

Драпкина О.М.¹, Иванова А.А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы

С тех пор как более 15 лет назад был расшифрован геном человека, произошел огромный скачок в развитии геномных и постгеномных технологий. Внедрением этих технологий в клиническую практику занимается персонализированная медицина: разрабатываются новые методы оценки риска, диагностики и терапии заболеваний с учетом индивидуальных особенностей пациента. Значительные успехи достигнуты в расшифровке генетических основ хронических неинфекционных заболеваний, ведется поиск новых маркеров риска развития осложнений и мишеней для действия препаратов. В данном обзоре освещаются перспективные направления развития персонализированной медицины, задачи, стоящие перед современными учеными, и возможные пути их решения.

Ключевые слова	Хронические неинфекционные заболевания; персонализированная медицина; эпигенетика; микробиом; оценка риска
Для цитирования	Drapkina O.M., Ivanova A.A. Personalized medicine in non-communicable diseases: latest advances and future prospects. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(11):98–103. [Russian: Драпкина О.М., Иванова А.А. Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):98–103]
Автор для переписки	Иванова Анна Александровна. E-mail: annaivanova12121@yandex.ru

Введение

Роль генетики в медицинской науке в корне изменилась за последние несколько десятков лет. До конца XX века основными задачами медицинской генетики были консультирование семейных пар, работа с детьми с наследственными заболеваниями и диагностика редких генетических патологий. Переломным моментом стало завершение проекта «Геном человека», о первых результатах которого было объявлено в июне 2000 г. В свободный доступ были выложены уникальные данные о полной последовательности генома человека [1]. Руководитель знаменитого проекта Фрэнсис Коллинз тогда сказал: «Человечество ждет революция в диагностике, профилактике и лечении большей части человеческих заболеваний». Действительно, «Геном человека» стал настоящим катализатором развития медицинской генетики. Мы наблюдаем начало эры масштабных геномных и постгеномных исследований с анализом огромных объемов данных. С каждым годом генетические технологии становятся все совершеннее, а их стоимость постоянно снижается. В проект «Геном человека» было вложено более 3 млрд долларов США, тогда как в 2020 г. стоимость полногеномного секвенирования не превышает 1000 долларов США [2]. Учет данных геномного и постгеномного анализа при выборе тактики ведения пациента лежит в основе концепции персонализированной медицины. Главная ее идея – разработка индивидуального подхода к каждому

пациенту при помощи адаптации генетических технологий для клинической практики, что делает персонализированную медицину наиболее перспективной стратегией в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ).

Генетические основы ХНИЗ

Распространенность ХНИЗ во всем мире давно достигла масштабов эпидемии: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 71% всех смертей обусловлены ХНИЗ. Наибольший вклад в смертность и заболеваемость вносят следующие группы заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования (ЗНО), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа [3]. Хорошо известно, что развитие ХНИЗ во многом обусловлено действием модифицируемых факторов риска (ФР). В число наиболее значимых входят артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, низкая физическая активность и высокий уровень глюкозы в крови [4]. Однако развитие ХНИЗ происходит лишь при определенном сочетании поведенческих ФР с генетическими, что делает особо важным анализ информации, скрытой в нашем геноме. Еще на одну ступень выше стоят эпигенетические взаимодействия. Они представляют собой совокупность всех изменений, произошедших с ДНК на протяжении жизни организ-

ма, и отражают непосредственное влияние образа жизни на наш геном. Более того, каждый человек обладает уникальной совокупностью молекул иРНК (транскриптом), белков (протеом), биохимических процессов (метаболом) [5]. Взаимодействие миллиардов биологических молекул и влияние на них факторов окружающей среды складываются в единый континуум, сложность которого поражает воображение. Будущее персонализированной медицины за развитием технологий, которые позволяют проводить анализ описанных взаимодействий. На основе этих данных возможна разработка эффективных стратегий индивидуальной профилактики и кардинально новых подходов к терапии ХНИЗ.

