

РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2022.14.1.08

УДК 616.127–036.886:577.21

Поступила 9.03.2021 г.

© **А.А. Иванова**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹;
С.В. Максимова, студент²;
А.А. Гуражева, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089;

²Новосибирский государственный медицинский университет, Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091

Для определения риска развития внезапного летального исхода задолго до его наступления, в том числе у лиц с бессимптомным течением сердечно-сосудистой патологии, и проведения ранних профилактических мероприятий, способных привести к снижению уровня смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, необходима эффективная система диагностики предрасположенности к развитию внезапной сердечной смерти (ВСС). В связи с этим актуальной проблемой современного здравоохранения является поиск маркеров риска ВСС.

По данным последних исследований, эпигенетические механизмы наследственности, в первую очередь метилирование ДНК, играют важную роль в развитии многих заболеваний. В обзоре представлены результаты последних зарубежных и российских исследований, посвященных поиску связи метилирования ДНК с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, лежащих в основе ВСС (ИБС, кардиомиопатий, нарушений ритма сердца). Большая часть обзора посвящена изучению метилирования ДНК при ИБС, которая на данный момент является наиболее эпигенетически изученной нозологией. Также уделено внимание исследованиям роли метилирования ДНК в развитии острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, которые имеют схожие механизмы развития с ВСС. Работ по поиску связи метилирования ДНК с кардиомиопатиями и нарушениями ритма сердца проведено немного, однако выявлена ассоциация метилирования некоторых генов с исследуемыми нозологиями. Представлены патогенетические обоснования возможностей использования эпигенетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний в качестве маркеров ВСС.

Таким образом, установлено, что наиболее перспективным в отношении ВСС может стать изучение генов, метилирование которых ассоциировано с ИБС, — *CTH*, *PLCB1*, *PTX3*, *MMP9*, *FN1*, *F2RL3*, *ABCB1*, *FOXP3*, *GDF15*, *IL6*, *CASR*, с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом, — *CETP*, *CCL2*, *SREBF2*, *TIMP1*, с нарушениями ритма сердца, — *SCN5A* и *KCNQ1*.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть; метилирование ДНК; ишемическая болезнь сердца; кардиомиопатия; инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; нарушения ритма сердца.

Как цитировать: Ivanova A.A., Maksimova S.V., Gurazheva A.A. Role of DNA methylation in development of cardiovascular diseases, resulting in a sudden cardiac death (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(1): 83, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.1.08>

English

Role of DNA Methylation in Development of Cardiovascular Diseases, Resulting in a Sudden Cardiac Death (Review)

A.A. Ivanova, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases¹;
S.V. Maksimova, Student²;
A.A. Gurazheva, Junior Researcher, Laboratory for Molecular Genetics of Internal Diseases¹

Для контактов: Иванова Анастасия Андреевна, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

¹Institution of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1 B. Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

An effective system to diagnose predisposition to development of sudden cardiac death (SCD) is required in order to determine the risk of developing a sudden fatal outcome well in advance of the onset thereof, including in people with asymptomatic cardiovascular disease, as well as to implement early preventive measures that can result in a decrease in the population mortality from cardiovascular diseases. Thus, the search for SCD risk markers becomes a topical issue for modern health care.

According to recent studies, epigenetic mechanisms of heredity, and DNA methylation above all, play an important role in development of many diseases. The review provides the results of recent foreign and Russian studies on identification of a link between DNA methylation and development of cardiovascular diseases being the basis for SCD (IHD, cardiomyopathies, heart rhythm disturbances). The major part of the review is dedicated to studying DNA methylation in IHD, which is the most epigenetically explored nosology at the moment. Attention is also paid to studies of the DNA methylation role in development of acute coronary syndrome and myocardial infarction, which have development mechanisms similar to those of SCD. There were only few studies on identification of a link between DNA methylation and cardiomyopathies and cardiac arrhythmias conducted, however, an association of specific genes methylation with the explored nosologies was revealed. The review also provides pathogenetic substantiations of the possibilities to use epigenetic markers of cardiovascular diseases as SCD markers.

Thus, it has been established that study of genes the methylation of which is associated with IHD (*CTH, PLCB1, PTX3, MMP9, FN1, F2RL3, ABCB1, FOXP3, GDF15, IL6, CASR*), with lipid metabolism disorders and atherosclerosis (*CETP, CCL2, SREBF2, TIMP1*), as well as with heart rhythm disturbances (*SCN5A* and *KCNQ1*), may be most promising in relation to SCD.

Key words: sudden cardiac death; DNA methylation; ischemic heart disease; cardiomyopathy; myocardial infarction; acute coronary syndrome; heart rhythm disturbances.

Введение

Несмотря на значительные успехи последних лет в профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности, решить проблему с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний пока не удалось [1, 2]. Большую долю (от 25 до 50%) в структуре сердечно-сосудистой смертности занимает внезапная сердечная смерть (ВСС) [1, 3]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, термин «внезапная сердечная смерть» следует использовать в случае внезапного летального исхода (нетравматической, неожиданной смерти, наступившей в течение 1 ч с развития симптомов у условно здорового человека или в течение 24 ч, если смерть произошла без свидетелей, с момента, когда умершего видели последний раз живым), учитывая следующее: если в анамнезе умершего есть указание на врожденное или приобретенное потенциально смертельное заболевание сердца; если на аутопсии идентифицирована сердечная или сосудистая аномалия, вероятно, ставшая причиной смерти; если никаких экстракардиальных причин смерти на аутопсии не найдено (в данном случае аритмия — наиболее вероятная причина летального исхода) [1].

Доминирующей причиной ВСС у взрослого населения являются хронические дегенеративные заболевания (ИБС, заболевания клапанов сердца, сердечная недостаточность), из которых на первом месте стоит ИБС (75%), реже — нарушения ритма сердца и кардиомиопатии (15%) [1, 4, 5]. У более молодых людей и у детей развитию ВСС способствуют кардио-

миопатии, врожденные нарушения ритма сердца, миокардиты, ишемия миокарда вследствие аномалий коронарных сосудов или сердечной недостаточности.

Патофизиологически ВСС может иметь предрасполагающий субстрат (например, анатомический — участки коллагена, смешанного с жизнеспособными кардиомиоцитами после перенесенного инфаркта миокарда, или функциональный — каналопатии при синдроме удлинённого интервала QT), при воздействии триггера на который развивается желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, реже — брадиаритмия, асистолия или полная атриовентрикулярная блокада [2, 6, 7]. Установить причину, вызвавшую нарушение ритма сердца, не всегда удается даже после судебно-медицинской экспертизы умершего ВСС и посмертного молекулярно-генетического исследования (только в 2–54% всех ВСС, по данным разных источников) [1, 2, 7]. При этом почти у 50% лиц с ВСС при жизни не диагностированы сердечно-сосудистые заболевания [1].

Наиболее перспективной в профилактике ВСС считается стратификация индивидуального риска ее развития, в том числе и с помощью генетических маркеров [1]. Генетические факторы и факторы окружающей среды вносят свой вклад в развитие мультифакториальной нозологии ВСС. На сегодняшний день идентифицировано большое количество полиморфизмов и мутаций генов, ассоциированных с ВСС [8]. Однако до сих пор остается неясным, как значимые гены в патогенезе ВСС взаимодействуют на клеточном уровне. Начать изучение связи между генетической информацией, заложенной в последовательности ДНК, и фено-

типом заболевания, позволило открытие метилирования ДНК. Исследования по изучению метилирования ДНК могут помочь пролить свет на механизм реализации генетической информации в патогенезе того или иного заболевания.

Метилирование ДНК

Эпигенетические изменения, в том числе метилирование ДНК, являются важным механизмом, с помощью которого окружающая среда способна влиять на геном. Эпигенетические модификации не связаны с изменением последовательности нуклеотидов ДНК, однако они могут воздействовать на экспрессию генов и вносить свой вклад в развитие заболеваний. В последние два десятилетия проведено множество исследований по поиску связи между метилированием ДНК и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Метилирование ДНК обычно рассматривается в контексте CpG-динуклеотидной последовательности (CpG-сайтов) и заключается в присоединении метильной группы к цитозину в этом цитозин-фосфат-гуаниновом динуклеотиде [9]. В соматических клетках млекопитающих большинство CpG-сайтов метилированы (70–90%) [10]. Но CpG-сайты в регионах повышенной CpG-плотности (CpG-островки) обычно описаны как сайты со сниженным уровнем метилирования. ДНК-метилирование промотора гена является важным фактором для регуляции транскрипции гена [11]. Известно, что гипометилирование промотора гена увеличивает его экспрессию, тогда как гиперметилирование — снижает [12]. Метилирование ДНК стабилизирует хроматиновую структуру во время транскрипции, может очень сильно варьировать в разных тканях и в течение жизни человека [9]. Кроме того, метилирование ДНК зависит от возраста, пола и этнической принадлежности, также на этот процесс влияет употребление никотина [13]. В систематическом обзоре E. Asllanaj с соавт. [14] показано, что уровень метилирования ДНК зависит от гендерной принадлежности, в том числе при нарушениях липидного обмена и при инсульте, также найдены различия и в метилировании отдельных генов при сердечно-сосудистой патологии в зависимости от пола. По мнению авторов, это может объяснять разную частоту развития рисков сердечно-сосудистых патологий у мужчин и женщин.

Метилирование ДНК вовлечено в инактивацию X-хромосомы; активность мобильных ретроземетов; клеточную дифференцировку; программирование, выживаемость, смерть и импринтинг родительских генов; активность иммунной системы [15]. За метилирование ДНК отвечают метилтрансферазы, включая DNMT1, DNMT2, DNMT3a и DNMT3b. DNMT3a и DNMT3b ответственны за метилирование ДНК *de novo*. Метилтрансфераза DNMT1 необходима во время репликации ДНК для копирования информации о паттерне метилирования с материнской на дочернюю цепь. Пассивное изменение статуса метилирования

возможно только с помощью выключения функции метилтрансферазы DNMT1. Активное изменение паттерна метилирования может осуществляться несколькими путями. Дезаминирование превращает 5-метилированный цистин в тимин, который в случае репарации корректируется в неметилированный цистин. Другой путь — через ферменты TET1, TET2, TET3, которые могут добавить гидроксильную группу в метильную группу, превращая 5-метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин, расщепляемый тимин-ДНК-гликозилазой. Несмотря на существующие механизмы, ДНК-метилирование CpG-сайтов в большинстве тканей стабильно [16]. Экспрессия генов в случае метилирования может быть изменена разными путями. Первый способ блокирования экспрессии генов — невозможность взаимодействия транскрипционных факторов с ДНК в случае метилированных CpG-сайтов [15]. Вторым путем является взаимодействие с метилированными CpG-сайтами протеинов метилсвязывающего домена, включая MCP2, MBD1, MBD2, MBD4, которые считывают метилирование CpG-сайтов, что останавливает или подавляет транскрипцию [10].

Существует несколько основных подходов к изучению метилирования ДНК: измерение глобального уровня метилирования ДНК; исследование метилирования отдельных генов-кандидатов; полноэпигеномный анализ метилирования ДНК, в том числе полноэпигеномные ассоциативные исследования (epigenome-wide association studies, EWAS) [17]. Накопленные знания позволяют предполагать, что эпигенетические изменения, такие как нарушения метилирования ДНК, могут помочь выявить альтернативное объяснение патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Кроме метилирования отдельных генов, связанных с развитием того или иного заболевания, изучается уровень полногеномного метилирования, в том числе и с помощью современных технологий секвенирования следующего поколения [19]. В полногеномных ассоциативных исследованиях обнаружено множество однонуклеотидных полиморфизмов, локализованных в некодирующих регионах, но тем не менее связанных с заболеваниями. Предполагается, что эпигенетические механизмы могут объяснить часть этих находок [20].

