

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ СО СНИЖЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

[Н. Г. Ложкина¹, В. Н. Максимов², И. В. Куликов², П. С. Орлов³, А. Д. Куимов¹,
М. И. Воевода²](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии» СО РАМН (г. Новосибирск)

³ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН (г. Новосибирск)

Цель исследования: изучить ассоциацию ОНП со степенью острой сердечной недостаточности и низкой фракцией выброса у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В результате проведенного исследования был выявлен различный вклад ряда ОНП, выбранных по результатам полногеномных исследований с прогнозом течения ОКС. При анализе ассоциации фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с rs1376251, rs17465637, rs619203, rs2549513 не обнаружено достоверных различий среднего уровня ФВЛЖ у носителей разных генотипов как в общей группе, так и при разделении по полу. При анализе частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в группах с разным индексом Killip без разделения по полу и отдельно у мужчин и женщин статистически значимых различий выявлено не было. *Выводы.* Генетические маркеры rs480461, rs499818, rs1333049 и rs10757278 могут использоваться в оценке риска развития хронической сердечной недостаточности при ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs4804611, rs17465637.

Ложкина Наталья Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон/факс: 8 (383) 225-59-36, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, e-mail: medik11@mail.ru

Куликов Игорь Вячеславович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, e-mail: 248945@mail.ru

Орлов Павел Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории молекулярных основ генетики животных ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Куимов Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон/факс: 8 (383) 226-66-14, e-mail: terapia@mail.ru

Воевода Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Введение. Одной из важнейших задач в кардиологической клинике является определение предикторов неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома (ОКС). Если ближайший прогноз во многом определяется уже известными традиционными маркерами дестабилизации ишемической болезни сердца (ИБС), то отдаленный прогноз зависит от большего количества факторов и поэтому представляет значительный интерес.

Наиболее изучены следующие прогностические факторы неблагоприятных исходов ОКС: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), «масса некроза миокарда», наследственная предрасположенность к ИБС, артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного и липидного обмена, выявленный на коронарографии 50 % и более стеноз коронарной артерии, отклонение сегмента ST на ЭКГ при поступлении, повышенный уровень биомаркеров некроза миокарда и воспаления в сыворотке крови и некоторые другие. ОКС сам по себе является точкой отсчета серьезных сердечно-сосудистых осложнений, так как запускает многие патологические процессы в миокарде. Речь идет, прежде всего, о ремоделировании ЛЖ, подразумевающим его структурно-геометрическую перестройку. Уже в первые 72 часа после острой коронарной окклюзии в сердце происходят изменения, характеризующиеся непропорциональным растяжением и истончением миокарда, ранней дилатацией и сферификацией ЛЖ [10, 1]. Этот процесс называется ранним ремоделированием миокарда. Раннее ремоделирование главным образом зависит от размеров зоны некроза миокарда, и при этом имеется четкая связь между расширением зоны повреждения и неблагоприятным прогнозом. Позднее ремоделирование включает изменение геометрии и размеров всего ЛЖ и развивается после 72 часов от начала ОКС. Поврежденный миокард вынужден работать с повышенным напряжением, что приводит к дальнейшей дилатации полостей сердца и вовлечению новых пограничных зон в патологический процесс [2].

Таким образом, пациент после ОКС может умереть внезапно или от острой сердечной недостаточности (ОСН) на фоне начинающегося ремоделирования миокарда. В отдаленном периоде ОКС ремоделирование сердца способствует формированию симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая увеличивает смертность у этих больных в 3 раза.

Известно, что процессы ремоделирования миокарда регулируются различными механизмами, и немаловажная роль принадлежит генетическим факторам. В связи с этим представляет интерес проверка ассоциации генетических маркеров с развитием ОСН и ХСН у больных с ОКС на нашей популяции.