Стратификация риска развития ССЗ

На протяжении десятилетий ССЗ остаются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. По данным за 2018 г., 46,8% всех смертей (856 127) произошло по причине ССЗ, при этом более 80% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и cerebrovasкулярных заболеваний [6]. Для того чтобы оценить суммарный риск развития ССЗ и их осложнений (так называемый сердечно-сосудистый риск – ССР) и отнести пациента к определенной группе риска развития ССЗ, требуется выявление имеющихся поведенческих ФР, а также определение различных маркеров риска, в том числе генетических. В настоящее время обнаружена связь множества генетических полиморфизмов с развитием ССЗ. Например, по данным исследований с применением полногеномного анализа ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies), наследуемость ИБС составляет 40–50% [7]. В 2018 г. завершилось крупное исследование по идентификации локусов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития ИБС. Проводился полногеномный анализ ассоциаций с использованием данных о геноме 122 733 человек с диагнозом ИБС и 424 528 человек, вошедших в контрольную группу. В результате было обнаружено около 160 участков генома, достоверно ассоциированных с развитием ИБС, 64 из которых были выявлены впервые ($p < 0,00000005$). Авторы исследования установили, что анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с ИБС, также дает возможность прогнозировать риск развития фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности (СН) [8].

Примечательно, что данные генетического анализа в сочетании с традиционной оценкой риска развития ССЗ способны дать информации об уровне риска больше, чем анализ только традиционных ФР. Это подтверждают результаты исследования, целью которого была разработка метагенетической шкалы (metaGRS) для оценки риска развития ИБС, основанной на анализе более

1,7 млн генетических вариантов. Авторы использовали данные 480 тыс. человек, состоящих в британском био-банке (UK Biobank). Было установлено, что использование metaGRS в сочетании с анализом 6 основных ФР было на 2,6% эффективнее, чем отдельная оценка ФР [9]. В другой работе с применением полигенной шкалы также демонстрировались преимущества использования генетических методов оценки риска в сочетании с традиционными: с поправкой на возраст, пол, образ жизни и некоторые другие параметры у лиц с высоким генетическим риском частота развития ИБС (отношение рисков – ОР 1,86 при 95% доверительном интервале: ДИ 1,74 – 1,98; $p < 0,001$), ФП (ОР 2,33 при 95% ДИ 2,16 – 2,52; $p < 0,001$), инсульта (ОР 1,24 при 95% ДИ 1,12 – 1,38; $p < 0,000069$), АГ (ОР 1,44 при 95% ДИ 1,36 – 1,53; $p < 0,001$) и СД (ОР 1,91 при 95% ДИ 1,74 – 2,10; $p < 0,001$) была достоверно выше, чем у лиц в группе низкого генетического риска [10].

Для косвенной оценки риска развития ССЗ интерес представляет анализ ОНП, которые делают человека более подверженным воздействию тех или иных факторов окружающей среды. В исследовании М. Liu и соавт. установлено, что существует 406 локусов, в разной степени ассоциированных со склонностью к курению, а также 150 локусов, которые обуславливают склонность как к курению, так и к употреблению алкоголя [11]. Имеются данные о 97 ОНП, в разной степени влияющих на предрасположенность к ожирению. Из них 56 были впервые выявлены при помощи GWAS, в который вошли 339 224 человека [12]. В 2019 г. был опубликован GWAS, целью которого стал поиск ОНП, ассоциированных со склонностью к рискованным поступкам. В частности, анализировалась склонность к курению, употреблению алкоголя, быстрому вождению, неосторожному сексуальному поведению. Оказалось, что существует 124 ОНП, определяющих тягу человека к совершению опасных для здоровья действий. Экспрессия соответствующих генов была наиболее сильно выражена в префронтальной коре, базальных ганглиях и среднем мозге [13]. Анализ подверженности индивида действию определенных ФР может быть очень полезен: обнаружение значимых ОНП послужит для специалиста сигналом к принятию более интенсивных мер для коррекции ФР.

Возраст – важнейший немодифицируемый ФР развития ССЗ, учитывающийся во всех современных шкалах риска. Неоспоримо, что с возрастом значительно повышаются показатели заболеваемости и смертности во всех основных группах больных ХНИЗ. Хронологический возраст не всегда совпадает с биологическим, так как второй может изменяться в зависимости от тяжести воздействия на человека различных ФР. Основным механизмом клеточного старения принято считать окислительный

стресс, который приводит к преждевременному укорочению теломер – концевых участков ДНК [13]. Теломеры можно назвать «песочными часами» нашего организма, так как даже в норме они укорачиваются с каждым делением клетки, приближая ее к гибели. Биологическое старение ассоциировано с прогрессированием атеросклероза, лежащего в основе большинства ССЗ. Так, в работе А. Varagetti и соавт. была показана связь между укорочением теломер и прогрессированием атеросклероза сонных артерий (ОР 5,19 при 95% ДИ 1,20–22,4; $p=0,028$) [14]. Укорочение теломер также увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и СД 2-го типа [15]. Таким образом, длина теломер является суррогатным маркером, отражающим суммарное повреждение ДНК под действием окислительного стресса. Измерение длины теломер до развития у пациента ХНИЗ имеет прогностическое значение и может способствовать выявлению лиц, нуждающихся в интенсивных профилактических мероприятиях.