В отношении метилирования ДНК для каждого сердечно-сосудистого фенотипа проведено большое количество исследований. В ряде случаев (например, при атеросклерозе, ИБС) определены диагностические маркеры развития заболевания, его тяжести и прогноза. Работ по изучению метилирования ДНК при ВСС в доступной мировой литературе не обнаружено, не считая опубликованного нами пилотного исследования [21], где показано, что метилирование промотора гена *ABCA1* ассоциировано с ВСС. Известно, что ген *ABCA1* (ATP binding cassette subfamily A member 1) кодирует белок, связанный с транспортом холестерина. Инактивация гена путем метилирования его промотора ассоциирована с развитием ИБС — наиболее

частым субстратом ВСС для лиц среднего и старшего возраста [22].

Метилирование ДНК и ишемическая болезнь сердца

Наиболее изученной нозологией в отношении метилирования ДНК является ИБС [5]. Установлена связь данного заболевания с глобальным гиперметилированием ДНК. Найдено большое количество генов, метилирование которых ассоциировано с ИБС, в том числе с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом (ОКС). Часть этих генов обнаружена в исследованиях последних лет (см. приложение 1). Так, P. Sharma с соавт. [23] идентифицировали 72 гиперметилированных региона у лиц с ИБС и выявили 6 CpG-сайтов, включающих интронный регион гена *C1QL4*, регуляторные регионы генов *CCDC47* и *TGFBR3*, метилирование которых ассоциировано с данным заболеванием. В исследовании полногеномного метилирования при ИБС обнаружены критические гены (*ABCA1*, *DDAH2*) и последовательности (LINE-1 и Alu), метилирование которых также связано с риском развития этого патологического состояния. LINE-1 и Alu представляют собой крупные, высококопийные ретро-транспозоны человеческого генома. Уровень метилирования этих элементов значительно отличается у пациентов с ИБС и лиц из контрольной группы [24, 25].

В исследовании «случай–контроль» на группе пациентов с ИБС (178 человек) и контрольной группе (156 человек) показана ассоциация исследуемой нозологии с метилированием промотора гена *CTH* [26]. Ген *CTH* (cystathionine gamma-lyase) кодирует цитоплазматический энзим, который превращает цистатион в цистеин. Установлено, что инсерционно-делеционный полиморфизм rs113044851 этого гена снижает риск ВСС [27]. Следовательно, ген *CTH* может рассматриваться как ген-кандидат предрасположенности к ВСС. В работе Т.М. Guo и соавт. [28] показано, что уровень метилирования гена *PTX3* (pentraxin 3), играющего роль в развитии воспаления и атерогенезе, значительно ниже в группе ИБС по сравнению с контрольной группой. Ген *PTX3* кодирует протеин, экспрессия которого индуцируется воспалительными цитокинами в ответ на воспаление; также этот протеин участвует в ангиогенезе и ремоделировании тканей. В ряде исследований продемонстрирован быстрый рост концентрации белка РТХ3 в плазме крови у пациентов с ОКС. Так, М. Тајо с соавт. [29] измерили уровень РТХ3 у лиц, умерших вследствие фатального ОКС и лиц, умерших по другим причинам. Оказалось, что концентрация РТХ3 выше в группе ОКС с коронарным тромбозом по сравнению с контрольной группой и группами ОКС с коронарным стенозом и изменениями ткани сердца, характерными для инфаркта миокарда. В ходе трехлетнего наблюдения [30] было показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень РТХ3 в крови также выше по сравне-

нию со здоровыми лицами и коррелирует со степенью тяжести сердечной недостаточности по NYHA. Кроме того, было выяснено, что у пациентов с развившимися конечными точками (сердечной смертью, повторной госпитализацией, ухудшением степени тяжести заболевания) уровень РТХ3 плазмы крови выше, чем у лиц без конечных точек [30]. Таким образом, изучение метилирования гена *PTX3* при ВСС может быть перспективным направлением исследований с высокой вероятностью получения положительного результата, поскольку этот ген участвует в ангиогенезе и ремоделировании тканей, показана ассоциация метилирования промотора *PTX3* с ИБС, есть данные о связи уровня его белка с ОКС (в том числе с фатальным ОКС) и хронической сердечной недостаточностью (в том числе и ее исходами, включающими сердечную смерть).

По данным исследования «случай–контроль» [31] гипометилирование промотора гена *COMT* ассоциировано с повышенным риском ИБС у мужчин. Риск развития ИБС, и в особенности острого инфаркта миокарда, возрастает и при гипометилировании промотора гена *IL6* [32]. Метилирование генов *GCK*, *GALNT2*, *TNNT1*, *PLA2G7*, *MMP9*, *FOXP3*, *ANGPTL2*, *ABCG1* также связано с ИБС [19, 33–37]. С точки зрения изучения метилирования при ВСС интересен ген *MMP9* (matrix metalloproteinase 9). Уровень белка MMP-9 ассоциирован с фиброзом миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и сердечными событиями на ее фоне у женщин (синкопе, желудочковая тахикардия) [38]. Z.H. Ноу с коллегами [39] установили, что в группе лиц с ИБС, у которых стеноз коронарных артерий по данным коронароангиографии не превышал 50%, концентрация MMP-9 была выше, чем в группе контроля, и коррелировала с Фрамингемской шкалой риска. В связи с этим авторы предполагают, что уровень MMP-9 может помочь в идентификации пациентов из группы риска инфаркта миокарда и ВСС. Также есть данные [40] по связи MMP-9 с атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротических бляшек. Таким образом, белок MMP-9 может быть маркером ВСС, что делает ген *MMP9* перспективным для изучения метилирования при ВСС.

В 2017 г. опубликован систематический обзор [17], посвященный метилированию ДНК при ИБС. В результате анализа научных статей авторами был сделан вывод, что вклад глобального метилирования ДНК в развитие ИБС сомнителен. При этом ассоциация метилирования некоторых генов-кандидатов с ИБС может рассматриваться как подтвержденная (гиперметилирование генов *ESRα*, *ABCG1*, *FOXP3*, гипометилирование гена *IL6*). Изучение полногеномных ассоциативных исследований позволило идентифицировать 84 гена, дифференциально метилированных при ИБС (треть из этих генов — маркеры ожирения).

В полногеномном ассоциативном исследовании 2019 г. [41] выявлено 52 CpG-сайта, связанных с ИБС, часть из которых локализованы в генах кальциевой регуляции (*ATP2B2*, *CASR*, *GUCA1B*, *HPCAL1*),

связаны с кальцификацией атеросклеротических бляшек (*PTPRN2*) и функцией почек (*CDH23*, *HPCAL1*). С точки зрения ВСС интерес представляет изучение метилирования гена *CASR* (calcium-sensing receptor), имеющего отношение к обмену кальция. Так, в мета-анализе данных полноэкзомных исследований на чипах [42] сообщается о нескольких новых полиморфизмах, ассоциированных с интервалом QT, один из которых — rs1801725 гена *CASR*. Синдром удлиненного интервала QT в свою очередь тоже является фактором риска развития ВСС. По результатам пилотного полноэпигеномного ассоциативного исследования [18] у пациентов с ИБС и лиц из контрольной группы выявлено 429 дифференциально метилированных региона (222 гипометилированных и 207 гиперметилированных), составлена панель максимально отличающихся по статусу метилирования локусов, в которую вошли в основном гены системы HLA и воспаления. С использованием метода метилспецифической ПЦР установлено, что уровень метилирования промотора гена *ABCA1* статистически значимо выше у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС (n=110) по сравнению с группой контроля (n=110) [22]. В крупном российском исследовании был изучен статус метилирования промоторных регионов генов *TXNRD1*, *GSTP1*, *GCLM*, 4–6-го экзонов гена *MPO* при ИБС, артериальной гипертензии и остром нарушении мозгового кровообращения. Было выявлено незначительное уменьшение уровня метилирования генов *GCLM* и *MPO* при ИБС по сравнению с контрольной группой. При сочетании артериальной гипертензии и ИБС отмечено уменьшение уровня метилирования по всем исследованным генам, при сочетании артериальной гипертензии, ИБС и острого нарушения мозгового кровообращения — по всем генам, кроме *TXNRD1* [43]. В работе L. Miao с соавт. [44] сообщается об 11 дифференциально метилированных локусах, локализованных в генах *BDNF*, *BTRC*, *CDH5*, *CXCL12*, *EGFR*, *IL6*, *ITGB1*, *PDGFRB*, *PIK3R1*, *PLCB1*, *PTPRC* при ИБС. В отношении ВСС из этих 11 генов изучен только *PLCB1* (phospholipase C beta 1). Так, в нашем исследовании [45] найдена ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs16994849 гена *PLCB1* с ВСС: генотип GG полиморфизма является генотипом риска ВСС для лиц младше 50 лет и оказывает протективный эффект в группе старше 50 лет; генотип AA полиморфизма обладает протективным эффектом в отношении ВСС для лиц младше 50 лет. Известно, что повышение экспрессии гена *PLCB1* сопряжено с гипертрофией кардиомиоцитов. Y.J. Lin с соавт. [46] установили ассоциацию полиморфизмов гена *PLCB1* с концентрацией апополипротеина В, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности в крови. В недавнем исследовании X. Zhang с соавт. [47] идентифицированы потенциальные биомаркеры ИБС (*FN1*, *PTEN*, *POLR3A*), экспрессия которых связана с уровнем метилирования ДНК и риском ИБС. У лиц с ВСС, сахарным диабетом 2-го типа и сохраненной фракци-

ей выброса экспрессия гена *FN1* (fibronectin 1) выше, чем у лиц, умерших по другой причине. Известно, что ген *FN1* является геном-кандидатом для ИБС [48].

В когортном проспективном исследовании KAROLA [49] показана ассоциация метилирования гена *F2RL3* (*F2R like thrombin or trypsin receptor 3*) со смертностью у лиц с ИБС. Ген *F2RL3* кодирует рецептор, активируемый протеиназой, который играет роль в коагуляции, воспалении и ответе на боль. 1206 участников исследования (лица, перенесшие инфаркт миокарда, ОКС, операцию на коронарных сосудах) находились под наблюдением в течение 8 лет. За этот период произошло 64 кардиоваскулярных смерти и 50 смертей от других причин. У лиц из самого маленького квартиля в сравнении с лицами из самого большого квартиля по метилированию гена *F2RL3* скорректированное отношение шансов для кардиоваскулярной смерти составляло 2,32, однако 95% доверительный интервал (0,97–5,58) не являлся статистически значимым, тогда как отношение шансов и 95% доверительный интервал для некардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин были достоверными.

В более позднем исследовании [50] метилирования гена *F2RL3* (3588 человек; 10,1 год наблюдения), проведенном на базе проекта ESTHER, отношение шансов для кардиоваскулярной смерти составило 2,45; 95% доверительный интервал (1,28–4,68) был статистически значимым. Найденная ассоциация оказалась более значимой для мужчин, чем для женщин. Также показано, что метилирование гена *F2RL3* связано с курением, которое является фактором риска кардиоваскулярных событий [50]. Кроме того, сообщается о повышении экспрессии гена *F2RL3* при ИБС [51]. Таким образом, ген *F2RL3*, имеющий отношение к процессу коагуляции, можно рассматривать в качестве кандидата для будущих исследований метилирования при ВСС, так как метилирование этого гена ассоциировано с ИБС (основной причиной ВСС у взрослого населения), кардиоваскулярной смертью и курением, которое является фактором риска также и ВСС.

Еще один ген, который может быть интересен в отношении ВСС, — *ABCB1* (ATP binding cassette subfamily B member 1), гипометилирование которого ассоциировано с меньшей абсорбцией аспирина, большей активностью тромбоцитов и повышенным риском ишемических событий (сосудистая смерть, повторный ишемический инсульт, инфаркт миокарда или транзиторная ишемическая атака) у лиц с интракраниальным стенозом [52].

Наиболее тяжелыми формами ИБС считаются ОКС и инфаркт миокарда. Аритмии после перенесенного инфаркта миокарда и ОКС являются частой причиной ВСС, которая в большинстве случаев происходит при ОКС на госпитальном этапе [53]. В работе F.C.S. Soares с соавт. [54] установлено, что у пациентов с ОКС (190 человек) уровень глобального метилирования ДНК выше по сравнению со здоровыми лицами (75 человек) того же пола и возраста. При этом

у пациентов с низким баллом по шкале TIMI уровень метилирования ДНК выше по сравнению с пациентами высокого и среднего риска.