Целью исследования явилось изучение ассоциации ОНП с такими известными маркерами неблагоприятного прогноза ОКС, как степень ОСН и низкая ФВ у больных с ОКС.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН и ГБОУ ВПО НГМУ. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом (протокол № 12 от 19.03.2009). Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании. В исследование были включены 280 больных ОКС, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска с 01 апреля 2009 по 30 марта 2010 года (средний возраст $59,1 \pm 6,1$ года), в том числе с ОКС с подъёмом сегмента ST 180 человек (117 мужчин и 63 женщины) и 100 человек с ОКС без подъёма сегмента ST (58 мужчин и 42 женщины). Средний возраст мужчин был $56,2 \pm 5,2$ года, женщин — $62,1 \pm 5,3$ года. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ, б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR), в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КК-МВ, ТнТ, ТнI). При дифференциальной диагностике между инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией (НС) ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. Q-позитивный ИМ диагностирован у 170-ти больных (61 %), Q-негативный ИМ — у 31-го больного (11 %), НС — у 79-ти человек (28 %). У мужчин Q-ИМ отмечался в 68,8 % (80 человек), не Q-ИМ 10,3 % (13 человек), НС в 20,9 % (24 человека). У женщин Q-ИМ отмечался в 33,9 % (21 человек), не Q-ИМ в 30,9 % (20 человек), НС в 35,2 % (22 человека). Уровень ОСН по Killip: I ст. — 124 мужчины (85,5 %) и 45 женщин (80,4 %), II и выше — 21 мужчина (14,5%) и 11 женщин (19,6 %). ФВ определяли методом эхокардиографии на 5–7-е сутки от поступления в стационар.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Они были отобраны по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с ИБС.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Сравнение ФВ у носителей разных генотипов проводили после проверки нормальности распределения по тесту Колмогорова-Смирнова. Так как признак отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Ассоциация ОНП со степенью поражения коронарного русла проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск формирования фенотипа по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты исследования и обсуждение. Из известных маркеров прогностического течения ОКС нами были выбраны два ключевых маркера, влияющих на прогноз в острой стадии: ОСН, диагностируемую по классификации Killip, и в последующем течении болезни в качестве ХСН, диагностируемой по ФВЛЖ сердца менее 45 %.

Ранее предпринимались попытки поиска генетических маркеров, ассоциированных с СН, данные которых достаточно противоречивы. В исследовании по полиморфизму генов ACE и рецептору 1 типа к ангиотензину II выявлена ассоциация с АГ и низкой ФВ [14]. При исследовании I/D полиморфизма гена ACE показано, что использование высоких доз ингибиторов ACE уменьшается у носителей D аллеля, и польза от б-блокаторов и больших доз ингибиторов ACE достигает максимума у носителей DD генотипа [6]. При анализе экспрессии mRNA ангиотензин-превращающего фермента выявлено, что она не зависит от функции ЛЖ, терапии ингибиторами ACE или генотипа ACE I/D [16]. При исследовании полиморфизма гена ACE не выявлено ассоциации с долгосрочным прогнозом (большими сердечными событиями) у пациентов с коронарной болезнью сердца и ЧТКА. Авторы делают вывод, что данный маркер не может быть использован в стратегии первичной и вторичной профилактики [9].