Эпигенетика и ХНИЗ

Роль генетических факторов в развитии ХНИЗ крайне сложна. Последовательность человеческого генома на протяжении всей жизни остается неизменной, но экспрессия одних и тех же генов в разных клетках одного организма может значительно различаться. Эпигенетика изучает совокупность химических изменений ДНК, которые влияют на регуляцию экспрессии генов, но не затрагивают нуклеотидную последовательность. Анализ эпигенетических изменений позволяет проследить, как происходит взаимодействие генома и факторов образа жизни на молекулярном уровне [16]. Метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и РНК-зависимые механизмы – три основные группы эпигенетических воздействий на геном.

Эпигенетические исследования еще на один шаг приближают нас к созданию персонализированной медицины и открывают возможности для создания новых препаратов, мишенью которых будут служить различные эпигенетические маркеры. Особые успехи в разработке персонализированной терапии достигнуты в области онкологии. Препараты, созданные благодаря развитию генетики и эпигенетики, позволяют достичь стойкой ремиссии или даже полного излечения при различных видах ЗНО [17]. Использовать аналогичные подходы в терапии ССЗ несколько сложнее, так как ССЗ в большинстве своем являются мультифакториальными заболеваниями, и найти столь однозначные эпигенетические мишени для воздействия затруднительно. Однако в эпигенетике наблюдается настоящий прорыв в контексте стратификации ССР: установлены связи между различными механизмами изменения ДНК и вероятностью развития многих ССЗ.

Один из хорошо изученных эпигенетических процессов – метилирование ДНК. Суть процесса заключается в присоединении метильной группы к атому С5 цитозина, входящего в состав динуклеотида цитозин-гуанин. Доказана связь процессов метилирования с увеличением ССР. В систематическом обзоре Т. Мука и соавт. было установлено, что у пациентов сердечно-сосудистого профиля 34 гена отличаются по степени метилирования от генов здоровых людей [18]. В другой работе исследовалась зависимость между степенью метилирования гена F2RL3 и смертностью среди больных со стабильной ИБС. Смертность от всех причин в квинтиле с наименьшей степенью метилирования была значительно выше, чем в квинтиле с наибольшей (ОР 3,9 при 95% ДИ 1,64–6,21) [19]. Процессы метилирования ДНК также играют роль в развитии ИМ. По данным полногеномного исследования М. Nakatochi и соавт., нарушение процессов метилирования ОНП cg07786668 в гене ZFNH3 и cg17218495 в гене SMARCA4 было независимо ассоциировано с развитием ИМ [20].

Значительным потенциалом в стратификации риска и диагностике ССЗ обладает анализ некодирующих РНК. Большую часть некодирующих РНК составляют микроРНК, основная функция которых – регуляция экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях через механизмы РНК-интерференции [21]. Множество эпигенетических исследований доказывают большое значение микроРНК в патогенезе ИМ, хронической СН, инсульта, многих ЗНО и других ХНИЗ, что делает эти молекулы потенциальным биомаркером. По данным Y. Devaux и соавт., уровень циркулирующих микроРНК-208b и микроРНК-499 у пациентов с ИМ был в 105 раз выше, чем у здоровых людей, уже через час после развития симптомов ($p<0,001$). При этом микроРНК определялись в 93% случаев ИМ, в то время как тропонин – лишь в 88% [22]. Определение уровня микроРНК-423-5p может служить прогностическим маркером у пациентов с острой СН. Повышенное содержание в крови микроРНК данного типа ассоциировано с ухудшением долгосрочного прогноза [23]. В качестве еще одного примера можно привести микроРНК-29a, которая является маркером прогрессирования гипертрофической кардиомиопатии [24]. Некодирующие РНК имеют все шансы стать новыми диагностическими и прогностическими маркерами множества ССЗ, так как не только обладают достоверной прогностической силой, но и отвечают требованиям, которые предъявляются к биомаркерам. МикроРНК сохраняют свою структуру на достаточном протяжении времени после взятия анализа, а затраты на проведение данной процедуры минимальны [25].