При изучении полногеномного метилирования при ОКС выявлено 19 гиперметилированных локусов и 17 гипометилированных генов, которые могут быть маркерами ОКС, однако подтверждение связи метилирования с нозологией в исследовании «случай–контроль» с применением метилспецифической ПЦР было проведено только для локуса *SMAD3* [55]. В другом полногеномном исследовании, материалом для которого послужила цельная кровь 102 пациентов с ОКС и 101 человека в контрольной группе, найдено 47 CpG-сайтов, ассоциированных с ОКС. 26 из них соотносятся с уровнем экспрессии соответствующих генов, включая гены *IL6R*, *FASLG*, *CCL18* [56]. Показано [34], что у пациентов, перенесших ОКС, ген *ANGPTL2*, который кодирует циркулирующий в крови провоспалительный протеин, гипометилирован, а уровень протеина в крови повышен по сравнению со здоровыми лицами соответствующего пола и возраста.

Повышенный уровень метилирования высоко консервативной области гена *FOXP3* (*FOXP3-TSDR*), обуславливающей функционирование регуляторных Т-клеток, ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных исходов (кардиоваскулярной смертью, инфарктом миокарда, повторными хирургическими вмешательствами на коронарных сосудах) у пациентов с ОКС и степенью тяжести атеросклероза (снижение функции и количества регуляторных Т-клеток приводит к его прогрессированию) [57]. Снижение экспрессии и гиперметилирование гена *FOXP3* наблюдается при ИБС [17, 58]. Таким образом, с учетом причастности гена *FOXP3* к развитию ИБС, ОКС, неблагоприятных исходов ОКС (в том числе и кардиоваскулярной смерти) и атеросклерозу есть вероятность найти положительную связь метилирования этого гена, в частности его высококонсервативной области *FOXP3-TSDR*, с ВСС.

Согласно МКБ-10, смерть от инфаркта миокарда (I21-I22) не относится к ВСС (I46.1) [59], однако ВСС является частым исходом перенесенного инфаркта вследствие его повторного эпизода или нарушения ритма сердца [53]. В отношении инфаркта миокарда было изучено метилирование как ДНК генома, так и отдельных генов. В полногеномном ассоциативном исследовании сердечно-сосудистой патологии, проведенном в Швеции [60], обнаружено 211 дифференциально метилированных CpG-сайтов при инфаркте миокарда (196 генов, 42 из них связаны с функцией сердца), включая гены *RYR2*, *KCNN1*, задействованные в ионном транспорте, и гены кардио-генеза (в том числе ген *GDF15*). В крупном многошаговом исследовании на базе проектов KORA, NAS, InCHIANTI было найдено 9 CpG-островков, измененных после перенесенного инфаркта миокарда, локализованных в генах *DHCR24*, *KCNN1*, *ALKBH1*, *LRP8* [61]. Ген *LRP8* (low-density lipoprotein receptor-related

protein 8) кодирует рецептор липопротеинов низкой плотности, функционирующий в том числе и как рецептор для белка ApoE. Некоторые однонуклеотидные полиморфизмы гена *LRP8* ассоциированы с инфарктом миокарда, ИБС и ранней семейной формой ИБС [62, 63]. В связи с этим ген *LRP8* может быть интересен и для исследования метилирования при ВСС. В полногеномном ассоциативном исследовании, проведенном в Японии [13], установлено, что сайты cg07786668 гена *ZFHX3* и cg17218495 гена *SMARCA4* статистически значимо связаны с инфарктом миокарда. Однонуклеотидные полиморфизмы гена *ZFHX3* (zinc finger homeobox 3) ассоциированы с фибрилляцией предсердий, которая может выступать причиной развития ВСС [64].

Показано, что метилирование промотора гена *ALDH2* играет важную роль в защите миокарда от ишемии, найдена ассоциация инфаркта миокарда с метилированием гена *GDF15* [65]. Ген *GDF15* (growth differentiation factor 15) кодирует протеин, вовлеченный в стрессовый клеточный ответ на повреждение. Повышенный уровень белка GDF-15 увеличивает риск ВСС в течение 24 ч после инфаркта миокарда [66], а также после ОКС [67]. Кроме того, GDF-15 связан с фатальными аритмическими событиями и смертностью от всех причин при дилатационной кардиомиопатии [68].

Показана ассоциация инфаркта миокарда с метилированием гена *GNAS-AS1* у мужчин и женщин, гена *INS-IGF2* — у женщин [69]. В полногеномном исследовании «случай–контроль» [70] (206 лиц с инфарктом миокарда и 206 человек в контрольной группе) на базе проекта EPICOR обнаружено три дифференциально метилированных локуса (промотор гена *TCN2*, 5'UTR участок гена *CBS*, ген *AMT*) у мужчин и два (ген *PON1*, 5'UTR участок гена *CBS*) — у женщин, метилирование которых снижено при инфаркте миокарда. С этой нозологией также связано гипометилирование промотора гена *IL6* [32]. В исследовании 27-летних монозиготных близнецов мужского пола, дискордантных по инфаркту миокарда, отмечено гипометилирование генов *LDAH*, *APOB*, *ACSM2A*, *ACSM5*, *ACSF3*, *CES1*, *CES1P1*, *AFG3L2*, *ISCU*, *SEC14L2*, *MTTP* у близнеца без инфаркта миокарда (близнецы работают на одной и той же работе и не имеют факторов риска, сопутствующих патологии) [71].

Таким образом, из рассмотренных нами генов, метилирование которых связано с ИБС, инфарктом миокарда и ОКС, можно выделить ряд перспективных генов-кандидатов для изучения их метилирования при ВСС:

гены *STH* и *PLCB1*, полиморфные варианты которых ассоциированы с ВСС;

ген *PTX3*, так как уровень белка РТХ3 в крови связан с фатальным ОКС на фоне коронарного тромбоза, сердечной смертью на фоне хронической сердечной недостаточности;

ген *MMP9*, так как белок, кодируемый геном, рас-

считается в качестве потенциального маркера риска ВСС;

ген *FN1*, экспрессия которого ассоциирована с ВСС, сахарным диабетом 2-го типа и сохраненной фракцией выброса левого желудочка;

ген *F2RL3*, метилирование которого ассоциировано с кардиоваскулярной смертью при ИБС;

ген *ABCB1*, метилирование которого упоминается в отношении сердечной смерти при интракраниальном стенозе;

ген *FOXP3*, метилирование которого связано с кардиоваскулярной смертью после ОКС;

ген *GDF15*, так как повышенный уровень *GDF15* увеличивает риск ВСС после ОКС, инфаркта миокарда и при дилатационной кардиомиопатии;

ген *CASR*, метилирование которого ассоциировано с ИБС (см. приложение 2).

Также возможным геном-кандидатом для изучения метилирования при ВСС может быть ген *IL6* (interleukin 6), метилирование которого связано с ИБС и инфарктом миокарда [17, 44]. На базе исследования Cardiovascular Health Study более чем у 5000 человек был измерен уровень IL-6. 17-летнее наблюдение за участниками показало, что уровень IL-6 ассоциирован с риском ВСС [72]. Такой же результат был получен ранее на базе исследования PRIME после 10-летнего наблюдения за участниками [73].

Метилирование ДНК и атеросклероз

Атеросклероз коронарных сосудов является непосредственным субстратом ИБС, самой частой причины ВСС. Согласно российским Национальным рекомендациям по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, высокий уровень холестерина является второстепенным фактором риска ВСС, а назначение статинов относится к профилактическим мероприятиям ВСС у больных ИБС [3]. Поэтому изучение мировых научных исследований по метилированию ДНК при атеросклерозе и нарушениях липидного обмена может быть полезным для поиска генов-кандидатов, метилирование которых связано с ВСС.

Полноэпигеномное ассоциативное исследование Å.K. Hedman с соавт. [20] позволило выявить 33 CpG-сайта, ассоциированных с уровнем липидов (из них 25 новых, метилирование которых ранее не связывали с липидным спектром). Один из сайтов принадлежит гену *SREBF2* (sterol regulatory element binding transcription factor 2), метилирование которого связано с уровнем общего холестерина. По нашим данным, полиморфизм rs2228314 гена *SREBF2* ассоциирован с риском ВСС [74].

Y. Yamada с соавт. [75] изучили метилирование ДНК посмертно у пациентов с атеросклерозом (n=128). Измерение уровня метилирования проводилось попарно в пораженных атеросклерозом и здоровых тканях аорты одного и того же человека. Выявлено

16 CpG-сайтов, локализованных в генах, ранее не связываемых с атеросклерозом (*FHIT*, *WNT8B*, *HOXA10*, *HOXC-AS2*, *ZNF609*, *HOXA-AS3*, *GDF6*, *TBX20*, *HOXA6*, *TUBA4A/TUBA4B*, *CCDC62*, *MYOM2*, *RNASE6*).

В другом полноэпигеномном исследовании [76] установлено, что метилирование CpG-сайта локуса cg06500161 гена *ABCG1* ассоциировано с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Уровень метилирования этого локуса выше у лиц с ранее перенесенным инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми. Кроме локуса гена *ABCG1* найдено несколько CpG-сайтов, принадлежащих генам, ассоциированным с уровнем триглицеридов (*TXNIP*, *SREBF1*, *CPT1A*, *MIR33B/SREBF1*, *APOA5*) и холестерина липопротеинов низкой плотности (*TNIP1*) [76]. При атеросклерозе с уровнем триглицеридов также связано гипометилирование промотора гена *CCL2* (C-C motif chemokine ligand 2), кодирующего цитокин с хемотаксической активностью в отношении моноцитов и базофилов, а также играющего роль в развитии атеросклероза [19]. Известно, что увеличение экспрессии гена *CCL2* в атеросклеротических бляшках тесно коррелирует с ВСС [77]. Показано, что метилирование гена *SMAD7* может быть новым предиктивным маркером и терапевтической мишенью при атеросклерозе, поскольку промотор этого гена является гиперметилированным как в атеросклеротических бляшках, так и в крови пациентов с атеросклерозом, что положительно коррелирует с уровнем гомоцистеина и степенью прогрессирования атеросклеротической бляшки [78].

В России проведен ряд исследований по изучению метилирования ДНК при атеросклерозе. Так, например, показано [79], что уровень метилирования LINE-1 статистически значимо снижен в лейкоцитах периферической крови у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом по сравнению со здоровыми индивидами, при этом в клетках сонных артерий, пораженных атеросклерозом, этот показатель еще ниже. Для клеток артериальной стенки из области атеросклеротических бляшек коронарных артерий характерны более высокие уровни метилирования в промоторном регионе гена *PNPLA2* по сравнению с непораженной стенкой внутренних грудных артерий [80]. В лейкоцитах больных атеросклерозом уровень метилирования генов *MIR10B* и *MIR21* выше, чем в лейкоцитах контрольной группы [81].

В отдельных исследованиях выявлена ассоциация с атеросклерозом метилирования генов *SLAMF7*, *MIR10B*, *ABCA1* [82–84]. Метилирование гена *LPL* связано с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности; гена *CETP* — с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин, с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов — только у мужчин [85]. На базе проекта DIABHYCAR проведено исследование 3124 больного с сахарным диабетом 2-го типа и высоким

кардиоваскулярным риском. Установлено, что полиморфизм TaqIB гена *CETP* ассоциирован с ВСС у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: у гомозигот В1В1 риск ВСС выше, чем у носителей аллеля В2. Ген *CETP* (cholesteryl ester transfer protein) кодирует белок плазмы, вовлеченный в транспорт холестерина от липопротеинов высокой плотности к другим липопротеинам [86].

Показано, что гены *ABCA1*, *ACAT1* и *TIMP1* обладают высокой специфичностью и чувствительностью для ранней диагностики атеросклероза [24]. Считается, что уровень белка TIMP-1 может быть маркером смертности у пациентов с сердечной недостаточностью, подвергнутых сердечной ресинхронизирующей терапии [87].