В исследовании R. M. Canham и соавторов не было выявлено ассоциации генов Alpha2c (Del322-325) и β 1-адренергических рецепторов (Arg389) со сниженной ФВ и увеличенным объемом ЛЖ [5]. В исследовании [7] выявлена ассоциация полиморфизма A1166C гена ангиотензина II, рецептора 1 типа для генотипа CC с повышенным риском смертности после ИМ. В исследовании [3] была выявлена ассоциация полиморфизма в промоторе T-786C гена eNOS у больных ХСН: гомозиготы имеют повышенный дисбаланс автономной нервной системы. В перспективе этот маркер можно использовать как маркер повышенного риска внезапной смерти и быстрого прогрессирования болезни. При исследовании полиморфизма C677T гена MTHFR выявлено, что генотип TT ассоциирован с большими неблагоприятными событиями у пациентов с коронарной болезнью сердца после коронарной реваскуляризации, в том числе с формированием ХСН [4]. В исследовании [15] выявлены различия уровня разных типов эндотелина с двумя типами полиморфизмов -3A/-4A и G8002A между NYHA II и IV ($P < 0,001$), NYHA III и IV ($P < 0,001$), а также эндотелина 1 между NYHA II и IV ($P < 0,001$), NYHA III и IV ($P < 0,001$). Нет ассоциации между уровнем большого эндотелина и эндотелина 1 и полиморфизмами G8002A и -3A/-4A. Количество пациентов с ХСН и торако-диафрагмальным индексом более 60 % было больше с генотипами ET-1 8002A (AA и AG). Наблюдались также различия частот генотипов у пациентов с КТИ более 60 %. Полиморфизм рецепторов гликопротеина 1 (alpha) Gly460Trp ассоциируется с повышенным АД, гиперволемией, что является предиктором повышенной массы ЛЖ. Был исследован этот полиморфизм в отношении массы и геометрии ЛЖ. Выявлена связь с повышенной и сниженной ФВЛЖ, а также толщиной стенок ЛЖ. У африканцев негативная ассоциация с геометрией ЛЖ, но нет связи с ФВЛЖ. У других расовых подгрупп не выявлено связи этих параметров с данным геном [11].

В настоящее время в мире проводится большое количество полногеномных ассоциативных исследований ИМ. Маркеры, ассоциированные с ИМ, могут быть потенциально связаны и с его прогнозом. Для нашей работы в качестве генетических маркеров мы выбрали 8 ОНП: rs17465637, rs4804611, rs2549513, rs1376251, rs619203, rs499818, rs1333049, rs10757278, которые по данным международных полногеномных исследований были ассоциированы с ИМ.

При анализе частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в группах с разным индексом Killip без разделения по полу и отдельно у мужчин и женщин статистически значимых различий выявлено не было. Возможно, это связано с относительно небольшим размером группы с индексом Killip 2 и выше.

Далее нами были проведены расчеты по ассоциации исследуемых ОНП с ФВ. Поскольку характер распределения показателя ФВ по тесту Колмогорова-Смирнова удовлетворяет

характеристикам нормального распределения, для анализа использовались параметрические тесты. Средние значения показателя ФВЛЖ, измеренные в остром периоде ИМ, достоверно не различались в тесте One-Way ANOVA (табл. 1) у носителей разных генотипов rs1333049 ($p = 0,080$). У носителей генотипа CC ФВЛЖ самая высокая и при сравнении против носителей двух других генотипов различие достоверно ($p = 0,034$). При разделении по полу оказалось, что у мужчин статистически значимых различий нет.

Таблица 1

Среднее значение ФВ ЛЖ у носителей разных генотипов rs1333049

Генотипы	N	ФВ	Станд. отклон.	Ст. ошибка среднего.	95 % доверительный интервал	
CC	48	61,31	8,262	1,193	58,91	63,71
CG	64	57,20	9,602	1,200	54,80	59,60
GG	36	58,67	10,884	1,814	54,98	62,35

А у женщин наоборот, различия оказались более выраженными и статистически значимыми, $p = 0,001$ (табл. 2). Самый высокий уровень ФВЛЖ в группе носительниц генотипа CC 61,3, а самый низкий в группе носительниц гетерозиготного генотипа CG — 55,9.

Таблица 2

Среднее значение ФВЛЖ у женщин носительниц разных генотипов rs1333049

Генотипы	N	ФВ	Станд. отклон.	Ст. ошибка среднего.	95 % доверительный интервал	
CC	17	65,24	6,240	1,513	62,03	68,44
CG	21	55,86	8,120	1,772	52,16	59,55
GG	6	63,83	3,869	1,579	59,77	67,89

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs4804611 обнаружено достоверное различие среднего уровня ФВЛЖ в тесте One-Way ANOVA (табл. 3) у носителей разных генотипов rs4804611 ($p = 0,046$). ФВЛЖ повышается в ряду генотипов AA, AG, GG. У носителей генотипа GG она достоверно выше, чем у носителей двух других генотипов ($p = 0,027$). При разделении по полу достоверные различия исчезают, вероятно, вследствие уменьшения групп.

