoter Region (4G/5G and -844G/A) and Susceptibility to Acute Myocardial Infarction and Chronic Stable Angina // *Cardiology research and practice*. 2021. DOI: 10.1155/2021/5551031.
7. Huang H., Long W., Zhao W., Zou L., Song Y., Zuo J., Yang Z. Polymorphism of R353Q (rs6046) in factor VII and the risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis // *Medicine*. 2018. № 39. DOI: 10.1097/MD.00000000000012566.
8. Ложкина Н.Г., Козик В.А., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Найдена Е.А., Стафеева Е.А., Воевода М.И. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Российский кардиологический журнал*. 2019. № 10. С. 53-57. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-53-57.
9. Pina-Cabral L.B., Carvalhais V., Mesquita B., Escórcio C., Silva P.F., Pinto P., Napoleão P., Pinheiro T., Monteiro M.C., Almeida-Dias A., Criado B. Myocardial infarction before and after the age of 45: Possible role of platelet receptor polymorphisms // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018. № 9. DOI: 10.1016/j.repc.2018.03.015.
10. Махсудов О.М., Мусашайхова Ш.М., Мусашайхов У.Х., Тешабаев М.Г. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы) // *Экономика и социум*. 2021. № 9. С. 547-562.
11. Sheikhvatan M., Boroumand M.A., Behmanesh M., Ziaee S., Cheraghee S. Integrin beta-3 gene polymorphism and risk for myocardial infarction in premature coronary disease // *Iranian Journal of Biotechnology*. 2019. Vol. 17, № 2. P. 79-88. DOI: 10.21859/ijb.1921.
12. Mahmoud A.H., Taha N.M., Zakhary M., Tadros M.S. PTEN gene & TNF-alpha in acute myocardial infarction // *IJC Heart & Vasculature*. 2019. № 23. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100366.
13. Pan-Lizcano R., Mariñas-Pardo L., Núñez L., Rebollal-Leal F., López-Vázquez D., Pereira A., Molina-Nieto A., Calviño R., Vázquez-Rodríguez J.M., Hermida-Prieto M. Rare variants in genes of the cholesterol pathway are present in 60% of patients with acute myocardial infarction // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 24. DOI: 10.3390/ijms232416127.
14. Ference B.A., Kastelein J.J. P., Ray K.K., Ginsberg H.N., Chapman M.J., Packard C.J., Laufs U., Oliver-Williams C., Wood A.M., Butterworth A.S., Di Angelantonio E., Danesh J., Nicholls S.J., Bhatt D.L., Sabatine M.S., Catapano A.L. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease // *JAMA*. 2019. Vol. 321, № 4. DOI: 10.1001/jama.2018.20045.
15. Doi T., Hori M., Harada-Shiba M., Kataoka Y., Onozuka D., Nishimura K., Nishikawa R., Tsuda K., Ogura M., Son C., Miyamoto Y., Noguchi T., Shimokawa H., Yasuda S. Patients with LDLR and PCSK9 gene variants experienced higher incidence of cardiovascular outcomes in

heterozygous familial hypercholesterolemia // Journal of the American Heart Association. 2021. Vol. 10, № 4. DOI: 10.1161/JAHA.120.018263.

16. Wang X., Meng H., Ruan J., Chen W., Meng F. Low G0S2 gene expression levels in peripheral blood may be a genetic marker of acute myocardial infarction in patients with stable coronary atherosclerotic disease: a retrospective clinical study // Medicine. 2021. Vol. 100, № 3. DOI: 10.1097/MD.00000000000023468.

17. Shao A., Shi J., Liang Z., Pan L., Zhu W., Liu S., Xu J., Guo Y., Cheng Y., Qiao Y. Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction // BMC Cardiovascular Disorders. 2022. Vol. 22, № 1. DOI: 10.1186/s12872-022-02566-0.

18. Semaev S., Shakhtshneider E., Shcherbakova L., Ivanoshchuk D., Orlov P., Malyutina S., Gafarov V., Ragino Y., Voevoda M. Associations of APOE gene variants rs429358 and rs7412 with parameters of the blood lipid profile and the risk of myocardial infarction and death in a white population of Western Siberia // Current Issues in Molecular Biology. 2022. Vol. 44, № 4. DOI: 10.3390/cimb44040118.

19. Djuric T., Kuveljic J., Djordjevic A., Dekleva M., Stankovic G., Stankovic A., & Zivkovic M. Association of MMP1 and MMP3 haplotypes with myocardial infarction and echocardiographic parameters of the left ventricle // Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2022. Vol. 10, № 9. DOI: 10.1002/mgg3.2022.

20. Basia D., Gupta M. D., Kunal S., Muheeb G., Girish M. P., Bansal A., Batra V., Yusuf J., Mukhopadhyay S., Tyagi S., Singh R. Matrix metalloproteinases and their gene polymorphism in young ST-segment elevation myocardial infarction // Indian Heart Journal. 2022. Vol. 74, № 6. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.11.001.

21. Söderström E., Andersson J., Söderberg S., van Guelpen B., Nilsson T. K., Hultdin J. CTH G1208T and MTHFR A1298C polymorphisms are associated with a higher risk of a first myocardial infarction with fatal outcome among women // Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2023. Vol. 38, № 1. DOI: 10.1515/dmpt-2022-0119.