Таким образом, наиболее интересным в отношении ВСС может стать изучение метилирования генов *CETP*, *CCL2*, *SREBF2*, поскольку оно связано с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом, а полиморфизмы генов *CETP*, *SREBF2* и экспрессия *CCL2* ассоциированы с ВСС. Также интерес представляет ген *TIMP1*, так как белок, кодируемый данным геном, рассматривается в качестве маркера смерти на фоне хронической сердечной недостаточности.

Метилирование ДНК и нарушения ритма сердца

Примерно в 40% случаев после проведения судебно-медицинского исследования внезапная смерть у лиц до 35 лет остается необъясненной. Считается, что с большой долей вероятности причиной внезапной смерти являются нарушения ритма сердца, в первую очередь синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. Развитие ВСС в случае нарушений ритма может быть связано с дисфункцией ионных каналов (нарушением их открытия, закрытия, функционирования), внутриклеточной концентрацией таких ионов, как, например, кальций, что на фоне определенных предрасполагающих факторов вызывает быстрое развитие тахикардии или фибрилляции желудочков и смерть [88].

Для некоторых синдромов нарушения ритма сердца были проведены исследования метилирования ДНК. Так, изучено метилирование гена *KCNQ1* в когорте пациентов с удлиненным интервалом QT [89].

При наличии полиморфизма Н558R (rs1805124) гена *SCN5A* у лиц с синдромом Бругада уровень экспрессии гена *SCN5A* выше, а уровень его метилирования ниже по сравнению с лицами без полиморфизма Н558R; ДНК для исследования выделяли из ткани правого предсердия (n=30) [90]. Полиморфизмы генов *KCNQ1* и *SCN5A*, по данным некоторых исследований, имеют отношение к развитию ВСС. Ген *KCNQ1* (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1) кодирует потенциал-зависимый калиевый канал, ответственный за фазу реполяризации сердечного потенциала действия. Мутации в гене свя-

заны с развитием синдрома удлиненного интервала QT 1-го типа, семейной фибрилляции предсердий. Однонуклеотидные полиморфизмы гена (rs10798, rs8234) ассоциированы с повышенным риском ВСС у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT [91]. В метаанализе Х. Liu и соавт. [92] показано, что однонуклеотидные полиморфизмы rs12296050 и rs2283222 гена *KCNQ1*, rs11720524 гена *SCN5A* ассоциированы с ВСС. Ген *SCN5A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 5) кодирует интегральный мембранный протеин, субъединицу натриевого канала. Мутации в гене приводят к развитию синдрома удлиненного интервала QT 3-го типа. По данным А.М. Lahtinen и соавт. [93], полиморфизм rs41312391 гена *SCN5A* ассоциирован с ВСС.

Полногеномное исследование метилирования ДНК [94] позволило выявить дифференциально метилированные гены у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с лицами с синусовым ритмом (в основном это гены, связанные с воспалением, транспортом ионов, фиброзом и липидным обменом). В другом полногеномном ассоциативном исследовании [9] обнаружено 7 CpG-сайтов, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, расположенных рядом с генами *WFIKK2*, *STRN*, *SSU72*, *BLCAP*, *DPYSL4*, *RBBP5*, *WDR37*. Общий уровень метилирования ДНК статистически значимо выше в группе с фибрилляцией предсердий по сравнению с группой синусового ритма. При фибрилляции предсердий промотор гена *NPRA* (ген рецептора натрийуретического пептида) гиперметилирован, а экспрессия самого гена снижена [95]. При фибрилляции предсердий также гиперметилирован ген *LINC00472* (long intergenic non-protein coding RNA 472). Считается, что его экспрессия связана с экспрессией РНК miR-24, которая в свою очередь регулирует экспрессию гена *JPH2* (junctophilin 2), влияющего на экспрессию гена *RYR2* (ryanodine receptor 2), участвующего в патогенезе фибрилляции предсердий. Кроме повышенного уровня метилирования *LINC00472* наблюдается повышение уровня экспрессии miR-24 и снижение экспрессии *LINC00472* [96]. С фибрилляцией предсердий ассоциировано гиперметилирование гена *PITX2* (paired like homeodomain 2) [97]. В рассмотренных исследованиях численность групп невысока, образцы ДНК получены из миокарда правого [95] или левого предсердия [94, 96, 97], венозной крови [9].

Таким образом, для ВСС наиболее перспективным будет изучение метилирования генов *SCN5A* и *KCNQ1* (связанных с синдромом удлиненного интервала QT — частой причиной необъясненной внезапной смерти), полиморфизмы которых ассоциированы с ВСС.

Метилирование ДНК и кардиомиопатии

Наиболее распространенными формами кардиомиопатий, приводящими к ВСС, являются гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, реже

встречается аритмогенная правожелудочковая и рестрикционная кардиомиопатии. Патогенетически ВСС на фоне кардиомиопатии может случиться вследствие механической первопричины (обструкция выводного отдела левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии) или развития злокачественной аритмии (дилатационная кардиомиопатия). Также используется термин «ишемическая кардиомиопатия», который описывает дисфункцию миокарда, вызванную тяжелой ИБС [4].

В одном из ранних исследований [98] найден 51 гиперметилированный промотор и 6 гипометилированных промоторов генов, ассоциированных с дилатационной кардиомиопатией и экспрессией самих генов, среди которых гены *AURKB*, *BTNL9*, *CLDN5* и *TK1*, которые ранее не были описаны как причастные к дилатационной кардиомиопатии. Эпигеномное ассоциативное исследование позволило выявить 59 локусов, метилирование которых статистически значимо связано с дилатационной кардиомиопатией [99].

При ишемической кардиомиопатии отмечено гиперметилирование гена *ASB1*; статус метилирования гена ассоциирован с фракцией выброса левого желудочка, ударным объемом, конечно-систолическим и конечно-диастолическим размером левого желудочка [100]. Еще три гена (*SLC2A1*, *MPV17L*, *PLEC*) с разным статусом метилирования были выявлены при ишемической кардиомиопатии в исследовании В. Li и соавт. [101].

Таргетное бисульфитное секвенирование у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне ишемической, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии позволило обнаружить 195 уникальных дифференциально метилированных региона (5 — для гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, 151 — для дилатационной кардиомиопатии, 55 — для ишемической кардиомиопатии). Последующий анализ экспрессии выявил 6 генов (*HEY2*, *MSR1*, *MYOM3*, *COX17*, *CTGF*, *MMP2*), экспрессия которых связана с паттерном их метилирования и сердечной недостаточностью [102].

Заключение

Знаний только о полиморфизмах и мутациях генов недостаточно для понимания их роли в развитии мультифакториальных заболеваний, так как эти знания не позволяют понять, каким образом изменения в структуре ДНК проявляются в патогенезе заболевания.

Метилирование ДНК является важной формой эпигенетической модификации, способной влиять на экспрессию генов, не изменяя нуклеотидную последовательность ДНК. При этом метилирование ДНК подвержено воздействию факторов окружающей среды, зависит от пола, возраста и других особенностей фенотипа, а также образа жизни. Статус метилирования генов отличается в разных тканях организма. Метилирование ДНК не только вовлечено в

процессы нормальной жизнедеятельности клеток, но и может быть значимым в патогенезе заболеваний. Поэтому эпигенетические исследования являются крайне важным этапом изучения генетической основы заболеваний с наследственной предрасположенностью.

Исследований метилирования ДНК при внезапной сердечной смерти немного, однако изучено метилирование ДНК при заболеваниях, лежащих в ее основе (ИБС, кардиомиопатии, нарушения ритма). Представлены работы по измерению общего уровня метилирования ДНК, полноэпигеномные исследования и исследования метилирования отдельных генов. Анализ результатов этих исследований позволяет выявить наиболее перспективные в отношении внезапной сердечной смерти гены, метилирование которых ассоциировано с ИБС, — *CTH*, *PLCB1*, *PTX3*, *MMP9*, *FN1*, *F2RL3*, *ABCB1*, *FOXP3*, *GDF15*, *IL6*, *CASR*; с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом — *CETP*, *CCL2*, *SREBF2*, *TIMP1*, с нарушениями ритма сердца — *SCN5A* и *KCNQ1*.

Значимым может стать и проведение полноэпигеномных ассоциативных исследований по выявлению уникальных дифференциально метилированных локусов для внезапной сердечной смерти, метилирование которых ранее не было ассоциировано с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изучение уровня глобального метилирования ДНК также позволит расширить научные знания об эпигенетических изменениях при внезапной сердечной смерти. Данные, полученные в ходе исследования метилирования ДНК при внезапной сердечной смерти, дадут возможность глубже продвинуться в понимании механизмов ее развития, в том числе в отношении связи с генами, их полиморфными вариантами и мутациями. Кроме того, изучение метилирования ДНК необходимо для разработки систем диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к внезапной сердечной смерти.

Вклад авторов: А.А. Иванова — концепция и идея обзора, написание раздела «Метилирование ДНК и ишемическая болезнь сердца», итоговая проверка и утверждение рукописи; А.А. Гуражева — написание раздела «Метилирование ДНК и атеросклероз», составление приложений; С.В. Максимова — написание раздела «Метилирование ДНК и нарушения ритма», «Метилирование ДНК и кардиомиопатии».

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №20-115-50004.