Среднее значение ФВЛЖ у носителей разных генотипов rs4804611

Генотипы	N	ФВ	Станд. отклон.	Ст. ошибка среднего.	95 % доверительный интервал	
AA	89	57,82	9,366	,993	55,85	59,79
AG	53	59,70	9,813	1,348	56,99	62,40
GG	7	66,71	7,544	2,851	59,74	73,69

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs10757278 в общей группе не обнаружено достоверных различий среднего уровня ФВЛЖ у носителей разных генотипов rs10757278. Однако, при разделении по полу у женщин носительниц генотипа AG ФВЛЖ достоверно ниже, чем у носительниц двух других генотипов ($p = 0,016$).

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs499818 в общей группе не обнаружено достоверных различий. При разделении по полу у женщин ФВЛЖ повышается в ряду генотипов AA, AG, GG ($p = 0,05$).

При анализе ассоциации ФВЛЖ с rs1376251, rs17465637, rs619203, rs2549513 не обнаружено достоверных различий среднего уровня ФВЛЖ у носителей разных генотипов как в общей группе, так и при разделении по полу.

Таким образом, был выявлен различный вклад ряда ОНП, выбранных по результатам полногеномных исследований, в прогноз ОКС. В ряде случаев данные ассоциации имели отличия по полу, что может свидетельствовать о разных механизмах реализации данного ОНП, что необходимо учитывать при использовании генетических маркеров в рискметрии.

Различия в ассоциациях различных генотипов с ОСН (по Killip) и ХСН, (по ФВЛЖ) говорит об относительно независимом характере и патогенезе этих двух осложнений ОКС. Действительно, по данным литературы, ОСН редко переходит в ХСН, если нет других дополнительных критериев риска (АГ, сахарный диабет, повторный ИМ, возраст). В свою очередь, ХСН может протекать достаточно стабильно, если больной соблюдает режим и рекомендации врача по медикаментозной терапии. Выявление генотипов, ассоциированных с ОСН и ХСН, является еще одним шагом к индивидуализации прогноза ОКС и более оптимальной вторичной профилактике болезни.

Выводы. Генетические маркеры rs480461, rs499818, rs1333049 и rs10757278 могут использоваться в оценке риска развития ХСН при ОКС. Ассоциация различных генетических маркеров с развитием ОСН и ХСН говорит о различных механизмах развития этих осложнений ОКС. Выявленные генетические маркеры внесут вклад в выбор долгосрочной поддерживающей медикаментозной терапии у больных ОКС.

Список литературы

1. Арипов М. А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка. Методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М. А. Арипов, И. В. Бережинский, А. А. Иващенко ; под ред. Л. А. Бокерия, Ю. И. Бузиашвили, И. В. Ключникова. — М., 2002. — 152 с.