Эпигенетические эффекты хорошо заметны при изучении взаимного влияния генетических факторов и фак-

торов окружающей среды. С этой точки зрения сами поведенческие факторы выступают регуляторами экспрессии и взаимодействия генов, ответственных за развитие патологии. В работе А. I. Young и соавт. исследовалось влияние на индекс массы тела гена FTO, ассоциированного с развитием ожирения. Оказалось, что генетический вклад FTO в развитие ожирения был слабее у лиц с высоким уровнем физической активности и тех, кто чаще употреблял алкоголь. Действие FTO усиливалось при избыточном употреблении поваренной соли, недостатке сна и избыточном питании [26]. В полногеномном исследовании (n=387272) по выявлению генов, детерминирующих уровни липопротеинов в крови, анализировалось действие курения на экспрессию этих генов. Авторы обнаружили, что курение изменяет влияние участка гена CNTNAP2 на уровень липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Удивительно, что у курильщиков исследуемый ОНП ассоциировался с более низким уровнем ЛНП, чем у некурящих. Экспрессия другого ОНП, ассоциированного с пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности, происходила также только у курящих людей [27].

Роль микробиома

Помимо собственного генетического материала, в организме каждого человека есть и метагеном – генетический материал триллионов микроорганизмов, оказывающих значительное влияние на целый спектр метаболических процессов. Метагеном человека был расшифрован в 2010 г. в рамках проекта «Микробиом человека», который стартовал в 2007 г. [28]. Микробиота кишечника представлена преимущественно бактериями. Они активно участвуют в синтезе витамина К, переваривании некоторых компонентов пищи и контроле энергетического гомеостаза в целом. Доказано, что продукты метаболизма этих бактерий способны оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на организм хозяина [29]. Особое значение в контексте профилактики и терапии ХНИЗ имеет триметиламин-N-оксид (ТМАО), проатерогенный маркер, образующийся в процессе переваривания продуктов, богатых насыщенными жирами. По данным W. H. Tang и соавт., повышение уровня ТМАО в крови коррелирует с повышением риска развития ИМ и инсульта, при том прогностическая ценность ТМАО сохраняется даже после учета влияния традиционных ФР [30]. В перспективе ТМАО может стать как новым маркером ССР, так и мишенью воздействия гиполипидемических препаратов новых классов.

Огромный интерес представляют исследования, в которых описываются изменения метагенома, характерные для определенных ХНИЗ. Специфические изменения состава кишечной микрофлоры ассоциированы с АГ

[31], гиперлипидемией [32], ожирением [33] и многими другими заболеваниями. Механизмы взаимодействия бактерий с организмом человека до конца не раскрыты, но имеющиеся данные позволяют утверждать, что микробиота является еще одной полноценной деталью континуума биохимических взаимодействий.

Генетические подходы к терапии ХНИЗ

Существующие генетические технологии активно применяются для поиска новых терапевтических мишеней и разработки инновационных препаратов. В этой области наука уже достигла значительных успехов. Примером могут послужить лекарственные средства, являющиеся молекулами РНК, олигонуклеотидами, и многие другие препараты, действующие на процессы транскрипции и трансляции. Недавно Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был одобрен гиполипидемический препарат инклизиран. Он представляет собой модифицированную молекулу малой интерферирующей РНК, которая подавляет трансляцию фермента PCSK9, тем самым повышая количество рецепторов ЛНП и снижая их содержание в крови [34]. В научной литературе также описывается атеропротективная роль некоторых типов микроРНК, что свидетельствует о возможности разработки антиатеросклеротических средств на их основе [35].

Еще один мощный научный инструмент – генетические исследования с применением менделевской рандомизации. Дизайн исследований данного типа основан на рандомизации пациентов, отличающихся по заранее известному генотипу для выявления истинных причинно-следственных связей между заболеванием и ФР. При помощи менделевской рандомизации можно предположить, какими будут результаты клинических испытаний новых лекарственных средств. Например, так был прогнозирован провал гиполипидемического препарата дарапладиба [36].