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D.,

- Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41): 2793–2867, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
2. Hindricks G., Lenarczyk R., Kalarus Z., Döring M., Shamloo A.S., Dagres N. Prevention of sudden cardiac death by the implantable cardioverter-defibrillator. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128(12): 764–770, <https://doi.org/10.20452/pamw.4386>.
 3. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архивъ внутренней медицины* 2013; 4: 5–15.
Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Ardashev A.V. National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2013; 4: 5–15.
 4. Kariki O., Antoniou C.K., Mavrogeni S., Gatzoulis K.A. Updating the risk stratification for sudden cardiac death in cardiomyopathies: the evolving role of cardiac magnetic resonance imaging. An approach for the electrophysiologist. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8): 541, <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080541>.
 5. Rahola J.T., Kiviniemi A.M., Ukkola O.H., Tulppo M.P., Junttila M.J., Huikuri H.V., Kenttä T.V., Perkiömäki J.S. Temporal variability of T-wave morphology and risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26(3): e12830, <https://doi.org/10.1111/anec.12830>.
 6. van der Bijl P., Delgado V., Bax J.J. Imaging for sudden cardiac death risk stratification: current perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(3): 205–211, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.04.005>.
 7. Tsuda T., Fitzgerald K.K., Temple J. Sudden cardiac death in children and young adults without structural heart disease: a comprehensive review. *Rev Cardiovasc Med* 2020; 21(2): 205–216, <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.02.55>.
 8. Osman J., Tan S.C., Lee P.Y., Low T.Y., Jamal R. Sudden cardiac death (SCD) — risk stratification and prediction with molecular biomarkers. *J Biomed Sci* 2019; 26(1): 39, <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0535-8>.
 9. Lin H., Yin X., Xie Z., Lunetta K.L., Lubitz S.A., Larson M.G., Ko D., Magnani J.W., Mendelson M.M., Liu C., McManus D.D., Levy D., Ellinor P.T., Benjamin E.J. Methylome-wide association study of atrial fibrillation in Framingham Heart Study. *Sci Rep* 2017; 7: 40377, <https://doi.org/10.1038/srep40377>.
 10. Tao H., Shi K.H., Yang J.J., Li J. Epigenetic mechanisms in atrial fibrillation: new insights and future directions. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26(4): 306–318, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.08.006>.
 11. Nazarenko M.S., Markov A.V., Lebedev I.N., Freidin M.B., Sleptcov A.A., Koroleva I.A., Frolov A.V., Popov V.A., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. A comparison of genome-wide DNA methylation patterns between different vascular tissues from patients with coronary heart disease. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122601, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122601>.
 12. Wang X., Liu A.H., Jia Z.W., Pu K., Chen K.Y., Guo H. Genome-wide DNA methylation patterns in coronary heart disease. *Herz* 2018; 43(7): 656–662, <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4616-8>.
 13. Nakatochi M., Ichihara S., Yamamoto K., Naruse K., Yokota S., Asano H., Matsubara T., Yokota M. Epigenome-wide association of myocardial infarction with DNA methylation sites at loci related to cardiovascular disease. *Clin Epigenetics* 2017; 9: 54, <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0353-3>.
 14. Asllanaj E., Zhang X., Ochoa Rosales C., Nano J., Bramer W.M., Portilla-Fernandez E., Braun K.V.E., Gonzalez-Jaramillo V., Ahrens W., Ikram A., Ghanbari M., Voortman T., Franco O.H., Muka T., Glisic M. Sexually dimorphic DNA-methylation in cardiometabolic health: a systematic review. *Maturitas* 2020; 135: 6–26, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.02.005>.
 15. Tabaei S., Tabaei S.S. DNA methylation abnormalities in atherosclerosis. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019; 47(1): 2031–2041, <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1617724>.
 16. Yu J., Zeng C., Wang Y. Epigenetics in dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2019; 34(3): 260–269, <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000616>.
 17. Fernández-Sanlés A., Sayols-Baixeras S., Subirana I., Degano I.R., Elosua R. Association between DNA methylation and coronary heart disease or other atherosclerotic events: a systematic review. *Atherosclerosis* 2017; 63: 325–333, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.022>.
 18. Banerjee S., Ponde C.K., Rajani R.M., Ashavaid T.F. Differential methylation pattern in patients with coronary artery disease: pilot study. *Mol Biol Rep* 2019; 46(1): 541–550, <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4507-y>.
 19. Duan L., Liu C., Hu J., Liu Y., Wang J., Chen G., Li Z., Chen H. Epigenetic mechanisms in coronary artery disease: the current state and prospects. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28(5): 311–319, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.012>.
 20. Hedman Å.K., Mendelson M.M., Marioni R.E., Gustafsson S., Joehanes R., Irvin M.R., Zhi D., Sandling J.K., Yao C., Liu C., Liang L., Huan T., McRae A.F., Demissie S., Shah S., Starr J.M., Cupples L.A., Deloukas P., Spector T.D., Sundström J., Krauss R.M., Arnett D.K., Deary I.J., Lind L., Levy D., Ingelsson E. Epigenetic patterns in blood associated with lipid traits predict incident coronary heart disease events and are enriched for results from genome-wide association studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10(1): e001487, <https://doi.org/10.1161/circgenetics.116.001487>.
 21. Иванова А.А., Гуражева А.А., Акиншина Е.И., Максимова С.В., Малютина С.К., Новоселов В.П., Родина И.А., Хамович О.В., Максимов В.Н. Метилирование промотора гена ABCA1 и внезапная сердечная смерть. *Бюллетень сибирской медицины* 2020; 19(4): 80–85, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-80-85>.
 22. Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Akinshina E.I., Maksimova S.V., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Rodina I.A., Khamovich O.V., Maksimov V.N. ABCA1 gene promoter methylation and sudden cardiac death. *Bulleten' sibirskoj mediciny* 2020; 19(4): 80–85, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-80-85>.
 22. Ghaznavi H., Mahmoodi K., Soltanpour M.S. A preliminary study of the association between the ABCA1 gene promoter DNA methylation and coronary artery disease

risk. *Mol Biol Res Commun* 2018; 7(2): 59–65, <https://doi.org/10.22099/mbr.2018.28910.1312>.

23. Sharma P., Garg G., Kumar A., Mohammad F., Kumar S.R., Tanwar V.S., Sati S., Sharma A., Karthikeyan G., Brahmachari V., Sengupta S. Genome wide DNA methylation profiling for epigenetic alteration in coronary artery disease patients. *Gene* 2014; 541(1): 31–40, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.02.034>.

24. Duan L., Hu J., Xiong X., Liu Y., Wang J. The role of DNA methylation in coronary artery disease. *Gene* 2018; 646: 91–97, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.12.033>.

25. Muka T., Koromani F., Portilla E., O'Connor A., Bramer W.M., Troup J., Chowdhury R., Dehghan A., Franco O.H. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: a systematic review. *Int J Cardiol* 2016; 212: 174–183, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.062>.

26. Giannakopoulou E., Konstantinou F., Ragia G., Tavridou A., Karaglani M., Chatzaki E., Papapetropoulos A., Mikroulis D., Manolopoulos V.G. Epigenetics-by-sex interaction for coronary artery disease risk conferred by the cystathionine γ -lyase gene promoter methylation. *OMICS* 2017; 21(12): 741–748, <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0149>.

27. Zhou W., Yang Q., Yu H., Zhang Q., Zou Y., Chen X., Yang Z., Qu Y., Tan R., Li L., Zhu S., He Y., Luo B., Gao Y. Association between an indel polymorphism within CTH and the risk of sudden cardiac death in a Chinese population. *Leg Med (Tokyo)* 2020; 46: 101736, <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101736>.

28. Guo T.M., Huang L.L., Liu K., Ke L., Luo Z.J., Li Y.Q., Chen X.L., Cheng B. Pentraxin 3 (PTX3) promoter methylation associated with PTX3 plasma levels and neutrophil to lymphocyte ratio in coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(8): 712–717, <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.010>.

29. Tojo M., Shintani-Ishida K., Tsuboi H., Nakamura M., Ido N., Ikegaya H. Postmortem plasma pentraxin 3 is a useful marker of fatal acute coronary syndrome. *Sci Rep* 2019; 9(1): 8090, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44472-0>.

30. Liu H., Guo X., Yao K., Wang C., Chen G., Gao W., Yuan J., Yu W., Ge J. Pentraxin-3 predicts long-term cardiac events in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 817615, <https://doi.org/10.1155/2015/817615>.

31. Zhong J., Chen X., Wu N., Shen C., Cui H., Du W., Zhang Z., Feng M., Liu J., Lin S., Zhang L., Wang J., Chen X., Duan S. Catechol-O-methyltransferase promoter hypomethylation is associated with the risk of coronary heart disease. *Exp Ther Med* 2016; 12(5): 3445–3449, <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3757>.

32. Zuo H.P., Guo Y.Y., Che L., Wu X.Z. Hypomethylation of interleukin-6 promoter is associated with the risk of coronary heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(2): 131–136, <https://doi.org/10.5935/abc.20160124>.

33. Guay S.P., Légaré C., Brisson D., Mathieu P., Bossé Y., Gaudet D., Bouchard L. Epigenetic and genetic variations at the TNNI1 gene locus are associated with HDL-C levels and coronary artery disease. *Epigenomics* 2016; 8(3): 359–371, <https://doi.org/10.2217/epi.15.120>.

34. Nguyen A., Mamarbachi M., Turcot V., Lessard S., Yu C., Luo X., Lalongé J., Hayami D., Gayda M., Juneau M., Thorin-Trescases N., Lettre G., Nigam A., Thorin E. Lower methylation of the ANGPTL2 gene in leukocytes from post-acute coronary syndrome patients. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153920, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153920>.

35. Jiang D., Zheng D., Wang L., Huang Y., Liu H., Xu L., Liao Q., Liu P., Shi X., Wang Z., Sun L., Zhou Q., Li N., Xu L., Le Y., Ye M., Shao G., Duan S. Elevated PLA2G7 gene promoter methylation as a gender-specific marker of aging increases the risk of coronary heart disease in females. *PLoS One* 2013; 8(3): e59752, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059752>.

36. Zhou J., Chen L., Yang X., Huang X., Wang Z., Peng P., Lian J. Preliminary study of the relationship between promoter methylation of the ANGPTL2 gene and coronary heart disease. *J Clin Lab Anal* 2018; 33(3): e22702, <https://doi.org/10.1002/jcla.22702>.

37. Peng P., Wang L., Yang X., Huang X., Ba Y., Chen X., Guo J., Lian J., Zhou J. A preliminary study of the relationship between promoter methylation of the ABCG1, GALNT2 and HMGCR genes and coronary heart disease. *PLoS One* 2014; 9(8): e102265, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102265>.

38. Münch J., Avanesov M., Bannas P., Säring D., Krämer E., Mearini G., Carrier L., Suling A., Lund G., Patten M. Serum matrix metalloproteinases as quantitative biomarkers for myocardial fibrosis and sudden cardiac death risk stratification in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail* 2016; 22(10): 845–850, <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.010>.

39. Hou Z.H., Lu B., Gao Y., Cao H.L., Yu F.F., Jing N., Chen X., Cong X.F., Roy S.K., Budoff M.J. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and myeloperoxidase (MPO) levels in patients with nonobstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography. *Acad Radiol* 2013; 20(1): 25–31, <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.07.014>.

40. González-Herrera L., Márquez-Ruiz A.B., Serrano M.J., Ramos V., Lorente J.A., Valenzuela A. mRNA expression patterns in human myocardial tissue, pericardial fluid and blood, and its contribution to the diagnosis of cause of death. *Forensic Sci Int* 2019; 302: 109876, <https://doi.org/10.1016/j.forciint.2019.109876>.

41. Agha G., Mendelson M.M., Ward-Caviness C.K., Joehanes R., Huan T., Gondalia R., Salfati E., Brody J.A., Fiorito G., Bressler J., Chen B.H., Ligthart S., Guarrera S., Colicino E., Just A.C., Wahl S., Gieger C., Vandiver A.R., Tanaka T., Hernandez D.G., Pilling L.C., Singleton A.B., Sacerdote C., Krogh V., Panico S., Tumino R., Li Y., Zhang G., Stewart J.D., Floyd J.S., Wiggins K.L., Rotter J.I., Multhaup M., Bakulski K., Horvath S., Tsao P.S., Absher D.M., Vokonas P., Hirschhorn J., Fallin M.D., Liu C., Bandinelli S., Boerwinkle E., Dehghan A., Schwartz J.D., Psaty B.M., Feinberg A.P., Hou L., Ferrucci L., Sotoodehnia N., Matullo G., Peters A., Fornage M., Assimes T.L., Whitel E.A., Levy D., Baccarelli A.A. Blood leukocyte DNA methylation predicts risk of future myocardial infarction and coronary heart disease. *Circulation* 2019; 140(8): 645–657, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039357>.

42. Bihlmeyer N.A., Brody J.A., Smith A.V., Warren H.R., Lin H., Isaacs A., Liu C.T., Marten J., Radmanesh F., Hall L.M., Grarup N., Mei H., Müller-Nurasyid M., Huffman J.E., Verweij N., Guo X., Yao J., Li-Gao R., van den Berg M., Weiss S., Prins B.P., van Setten J., Haessler J., Lyytikäinen L.P., Li M., Alonso A., Soliman E.Z., Bis J.C., Austin T., Chen Y.I., Psaty B.M., Harris T.B., Launer L.J., Padmanabhan S., Dominiczak A., Huang P.L., Xie Z., Ellinor P.T., Kors J.A., Campbell A., Murray A.D., Nelson C.P., Tobin M.D., Bork-Jensen J., Hansen T., Pedersen O.,