2. Белов Ю. В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца : от концепции к хирургическому лечению / Ю. В. Белов, В. А. Вараксин. — М., 2002. — 194 с.
3. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure / P. F. Binkley, E. Nunziata, Y. Liu-Stratton, G. Cooke // *Am. Heart. J.* — 2005. — Feb ; 149 (2). — P. 342–348.
4. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization / N. Botto, M. G. Andreassi, A. Rizza [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — Sep ; 96(3). — P. 341–345.
5. Alpha2cDel322-325 and beta1Arg389 adrenergic polymorphisms are not associated with reduced left ventricular ejection fraction or increased left ventricular volume / R. M. Canham, S. R. Das, D. Leonard [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Jan. 16 ; 49 (2). — P. 274–276.
6. The renin-angiotensin system in the heart and vascular wall: new therapeutic aspects / M. Falkenhahn, P. Gohlke, M. Paul [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 24 Suppl. 2. — P. S6—13.
7. Filippi-Codaccioni E. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / E. Filippi-Codaccioni, R. Morello, S. Fradin [et al.] // *EuroIntervention.* — 2005. — May ; 1 (1). — P. 38–42.
8. Gollob M. H. Genetic profiling as a marker for risk of sudden cardiac death / M. H. Gollob // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2006. — Jan. 21 (1). — P. 42–46.
9. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / M. Hamon, S. Fradin, A. Denizet [et al.] // *Heart.* — 2003. — N 89. — P. 321–325.
10. Shape of the human cardiac ventricles / G. M. Hutchins, S. H. Bulkley, G. W. Moore [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1978. — Vol. 41. — P. 646–654.
11. Adducin 1 (alpha) Gly460Trp variant is associated with left ventricular geometry in Caucasians and African Americans : The HyperGEN Study / C. Krati, B. Richard, D. C. Rao [et al.] // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* — 2010. — N 1 (4). — P. 367–376.
12. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure / D. M. McNamara, R. Holubkov, L. Postana [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Nov. 16 ; 44 (10). — P. 2019–2026.
13. Progressive ventricular dilatation and diastolic wall stress in rats with myocardial infarction and failure / M. Pfeffer, J. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* — 1982. — Vol. 66 (suppl. II). — P. 66.
14. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in patients with congestive heart failure / D. Pop, D. Zdrenghea, L. M. Procociuc, A. Popal // *Rom. J. Intern. Med.* — 2007. — N 45 (4). — P. 349–354.
15. Spinarová L. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? / L. Spinarová, J. Spinar, A. Vaskú // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — Jan ; 93 (1). — P. 63–68.
16. Spruth E. Expression of ACE mRNA in the human atrial myocardium is not dependent on left ventricular function, ACE inhibitor therapy, or the ACE I/D genotype / E. Spruth, H. R. Zurbrugg, C. Warnecke // *J. Mol. Med. (Berl.).* — 1999. — Nov ; 77 (11). — P. 804–810.

ASSOCIATION OF GENETIC MARKERS WITH LOWERED RETRACTIVE HEART FUNCTION AT PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

N. G. Lozhkina¹, V. N. Maksimov², I. V. Kulikov², P. S. Orlov³, A. D. Kuimov¹, M. I. Voevoda²

¹SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)

²FSBE «Scientific Research Institute of therapy of the RAMS» (Novosibirsk c.)

³FSBSE «Institute of Cytology and Genetics» SB of the RAS (Novosibirsk c.)

The purpose of the research is to test SNPs for association with the severity of acute heart failure and decreased ejection fractions in patients with acute coronary syndromes (ACS). It has been found that some of the SNPs found quite differently contribute to ACS prognosis. Reliable differences of LVEF average level at carriers of different genotypes both in the general group, and at gender separation were not revealed in the analysis of association of left ventricular ejection fraction (LVEF) with rs1376251, rs17465637, rs619203, rs2549513. Statistically significant differences were not revealed in the analysis of frequencies of genotypes and alleles of studied polymorphisms in groups with the different Killip index without gender separation and separately at men and women. *Conclusions.* The genetic markers rs480461, rs499818, rs1333049 and rs10757278 can be used in the prognostic assessment of patients with acute and chronic heart failure at acute coronary syndromes.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS), rs499818, rs619203, rs10757278, rs1333049, rs1376251, rs2549513, rs480461, rs17465637.

About authors:

Lozhkina Natalia Gennadievna — candidate of medical sciences, assistant of faculty therapy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone/fax: 8 (383) 225-59-36, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Maksimov Vladimir Nikolaevich — doctor of medical sciences, head of laboratory of molecular and genetic researches on therapeutic diseases at FSBE «Scientific Research Institute of therapy of SB of the RAMS», e-mail: medik11@mail.ru

Kulikov Igor Vyacheslavovich — candidate of medical sciences, senior research associate of laboratory of molecular and genetic researches on therapeutic diseases at FSBE «Scientific Research Institute of therapy of SB of the RAMS», e-mail: 248945@mail.ru