Фармакогенетический подход к подбору препаратов для лечения больных с ССЗ занимает все более устойчивые позиции в клинической практике. Ведется разработка генетических панелей для выявления индивидуальных нарушений метаболизма множества лекарственных средств. Наиболее хорошо изучены ОНП различных генов системы цитохрома P450. Например, наличие мутантных аллелей в гене CYP2C19 приводит к резкому нарушению метаболизма клопидогрела, в результате чего снижается его клиническая эффективность. По данным исследования Y. Q. Wei и соавт., обнаружение аллеля CYP2C19*2 со сниженной функциональностью ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития угрожающих жизни осложнений у пациентов, принимающих клопидогрел [37].

Разработка новых индивидуальных терапевтических подходов, построенных на данных о генетической составляющей ХНИЗ, имеет большие перспективы и в будущем может решить вопросы терапии ранее неизлечимых заболеваний. Сотни препаратов находятся на различных стадиях клинических испытаний и вскоре могут занять свое место в арсенале специалистов.

Геномные технологии в клинической практике

В настоящее время не рекомендовано проведение рутинных генетических анализов для диагностики и оценки риска большинства распространенных ХНИЗ, так как до сих пор не проводились популяционные исследования, которые бы демонстрировали улучшение прогноза пациентов при применении генетических методов в ежедневной практике [38]. Генетические исследования используются в основном при подозрении на относительно редкие наследственные патологии, ассоциированные с высоким риском развития ХНИЗ. Примером служит семейная гиперхолестеринемия – моногенное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах рецепторов ЛНП, ApoB или PCSK9. Генетическое исследование в данном случае рекомендовано для подтверждения диагноза [39]. Перед современной персонализированной медициной стоит задача по внедрению полногеномного анализа и постгеномных технологий в повседневную клиническую практику. Для этого требуется формирование убедительной доказательной базы. Главное препятствие в запуске крупных исследований – необходимость учитывать миллионы переменных, влияющих как на вероятность развития заболевания, так и друг на друга.

Заключение

В Российской Федерации уже сделаны первые шаги на пути к реализации идей персонализированной медицины. Ведется активная разработка тест-систем для оценки риска внезапной сердечной смерти, диагностики кардиомиопатий и многих других хронических неинфекционных заболеваний. Предпринимаются действия по внедрению в клиническую практику генетических панелей для оценки эффективности лекарственных средств. Выдвинута инициатива по созданию так называемого генетического паспорта, на основе которого будут разрабатываться персонализированные программы профилактики хронических неинфекционных заболеваний с учетом генетических, эпигенетических и традиционных факторов риска. Для реализации подобных программ требуются соразмерное развитие биоинформатики, подготовка специалистов, способных оперировать большими объемами данных и разрабатывать эффективные эпидемиологические модели. Не менее важна подготовка врачей-клиницистов, обладающих необходимыми знаниями для грамотного применения персонализированных подходов.

Благодаря стремительному развитию всех отраслей генетики перед нами открываются совершенно новые научные горизонты. В наших силах приблизить наступление эры персонализированной медицины путем активной исследовательской, врачебной и образовательной деятельности.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collins F. Has the revolution arrived? *Nature*. 2010;464(7289):674–5. DOI: 10.1038/464674a
- Hood L, Rowen L. The human genome project: big science transforms biology and medicine. *Genome Medicine*. 2013;5(9):79. DOI: 10.1186/gm483
- Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Myrzamatova A.O., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):48–55. [Russian: Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(1):48–55]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396
- Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
- Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:91. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00091
- Federal State Statistics Service. The Demographic Yearbook of Russia 2019. Statistical handbook. - M.: Rosstat; 2019. - 252 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России 2019. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2019. - 252с]. ISBN 978-5-89476-479-5
- Won H-H, Natarajan P, Dobyn A, Jordan DM, Roussos P, Lage K et al. Disproportionate Contributions of Select Genomic Compartments and Cell Types to Genetic Risk for Coronary Artery Disease. *PLOS Genetics*. 2015;11(10):e1005622. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005622
- van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2018;122(3):433–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086
- Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Durbidge F et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(16):1883–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.079
- Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of Combined Genetic and Lifestyle Risks With Incident Cardiovascular Disease and Diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiology*. 2018;3(8):693–702. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1717
- Liu M, Jiang Y, Wedow R, Li Y, Brazel DM, Chen F et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights in-