- Linneberg A., Sinner M.F., Peters A., Waldenberger M., Meitinger T., Perz S., Kolcic I., Rudan I., de Boer R.A., van der Meer P., Lin H.J., Taylor K.D., de Mutsert R., Trompet S., Jukema J.W., Maan A.C., Stricker B.H.C., Rivadeneira F., Uitterlinden A., Völker U., Homuth G., Völzke H., Felix S.B., Mangino M., Spector T.D., Bots M.L., Perez M., Raitakari O.T., Kähönen M., Mononen N., Gudnason V., Munroe P.B., Lubitz S.A., van Duijn C.M., Newton-Cheh C.H., Hayward C., Rosand J., Samani N.J., Kanters J.K., Wilson J.G., Kääb S., Polasek O., van der Harst P., Heckbert S.R., Rotter J.I., Mook-Kanamori D.O., Eijgelsheim M., Dörr M., Jamshidi Y., Asselbergs F.W., Kooperberg C., Lehtimäki T., Arking D.E., Sotoodehnia N. ExomeChip-wide analysis of 95 626 individuals identifies 10 novel loci associated with QT and JT intervals. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11(1): e001758, <https://doi.org/10.1161/circgen.117.001758>.
43. Бушуева О.Ю., Барышева Е.М., Марков А.В., Королёва Ю.А., Чуркин Е.О., Назаренко М.С., Полоников А.В., Иванов В.П. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 66–68, <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68>.
- Bushueva O.Yu., Barysheva E.M., Markov A.V., Koroleva Yu.A., Churkin E.O., Nazarenko M.S., Polonikov A.V., Ivanov V.P. Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases. *Medicinskaa genetika* 2020; 19(5): 66–68, <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68>.
44. Miao L., Yin R.X., Zhang Q.H., Hu X.J., Huang F., Chen W.X., Cao X.L., Wu J.Z. Integrated DNA methylation and gene expression analysis in the pathogenesis of coronary artery disease. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(5): 1486–1500, <https://doi.org/10.18632/aging.101847>.
45. Иванова А.А., Максимов В.Н., Малютина С.К., Новоселов В.П., Савченко С.В., Воевода М.И. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs62116755 гена GACAT3, rs12170546 гена PARVB, rs16994849 гена PLCB1, rs78143315 гена PDCD6IP с внезапной сердечной смертью. *Российский кардиологический журнал* 2017; 10: 23–28, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-23-28>.
- Ivanova A.A., Maksimov V.N., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of the mononucleotide polymorphisms rs62116755 of gene GACAT3, rs12170546 of gene PARVB, rs16994849 of gene PLCB1, rs78143315 of gene PDCD6IP with sudden cardiac death. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2017; 10: 23–28, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-23-28>.
46. Lin Y.J., Chang J.S., Liu X., Tsang H., Chien W.K., Chen J.H., Hsieh H.Y., Hsueh K.C., Shiao Y.T., Li J.P., Lin C.W., Lai C.H., Wu J.Y., Chen C.H., Lin J.G., Lin T.H., Liao C.C., Huang S.M., Lan Y.C., Ho T.J., Liang W.M., Yeh Y.C., Lin J.C., Tsai F.J. Genetic variants in PLCB4/PLCB1 as susceptibility loci for coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease in Han Chinese in Taiwan. *Sci Rep* 2015; 5: 14762, <https://doi.org/10.1038/srep14762>.
47. Zhang X., Xiang Y., He D., Liang B., Wang C., Luo J., Zheng F. Identification of potential biomarkers for CAD using integrated expression and methylation data. *Front Genet* 2020; 11: 778, <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00778>.
48. Patel M., Rodriguez D., Yousefi K., John-Williams K., Mendez A.J., Goldberg R.B., Lymperopoulos A., Tamariz L.J., Goldberger J.J., Myerburg R.J., Junttila J., Shehadeh L.A. Osteopontin and LDLR are upregulated in hearts of sudden cardiac death victims with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7: 610282, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.610282>.
49. Breitling L.P., Salzmann K., Rothenbacher D., Burwinkel B., Brenner H. Smoking, F2RL3 methylation, and prognosis in stable coronary heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2841–2848, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs091>.
50. Zhang Y., Yang R., Burwinkel B., Breitling L.P., Holleczeck B., Schöttker B., Brenner H. F2RL3 methylation in blood DNA is a strong predictor of mortality. *Int J Epidemiol* 2014; 43(4): 1215–1225, <https://doi.org/10.1093/ije/dyu006>.
51. Indumathi B., Oruganti S.S., Naushad S.M., Kutala V.K. Probing the epigenetic signatures in subjects with coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2020; 47(9): 6693–6703, <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05723-w>.
52. Li X., Zhao K., Ma N., Sun S., Miao Z., Zhao Z. Association of ABCB1 promoter methylation with aspirin exposure, platelet function, and clinical outcomes in Chinese intracranial artery stenosis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(10): 1261–1269, <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2298-z>.
53. Ревишвили А.Ш., Неминуций Н.М., Баталов Р.Е., Гиляров М.Ю., Голицын С.П., Давтян К.В., Думпис Я.Ю., Диденко М.В., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Криволапов С.Н., Кузовлев А.Н., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Линчак Р.М., Ломидзе Н.Н., Макаров Л.М., Миронов Н.Ю., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Недбайкин А.М., Нестеренко Л.Ю., Романов А.Б., Рзаев Ф.Г., Солохин Ю.А., Татарский Р.Б., Харлап М.С., Чапурных А.В., Шлевков Н.Б., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Бойцов С.А., Егоров Д.Ф., Заклязьминская Е.В., Кузнецов В.А., Мороз В.В., Покушалов Е.А., Попов С.В., Школьникова М.А. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестник аритмологии* 2017; 89: 2–104.
- Revishvili A.Sh., Neminushchiy N.M., Batalov R.E., Gilyarov M.Yu., Golitsyn S.P., Davtyan K.V., Dumpis Ya.Yu., Didenko M.V., Zenin S.A., Ivaniitskiy E.A., Komolyatova V.N., Kravtsova L.A., Krivolapov S.N., Kuzovlev A.N., Kuptsov V.V., Lebedev D.S., Lebedeva V.K., Linchak R.M., Lomidze N.N., Makarov L.M., Mironov N.Yu., Medvedev M.M., Mikhailov E.N., Nedbaykin A.M., Nesterenko L.Yu., Romanov A.B., Rzaev F.G., Solokhin Yu.A., Tatarskiy R.B., Kharlap M.S., Chapurnykh A.V., Shlevkov N.B., Shubik Yu.V., Yashin S.M., Boytsov S.A., Egorov D.F., Zaklyaz'minskaya E.V., Kuznetsov V.A., Moroz V.V., Pokushalov E.A., Popov S.V., Shkol'nikova M.A. All-Russian clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. *Vestnik aritmologii* 2017; 89: 2–104.
54. Soares F.C.S., Amorim E.A.S., Araújo R.M., Werkhauser R.P., Diniz G.T.N., Carvalho V.D.C.V., Silva L.C.A., Montenegro S.T., Moraes C.N.L., Martins D.B.G., Montenegro S.M.L. Evaluation of the influence of global DNA methylation level in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2020; 511: 336–341, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.016>.
55. Li D., Yan J., Yuan Y., Wang C., Wu J., Chen Q., Song J., Wang J. Genome-wide DNA methylome alterations in acute coronary syndrome. *Int J Mol Med* 2018; 41(1): 220–232, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3220>.

56. Li J., Zhu X., Yu K., Jiang H., Zhang Y., Deng S., Cheng L., Liu X., Zhong J., Zhang X., He M., Chen W., Yuan J., Gao M., Bai Y., Han X., Liu B., Luo X., Mei W., He X., Sun S., Zhang L., Zeng H., Sun H., Liu C., Guo Y., Zhang B., Zhang Z., Huang J., Pan A., Yuan Y., Angileri F., Ming B., Zheng F., Zeng Q., Mao X., Peng Y., Mao Y., He P., Wang Q.K., Qi L., Hu F.B., Liang L., Wu T. Genome-wide analysis of DNA methylation and acute coronary syndrome. *Circ Res* 2017; 120(11): 1754–1767, <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.310324>.
57. Zhu L., Jia L., Liu Z., Zhang Y., Wang J., Yuan Z., Hui R. Elevated methylation of FOXP3 (forkhead box p3)-TSDR (regulatory T-cell-specific demethylated region) is associated with increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Hypertension* 2019; 74(3): 581–589, <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.12852>.
58. Shateri H., Fadaei R., Najafi M., Vatannejad A., Teimouri M., Zali F., Emamgholipour S., Parvaz E., Asadnia M., Doosti M. Circulating levels of IL-35 and gene expression of FOXP3 in coronary artery disease: is there any interplay between them and 25-hydroxyvitamin D3? *Clin Lab* 2018; 64(4): 483–490, <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2017.170930>.
59. МКБ-10. Острый инфаркт миокарда (I21). URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=8073>.
- ICD-10. Ostryy infarkt miokarda (I21) [Acute myocardial infarction (I21)]. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=8073>.
60. Rask-Andersen M., Martinsson D., Ahsan M., Enroth S., Ek W.E., Gyllenstein U., Johansson A. Epigenome-wide association study reveals differential DNA methylation in individuals with a history of myocardial infarction. *Hum Mol Genet* 2016; 25(21): 4739–4748, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw302>.
61. Ward-Caviness C.K., Agha G., Chen B.H., Pfeiffer L., Wilson R., Wolf P., Gieger C., Schwartz J., Vokonas P.S., Hou L., Just A.C., Bandinelli S., Hernandez D.G., Singleton A.B., Prokisch H., Meitinger T., Kastenmüller G., Ferrucci L., Baccarelli A.A., Waldenberger M., Peters A. Analysis of repeated leukocyte DNA methylation assessments reveals persistent epigenetic alterations after an incident myocardial infarction. *Clin Epigenetics* 2018; 10(1): 161, <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0588-7>.
62. Asif M., Bhat S., Nizamuddin S., Mustak M.S. TG haplotype in the LRP8 is associated with myocardial infarction in South Indian population. *Gene* 2018; 642: 225–229, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.037>.
63. Shen G.Q., Girelli D., Li L., Rao S., Archacki S., Olivieri O., Martinelli N., Park J.E., Chen Q., Topol E.J., Wang Q.K. A novel molecular diagnostic marker for familial and early-onset coronary artery disease and myocardial infarction in the LRP8 gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7(4): 514–520, <https://doi.org/10.1161/circgenetics.113.000321>.
64. Zaw K.T.T., Sato N., Ikeda S., Thu K.S., Mieno M.N., Arai T., Mori S., Furukawa T., Sasano T., Sawabe M., Tanaka M., Muramatsu M. Association of ZFX3 gene variation with atrial fibrillation, cerebral infarction, and lung thromboembolism: an autopsy study. *J Cardiol* 2017; 70(2): 180–184, <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2016.11.005>.
65. Ek W.E., Hedman Å.K., Enroth S., Morris A.P., Lindgren C.M., Mahajan A., Gustafsson S., Gyllenstein U., Lind L., Johansson Å. Genome-wide DNA methylation study identifies genes associated with the cardiovascular biomarker GDF-15. *Hum Mol Genet* 2016; 25(4): 817–827, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv511>.
66. Andersson J., Fall T., Delicano R., Wennberg P., Jansson J.H. GDF-15 is associated with sudden cardiac death due to incident myocardial infarction. *Resuscitation* 2020; 152: 165–169, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.05.001>.
67. Lindholm D., James S.K., Gabrysch K., Storey R.F., Himmelmann A., Cannon C.P., Mahaffey K.W., Steg P.G., Held C., Siegbahn A., Wallentin L. Association of multiple biomarkers with risk of all-cause and cause-specific mortality after acute coronary syndromes: a secondary analysis of the PLATO biomarker study. *JAMA Cardiol* 2018; 3(12): 1160–1166, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3811>.
68. Stojkovic S., Kaider A., Koller L., Brekalo M., Wojta J., Diedrich A., Demyanets S., Pezawas T. GDF-15 is a better complimentary marker for risk stratification of arrhythmic death in non-ischaemic, dilated cardiomyopathy than soluble ST2. *J Cell Mol Med* 2018; 22(4): 2422–2429, <https://doi.org/10.1111/jcmm.13540>.
69. Talens R.P., Jukema J.W., Trompet S., Kremer D., Westendorp R.G., Lumey L.H., Sattar N., Putter H., Slagboom P.E., Heijmans B.T.; PROSPER Group. Hypermethylation at loci sensitive to the prenatal environment is associated with increased incidence of myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2012; 41(1): 106–115, <https://doi.org/10.1093/ije/dyr153>.
70. Fiorito G., Guarrera S., Valle C., Ricceri F., Russo A., Grioni S., Mattiello A., Di Gaetano C., Rosa F., Modica F., Iacoviello L., Frasca G., Tumino R., Krogh V., Panico S., Vineis P., Sacerdote C., Matullo G. B-vitamins intake, DNA-methylation of one carbon metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infarction risk: the EPICOR study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(5): 483–488, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.10.026>.
71. Koseler A., Ma F., Kilic I.D., Morselli M., Kilic O., Pellegrini M. Genome-wide DNA methylation profiling of blood from monozygotic twins discordant for myocardial infarction. *In Vivo* 2020; 34(1): 361–367, <https://doi.org/10.21873/invivo.11782>.
72. Hussein A.A., Gottdiener J.S., Bartz T.M., Sotoodehnia N., DeFilippi C., See V., Deo R., Siscovick D., Stein P.K., Lloyd-Jones D. Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm* 2013; 10(10): 1425–1432, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.004>.
73. Empana J.P., Jouven X., Canoui-Poitrine F., Luc G., Tafflet M., Haas B., Arveiler D., Ferrieres J., Ruidavets J.B., Montaye M., Yarnell J., Morange P., Kee F., Evans A., Amouyel P., Ducimetiere P. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(10): 2047–2052, <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.208785>.
74. Иванова А.А., Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванов-щук Д.Е., Савченко С.В., Воевода М.И. Ассоциация некоторых генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин. *Российский кардиологический журнал* 2014; 10: 40–45, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-40-45>.
- Ivanova A.A., Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanoschuk D.E., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association of various genetic markers of cardiovascular diseases and sudden cardiac death in men. *Rossiiskij kardiologiceskij zurnal* 2014; 10: 40–45, <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-40-45>.
75. Yamada Y., Horibe H., Oguri M., Sakuma J., Takeuchi I.,