Orlov Pavel Sergeyevich — junior research associate of laboratory of molecular bases on animal genetics at FSBSE «Institute of Cytology and Genetics» SB of the RAS, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Kuimov Andrey Dmitrievich — doctor of medical sciences, professor, head of departmental therapy chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone/fax: 8 (383) 226-66-14, e-mail: terapia@mail.ru

Voevoda Michael Ivanovich — doctor of medical sciences, professor, correspondence member of the RAMS, director at FSBE «Scientific Research Institute of therapy of SB of the RAMS», e-mail: mvoevoda@ya.ru

List of the Literature:

1. Aripov M. A. Ischemic remodeling of left ventricle. Methodological aspects, issues of diagnostics and treatment / M. A. Aripov, I. V. Berezhinsky, A. A. Ivaschenko; under the editorship of L. A. Bokeriya, Y. I. Buziashvili, I. V. Klyuchnikova. — M, 2002. — 152 P.
2. Belov Y. V. Postmyocardial infarction remodeling of left ventricle of heart: from the concept to surgical treatment / Y. V. Belov, Varaksin. — M, 2002. — 194 P.
3. A polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase promoter is associated with an increase in autonomic imbalance in patients with congestive heart failure / P. F. Binkley, E. Nunziata, Y. Liu-Stratton, G. Cooke // *Am. Heart. J.* — 2005. — Feb ; 149 (2). — P. 342–348.
4. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a risk factor of adverse events after coronary revascularization / N. Botto, M. G. Andreassi, A. Rizza [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — Sep ; 96(3). — P. 341–345.
5. Alpha2cDel322-325 and beta1Arg389 adrenergic polymorphisms are not associated with reduced left ventricular ejection fraction or increased left ventricular volume / R. M. Canham, S. R. Das, D. Leonard [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Jan. 16 ; 49 (2). — P. 274–276.
6. The renin-angiotensin system in the heart and vascular wall: new therapeutic aspects / M. Falkenhahn, P. Gohlke, M. Paul [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 24 Suppl. 2. — P. S6–13.
7. Filippi-Codaccioni E. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / E. Filippi-Codaccioni, R. Morello, S. Fradin [et al.] // *EuroIntervention.* — 2005. — May ; 1 (1). — P. 38–42.
8. Gollob M. H. Genetic profiling as a marker for risk of sudden cardiac death / M. H. Gollob // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2006. — Jan. 21 (1). — P. 42–46.
9. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / M. Hamon, S. Fradin, A. Denizet [et al.] // *Heart.* — 2003. — N 89. — P. 321–325.
10. Shape of the human cardiac ventricles / G. M. Hutchins, S. H. Bulkley, G. W. Moore [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1978. — Vol. 41. — P. 646–654.
11. Adducin 1 (alpha) Gly460Trp variant is associated with left ventricular geometry in Caucasians and African Americans : The HyperGEN Study / C. Krati, B. Richard, D. C. Rao [et al.] // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* — 2010. — N 1 (4). — P. 367–376.
12. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure / D. M. McNamara, R. Holubkov, L. Postana [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Nov. 16 ; 44 (10). — P. 2019–2026.
13. Progressive ventricular dilatation and diastolic wall stress in rats with myocardial infarction and failure / M. Pfeffer, J. Pfeffer [et al.] // *Circulation.* — 1982. — Vol. 66 (suppl. II). — P. 66.

14. Gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in patients with congestive heart failure / D. Pop, D. Zdrenghea, L. M. Procociuc, A. Popal // Rom. J. Intern. Med. — 2007. — N 45 (4). — P. 349–354.
15. Spinarová L. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? / L. Spinarová, J. Spinar, A. Vaskú // Int. J. Cardiol. — 2004. — Jan ; 93 (1). — P. 63–68.
16. Spruth E. Expression of ACE mRNA in the human atrial myocardium is not dependent on left ventricular function, ACE inhibitor therapy, or the ACE I/D genotype / E. Spruth, H. R. Zurbrügg, C. Warnecke // J. Mol. Med. (Berl.). — 1999. — Nov ;77 (11). — P. 804–810.