- to the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*. 2019;51(2):237–44. DOI: 10.1038/s41588-018-0307-5
12. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206. DOI: 10.1038/nature14177
13. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E, Meddens SFW, Wedow R, Fontana MA et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nature Genetics*. 2019;51(2):245–57. DOI: 10.1038/s41588-018-0309-3
14. Baragetti A, Palmen J, Garlaschelli K, Grigore L, Pellegatta F, Tragni E et al. Telomere shortening over 6 years is associated with increased subclinical carotid vascular damage and worse cardiovascular prognosis in the general population. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277(4):478–87. DOI: 10.1111/joim.12282
15. D'Mello MJJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G. Association Between Shortened Leukocyte Telomere Length and Cardio-metabolic Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2015;8(1):82–90. DOI: 10.1161/CIR-CGENETICS.113.000485
16. van der Harst P, de Windt LJ, Chambers JC. Translational Perspective on Epigenetics in Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(5):590–606. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.067
17. Costantino S, Libby P, Kishore R, Tardif J-C, El-Osta A, Paneni F. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *European Heart Journal*. 2018;39(47):4150–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx568
18. Muka T, Koromani F, Portilla E, O'Connor A, Bramer WM, Troup J et al. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2016;212:174–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.062
19. Breitling LP, Salzmann K, Rothenbacher D, Burwinkel B, Brenner H. Smoking, F2RL3 methylation, and prognosis in stable coronary heart disease. *European Heart Journal*. 2012;33(22):2841–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs091
20. Nakatochi M, Ichihara S, Yamamoto K, Naruse K, Yokota S, Asano H et al. Epigenome-wide association of myocardial infarction with DNA methylation sites at loci related to cardiovascular disease. *Clinical Epigenetics*. 2017;9(1):54. DOI: 10.1186/s13148-017-0353-3
21. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
22. Devaux Y, Vausort M, Goretti E, Nazarov PV, Azuaje F, Gilson G et al. Use of Circulating MicroRNAs to Diagnose Acute Myocardial Infarction. *Clinical Chemistry*. 2012;58(3):559–67. DOI: 10.1373/clinchem.2011.173823
23. Seronde M-F, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB et al. Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0142237. DOI: 10.1371/journal.pone.0142237
24. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA, Papa L, Cavarretta E, Da Costa Martins P et al. Circulating miR-29a, Among Other Up-Regulated MicroRNAs, Is the Only Biomarker for Both Hypertrophy and Fibrosis in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(9):920–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.041
25. Costantino S, Libby P, Kishore R, Tardif J-C, El-Osta A, Paneni F. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *European Heart Journal*. 2018;39(47):4150–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx568
26. Young AI, Wauthier F, Donnelly P. Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nature Communications*. 2016;7(1):12724. DOI: 10.1038/ncomms12724
27. Bentley AR, Sung YJ, Brown MR, Winkler TW, Kraja AT, Ntalla I et al. Multi-ancestry genome-wide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. *Nature Genetics*. 2019;51(4):636–48. DOI: 10.1038/s41588-019-0378-y
28. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007;449(7164):804–10. DOI: 10.1038/nature06244
29. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Gut microbiota – a new companion on the path of cardiovascular diseases progression: surprising roles of long-time neighbors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):66–71. [Russian: Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Кишечная микробиота – новый спутник на маршруте сердечно-сосудистых заболеваний: неожиданные роли старых соседей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):66-71]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-66-71
30. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1575–84. DOI: 10.1056/NEJMoA1109400
31. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:381. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00381
32. Li H, Liu B, Song J, An Z, Zeng X, Li J et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients with Hypertension and/or Hyperlipidemia: A Cross-Sectional Study on Rural Residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms*. 2019;7(10):399. DOI: 10.3390/microorganisms7100399
33. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *Journal of Obesity*. 2016;2016:7353642. DOI: 10.1155/2016/7353642
34. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1520–30. DOI: 10.1056/NEJMoA1913805
35. Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, Boettger T, Horrevoets AJG, Zeiher AM et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nature Cell Biology*. 2012;14(3):249–56. DOI: 10.1038/ncb2441
36. Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *The Lancet Neurology*. 2019;18(6):587–99. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30043-2
37. Wei Y, Wang D, Yang H, Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132561. DOI: 10.1371/journal.pone.0132561
38. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
39. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Rozhkova T.A., Kukharchuk V.V., Kononov G.A., Meshkov A.N. et al. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):72–9. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации). Вестник современной клинической медицины. 2017;10(2):72-9]. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79