- Yasukochi Y., Kato K., Sawabe M. Identification of novel hyper- or hypomethylated CpG sites and genes associated with atherosclerotic plaque using an epigenome-wide association study. *Int J Mol Med* 2018; 41(5): 2724–2732, <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3453>.
76. Pfeiffer L., Wahl S., Pilling L.C., Reischl E., Sandling J.K., Kunze S., Holdt L.M., Kretschmer A., Schramm K., Adamski J., Klopp N., Illig T., Hedman Å.K., Roden M., Hernandez D.G., Singleton A.B., Thasler W.E., Grallert H., Gieger C., Herder C., Teupser D., Meisinger C., Spector T.D., Kronenberg F., Prokisch H., Melzer D., Peters A., Deloukas P., Ferrucci L., Waldenberger M. DNA methylation of lipid-related genes affects blood lipid levels. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(2): 334–342, <https://doi.org/10.1161/circgenetics.114.000804>.
77. Kuang Y.Y., Chen X.X., Wang C.C., Ye K., Wang Y., Shi Y.H. Expression of monocyte chemotactic protein-1 and its receptor in sudden coronary death. *Fa Yi Xue Za Zhi* 2014; 30(6): 413–415, 418.
78. Wei L., Zhao S., Wang G., Zhang S., Luo W., Qin Z., Bi X., Tan Y., Meng M., Qin J., Qin H., Tian D., Zhang A. SMAD7 methylation as a novel marker in atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496(2): 700–705, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.121>.
79. Марков А.В., Серебрякова В.В., Назаренко М.С., Голубенко М.В., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Оценка общего уровня метилирования ДНК по метилированию ретроинтранспозона LINE-1 при атеросклерозе у человека. *Медицинская генетика* 2018; 17(3): 13–17.
- Markov A.V., Serebryakova V.V., Nazarenko M.S., Golubenko M.V., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Assessment of global DNA methylation in human atherosclerosis using methylation of retrotransposable element LINE-1. *Medicinskaa genetika* 2018; 17(3): 13–17.
80. Марков А.В., Назаренко М.С., Чуркин Е.О., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Метилирование гена липазы PNPLA2 при атеросклерозе. *Медицинская генетика* 2016; 15(5): 15–17.
- Markov A.V., Nazarenko M.S., Churkin E.O., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Methylation of PNPLA2 lipase gene in atherosclerosis. *Medicinskaa genetika* 2016; 15(5): 15–17.
81. Королева Ю.А., Зарубин А.А., Марков А.В., Казанцев А.Н., Барбараш О.Л., Назаренко М.С. Анализ связи уровня метилирования генов MIR10B и MIR21 в лейкоцитах крови с клинически выраженным атеросклерозом сонных артерий. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины* 2018; 33(2): 77–82, <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-77-82>.
- Koroleva I.A., Zarubin A.A., Markov A.V., Kazancev A.N., Barbarash O.L., Nazarenko M.S. Analysis of the association of the methylation levels of MIR10B and MIR21 genes in blood leukocytes with advanced carotid atherosclerosis. *Sibirskij zhurnal klinicheskoi i jeksperimental'noj mediciny* 2018; 33(2): 77–82, <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-77-82>.
82. Xia Z., Gu M., Jia X., Wang X., Wu C., Guo J., Zhang L., Du Y., Wang J. Integrated DNA methylation and gene expression analysis identifies SLAMF7 as a key regulator of atherosclerosis. *Aging (Albany NY)* 2018; 10(6): 1324–1337, <https://doi.org/10.18632/aging.101470>.
83. Kucher A.N., Nazarenko M.S., Markov A.V., Koroleva I.A., Barbarash O.L. Variability of methylation profiles of CpG sites in microRNA genes in leukocytes and vascular tissues of patients with atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)* 2017; 82(6): 698–706, <https://doi.org/10.1134/s0006297917060062>.
84. Lv Y.C., Tang Y.Y., Zhang P., Wan W., Yao F., He P.P., Xie W., Mo Z.C., Shi J.F., Wu J.F., Peng J., Liu D., Cayabyab F.S., Zheng X.L., Tang X.Y., Ouyang X.P., Tang C.K. Histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2-mediated ABCA1 promoter DNA methylation contributes to the progression of atherosclerosis. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157265, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157265>.
85. Guay S.P., Brisson D., Lamarche B., Marceau P., Vohl M.C., Gaudet D., Bouchard L. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. *Atherosclerosis* 2013; 228(2): 413–420, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.033>.
86. Porchay-Baldérelli I., Péan F., Bellili N., Jaziri R., Marre M., Fumeron F.; DIABHYCAR Study Group. The CETP TaqIB polymorphism is associated with the risk of sudden death in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2863–2867, <https://doi.org/10.2337/dc07-0869>.
87. Trucco E., Tolosana J.M., Castel M.Á., Battle M., Borràs R., Sitges M., Guash E., Matas M., Arbelo E., Berrueto A., Brugada J., Mont L. Plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 a predictor of long-term mortality in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2016; 18(2): 232–237, <https://doi.org/10.1093/europace/euv054>.
88. Skinner J.R., Winbo A., Abrams D., Vohra J., Wilde A.A. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ* 2019; 28(1): 22–30, <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.09.007>.
89. Coto E., Calvo D., Reguero J.R., Morís C., Rubín J.M., Díaz-Corte C., Gil-Peña H., Alosno B., Iglesias S., Gómez J. Differential methylation of lncRNA KCNQ1OT1 promoter polymorphism was associated with symptomatic cardiac long QT. *Epigenomics* 2017; 9(8): 1049–1057, <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0024>.
90. Matsumura H., Nakano Y., Ochi H., Onohara Y., Sairaku A., Tokuyama T., Tomomori S., Motoda C., Amioka M., Hironobe N., Toshishige M., Takahashi S., Imai K., Sueda T., Chayama K., Kihara Y. H558R, a common SCN5A polymorphism, modifies the clinical phenotype of Brugada syndrome by modulating DNA methylation of SCN5A promoters. *J Biomed Sci* 2017; 24(1): 91, <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0397-x>.
91. Earle N., Yeo Han D., Pilbrow A., Crawford J., Smith W., Shelling A.N., Cameron V., Love D.R., Skinner J.R. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014; 11(1): 76–82, <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.005>.
92. Liu X., Shi J., Xiao P. Associations between common ion channel single nucleotide polymorphisms and sudden cardiac death in adults: a MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(38): e12428, <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012428>.
93. Lahtinen A.M., Noseworthy P.A., Havulinna A.S., Jula A., Karhunen P.J., Kettunen J., Perola M., Kontula K., Newton-Cheh C., Salomaa V. Common genetic variants associated with sudden cardiac death: the FinSCDgen study. *PLoS One* 2012; 7(7): e41675, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041675>.
94. Zhao G., Zhou J., Gao J., Liu Y., Gu S., Zhang X., Su P.

Genome-wide DNA methylation analysis in permanent atrial fibrillation. *Mol Med Rep* 2017; 16(4): 5505–5514, <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7221>.

95. Shen K., Tu T., Yuan Z., Yi J., Zhou Y., Liao X., Liu Q., Zhou X. DNA methylation dysregulations in valvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2017; 40(9): 686–691, <https://doi.org/10.1002/clc.22715>.

96. Wang L.Y., Shen H., Yang Q., Min J., Wang Q., Xi W., Yin L., Le S.G., Zhang Y.F., Xiao J., Wang Z.N., Ji G.Y. LncRNA-LINC00472 contributes to the pathogenesis of atrial fibrillation (Af) by reducing expression of JP2 and RyR2 via miR-24. *Biomed Pharmacother* 2019; 120: 109364, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109364>.

97. Doñate Puertas R., Meugnier E., Romestaing C., Rey C., Morel E., Lachuer J., Gadot N., Scridon A., Julien C., Tronc F., Chapuis B., Valla C., Janin A., Pirola L., Méjat A., Rome S., Chevalier P. Atrial fibrillation is associated with hypermethylation in human left atrium, and treatment with decitabine reduces atrial tachyarrhythmias in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res* 2017; 184: 57–67.e5, <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.03.004>.

98. Koczor C.A., Lee E.K., Torres R.A., Boyd A., Vega J.D., Uppal K., Yuan F., Fields E.J., Samarel A.M., Lewis W. Detection of differentially methylated gene promoters in failing and nonfailing human left ventricle myocardium using computation analysis. *Physiol Genomics* 2013; 45(14): 597–605, <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00013.2013>.

99. Meder B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F.,

Kayvanpour E., Frese K., Lai A., Nietsch R., Scheiner C., Mester S., Bordalo D.M., Amr A., Dietrich C., Pils D., Siede D., Hund H., Bauer A., Holzer D.B., Ruhparwar A., Mueller-Hennesen M., Weichenhan D., Plass C., Weis T., Backs J., Wuerstle M., Keller A., Katus H.A., Posch A.E. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation* 2017; 136(16): 1528–1544, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027355>.

100. Ortega A., Tarazón E., Gil-Cayuela C., Martínez-Dolz L., Lago F., González-Juanatey J.R., Sandoval J., Portolés M., Roselló-Lletí E., Rivera M. ASB1 differential methylation in ischaemic cardiomyopathy: relationship with left ventricular performance in end-stage heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2018; 5(4): 732–737, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12289>.

101. Li B., Feng Z.H., Sun H., Zhao Z.H., Yang S.B., Yang P. The blood genome-wide DNA methylation analysis reveals novel epigenetic changes in human heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(8): 1828–1836.

102. Glezeva N., Moran B., Collier P., Moravec C.S., Phelan D., Donnellan E., Russell-Hallinan A., O'Connor D.P., Gallagher W.M., Gallagher J., McDonald K., Ledwidge M., Baugh J., Das S., Watson C.J. Targeted DNA methylation profiling of human cardiac tissue reveals novel epigenetic traits and gene deregulation across different heart failure patient subtypes. *Circ Heart Fail* 2019; 12(3): e005765, <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005765>.

Гены, метилирование которых ассоциировано с ИБС

Ген; локализация	Функция продукта гена	Нозология	Литература
<i>C1QL4</i> — complement C1q like 4; 12q13.12	—	ИБС	[23]
<i>CCDC47</i> — coiled-coil domain containing 47; 17q23.3	—	ИБС	
<i>TGFBR3</i> — transforming growth factor beta receptor 3; 1p22.1	Ко-рецептор для других TGF-β-рецепторов	ИБС	
<i>ABCA1</i> — ATP binding cassette subfamily A member 1; 9q31.1	Транспорт молекул через мембраны, входит в состав холестериновой эффлюксной помпы	ИБС, ВСС, АТС	[21, 19, 22, 84]
<i>DDAH2</i> — dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2; 6p21.33	Регуляция концентрации метиларгинаина (синтез оксида азота)	ИБС	[19]
<i>CTH</i> — cystathionine gamma-lyase; 1p31.1	Превращение цистатиона, полученного из метионина, в цистеин	ИБС	[26]
<i>PTX3</i> — pentraxin 3; 3q25.32	Регуляция воспаления, активация комплемента, дифференцировка фиброцитов	ИБС	[28]
<i>IL6</i> — interleukin 6; 7p15.3	Участие в воспалении	ИБС, ИМ	[17, 32, 44]
<i>GSK</i> — glucokinase; 7p13	Участие в метаболизме глюкозы		[19, 33–37]
<i>GALNT2</i> — polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 2; 1q42.13	Гликозилирование пептидов в аппарате Гольджи		[37]
<i>TNNI7</i> — troponin T1, slow skeletal type; 19q13.42	Субъединица тропонина		[33]
<i>PLA2G7</i> — phospholipase A2 group VII; 6p12.3	Деградация фактора активации тромбоцитов		[35]
<i>MMP9</i> — matrix metalloproteinase 9; 20q13.12	Деградация коллагена IV, V типа		[24]
<i>FOXP3</i> — forkhead box P3; Xp11.23	Регуляция транскрипции	ИБС, АТС	[17, 19, 58, 57]
<i>ANGPTL2</i> — angiotensin like 2; 9q33.3	Фактор роста кровеносных сосудов	ИБС, ОКС	[24, 34, 36]
<i>ABCG1</i> — ATP binding cassette subfamily G member 1; 21q22.3	Транспорт холестерина, фосфолипидов макрофагами	ИБС, ИМ, Л	[17, 37, 76]
<i>ATP2B2</i> — ATPase plasma membrane Ca ²⁺ transporting 2; 3p25.3	Поддержание внутриклеточного гомеостаза кальция	ИБС	[41]
<i>CASR</i> — calcium sensing receptor; 3q13.33-q21.1	Поддержание гомеостаза кальция	ИБС	
<i>GUCA1B</i> — guanylate cyclase activator 1B; 6p21.1	Активирует фоторецепторные гуанилатциклазы	ИБС	
<i>HPCAL1</i> — hippocalcin like 1; 2p25.1	Кальцийсвязывающий белок сетчатки и головного мозга	ИБС	
<i>PTPRN2</i> — protein tyrosine phosphatase receptor type N2; 7q36.3	Не доказана	ИБС	
<i>CDH23</i> — cadherin related 23; 10q22.1	Организация стереоцилий и пучков волос	ИБС	
<i>ABCB1</i> — ATP binding cassette subfamily B member 1; 7q21.12	Транспорт лекарств	ИМ	[52]
<i>GCLM</i> — glutamate-cysteine ligase modifier subunit; 1p22.1	Синтез глутатиона	ИБС+АГ	[43]
<i>MPO</i> — myeloperoxidase; 17q22	Компонент азурофильных гранул нейтрофилов	ИБС+АГ	
<i>TXNRD1</i> — thioredoxin reductase 1; 12q23.3	Редукция тиоредоксина	ИБС+АГ	
<i>GSTP1</i> — glutathione S-transferase pi 1; 11q13.2	Метаболизм ксенобиотиков	ИБС+АГ	
<i>PLCL1</i> — phospholipase C beta 1; 20p12.3	Внутриклеточная передача сигналов	ИБС	[44]
<i>BDNF</i> — brain derived neurotrophic factor; 11p14.1	Фактор роста нервов	ИБС	
<i>BTRC</i> — beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase; 10q24.32	Убиквитинирование	ИБС	
<i>CDH5</i> — cadherin 5; 16q21	Сборка и поддержание эндотелиальных адгезивных соединений	ИБС	
<i>CXCL12</i> — C-X-C motif chemokine ligand 12; 10q11.21	Лиганд рецепторов	ИБС	
<i>EGFR</i> — epidermal growth factor receptor; 7p11.2	Рецептор эпидермальных факторов роста	ИБС	
<i>ITGB1</i> — integrin subunit beta 1; 10p11.22	Рецептор мембран	ИБС	
<i>PDGFRB</i> — platelet derived growth factor receptor beta; 5q32	Рецептор фактора роста тромбоцитов	ИБС	

<i>PIK3R1</i> — phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1; 5q13.1	Метаболизм инсулина	ИБС
<i>PTPRC</i> — protein tyrosine phosphatase receptor type C; 1q31.3-q32.1	Регуляция передачи сигнала рецепторов Т- и В-клеток	ИБС
<i>FN1</i> — fibronectin 1; 2q35	Клеточная адгезия, миграция	ИБС [47]
<i>PTEN</i> — phosphatase and tensin homolog; 10q23.31	Супрессор опухолей	ИБС
<i>POLR3A</i> — RNA polymerase III subunit A; 10q22.3	Синтез РНК	ИБС
<i>F2RL3</i> — F2R like thrombin or trypsin receptor 3; 19p13.11	Рецептор участвует в процессе коагуляции крови, воспалении, ответе на боль	ИБС [49, 50, 51]
<i>SMAD3</i> — SMAD family member 3; 15q22.33	Передача сигнала в ядро, супрессор опухолей	ОКС [55]
<i>IL6R</i> — interleukin 6 receptor; 1q21.3	Рецептор IL-6	ОКС [56]
<i>FASLG</i> — Fas ligand; 1q24.3	Индукция апоптоза	ОКС
<i>CCL18</i> — C-C motif chemokine ligand 18; 17q12	Цитокин	ОКС
<i>RYR2</i> — ryanodine receptor 2; 1q43	Компонент кальциевого канала кардиомиоцитов	ИМ [60]
<i>KCNM1</i> — potassium calcium-activated channel subfamily N member 1; 19p13.11	Потенциалнезависимый кальцийактивируемый канал	ИМ [60, 61]
<i>GDF15</i> — growth differentiation factor 15; 19p13.11	Лиганд TGF-β	ИМ [60, 65]
<i>DHCR24</i> — 24-dehydrocholesterol reductase; 1p32.3	Участие в синтезе холестерина	ИМ [61]
<i>ALKBH1</i> — alkB homolog 1, histone H2A dioxygenase; 14q24.3	Участие в репарации поврежденных ДНК алкилированием	ИМ
<i>LRP8</i> LDL — receptor related protein 8; 1p32.3	Рецептор липопротеинов низкой плотности	ИМ
<i>ZFXH3</i> — zinc finger homeobox 3; 16q22.2-q22.3	Транскрипционный фактор, регуляция митогенной и нейрональной дифференцировки	ИМ [13]
<i>SMARCA4</i> — SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4; 19p13.2	Транскрипционная активация генов	ИМ
<i>ALDH2</i> — aldehyde dehydrogenase 2 family member; 12q24.12	Метаболизм алкоголя	ИМ [65]
<i>GNAS-AS1</i> — GNAS antisense RNA 1; 20q13.32	Регуляция локуса GNAS	ИМ [71]
<i>INS-IGF2</i> — INS-IGF2 readthrough; 11p15.5	Не доказана	ИМ
<i>TCN2</i> — transcobalamin 2; 22q12.2	Связывание витамина B ₁₂ и его транспорт в клетку	ИМ
<i>CBS</i> — cystathionine beta-synthase; 21q22.3	Участие в транссульфурации	ИМ
<i>AMT</i> — aminomethyltransferase; 3p21.31	Компонент системы расщепления глицина	ИМ
<i>PON1</i> — paraoxonase 1; 7q21.3	Гидролизация тиолактонов, ксенобиотиков	ИМ
<i>LDAH</i> — lipid droplet associated hydrolase; 2p24.1	—	ИМ
<i>APOB</i> — apolipoprotein B; 2p24.1	Аполипопротеин хиломикронов, липопротеинов низкой плотности	ИМ
<i>ACSM2A</i> — acyl-CoA synthetase medium chain family member 2A; 16p12.3	Участие в метаболизме жирных кислот	ИМ
<i>ACSM5</i> — acyl-CoA synthetase medium chain family member 5; 16p12.3	—	ИМ
<i>ACSF3</i> — acyl-CoA synthetase family member 3; 16q24.3	Активация жирных кислот	ИМ
<i>CES1</i> — carboxylesterase 1; 16q12.2	Гидролиз или перэтерификация ксенобиотиков	ИМ
<i>CES1P1</i> — carboxylesterase 1 pseudogene 1; 16q12.2	Псевдоген <i>CES1</i>	ИМ
<i>AFG3L2</i> — AFG3 like matrix AAA peptidase subunit 2; 18p11.21	Не доказана	ИМ
<i>ISCU</i> — iron-sulfur cluster assembly enzyme; 12q23.3	Ко-фактор с функцией разных энзимов	ИМ
<i>SEC14L2</i> — SEC14 like lipid binding 2; 22q12.2	Участие в синтезе холестерина	ИМ
<i>MTTP</i> — microsomal triglyceride transfer protein; 4q23	Субъединица белка-переносчика триглицеридов	ИМ

Примечание: информация о генах приведена в соответствии с <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncbi>; ИМ — инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ВСС — внезапная сердечная смерть; АТС — атеросклероз; Л — нарушение обмена липидов; АГ — артериальная гипертензия.

Гены-кандидаты для изучения метилирования при ВСС, метилирование которых ассоциировано с ИБС

Ген; локализация	Связь метилирования гена с ИБС	Обоснование возможной связи с ВСС
<i>CTH</i> — cystathionine gamma-lyase; 1p31.1	Гиперметилирование промотора гена ассоциировано с повышенным риском ИБС [26]	rs113044851 гена снижает риск ВСС [27]
<i>PLCB1</i> — phospholipase C beta 1; 20p12.3	Метилирование CpG-сайта cg27178677 гена ассоциировано с ИБС [44]	rs16994849 гена ассоциирован с ВСС [45]
<i>PTX3</i> — pentraxin 3; 3q25.32	Гипометилирование промотора гена ассоциировано с ИБС, более высоким уровнем белка PTX3 в плазме крови [28]	Уровень белка PTX3 в плазме крови выше в группе с фатальным ОКС на фоне коронарного тромбоза по сравнению с контрольной группой [29] и у лиц с развившимися конечными точками (в том числе сердечной смертью) на фоне хронической сердечной недостаточности [30]
<i>MMP9</i> — matrix metalloproteinase 9; 20q13.12	Метилирование гена ассоциировано с риском ИБС, возрастом ее начала, факторами риска ИБС [24]	Уровень MMP-9 в плазме крови рассматривается как маркер риска ВСС [39]
<i>FN1</i> — fibronectin 1; 2q35	Гиперметилирование промотора гена ассоциировано с ИБС [47]	Экспрессия гена выше у лиц с ВСС, сахарным диабетом 2-го типа и сохраненной фракцией выброса левого желудочка по сравнению с лицами, умершими по другой причине [48]
<i>F2RL3</i> — F2R like thrombin or trypsin receptor 3; 19p13.11	Метилирование гена ассоциировано с кардиоваскулярной смертностью при ИБС [50]	
<i>ABCB1</i> — ATP binding cassette subfamily B member 1; 7q21.12	Метилирование промотора гена ассоциировано с риском ишемических событий (в том числе сердечной смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта) при интракраниальном стенозе [52]	
<i>FOXP3</i> — forkhead box P3; Xp11.23	Гиперметилирование гена ассоциировано с ИБС [17]	Гиперметилирование консервативной области гена FOXP3-TSDR связано с риском кардиоваскулярной смерти после ОКС [57]
<i>GDF15</i> — growth differentiation factor 15; 19p13.11	Метилирование гена ассоциировано с риском инфаркта миокарда [65, 60]	Повышенный уровень GDF-15 увеличивает риск ВСС после ОКС, инфаркта миокарда и при дилатационной кардиомиопатии [66, 67, 68]
<i>IL6</i> — interleukin 6; 7p15.3	Гипометилирование промотора гена ассоциировано с риском ИБС, инфаркта миокарда [32]	Уровень IL-6 ассоциирован с риском ВСС [72]
<i>CASR</i> — calcium sensing receptor; 3q13.33-q21.1	Метилирование гена ассоциировано с ИБС [41]	rs1801725 гена ассоциирован с длиной интервала QT [42]

Примечание: информация о генах приведена в соответствии с данными <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>; ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ВСС — внезапная сердечная смерть.