

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.06.20-28>

Редкие генетические варианты *SYNPO2L* при раннем инфаркте миокарда

Мирошникова В.В.¹, Драчева К.В.^{1,2}, Данилов Л.Г.^{2,3}, Донников М.Ю.², Воробьев А.С.^{2,7}, Морозкина А.В.², Изюмченко А.Д.¹, Кусакин А.В.^{2,4}, Эйсмонт Ю.А.^{4,6}, Коваленко Л.В.², Урванцева И.А.^{2,7}, Готов О.С.^{4,5}, Пчелина С.Н.¹

- 1 – Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8
- 2 – БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, пр-т Ленина, д. 1
- 3 – Санкт-Петербургский Государственный Университет
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
- 4 – Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
- 5 – Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3
- 6 – ООО Сербалаб
199106, г. Санкт-Петербург, пр-т Большой В.о., д. 90, к. 2
- 7 – БУ ХМАО-Югры Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
628400, г. Сургут, пр-т Ленина, д. 69/1.

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из самых распространенных причин смерти и инвалидизации взрослого населения. В настоящее время наблюдается рост заболеваемости ИМ в молодом возрасте. Независимым фактором риска ИМ в молодом возрасте является наследственная предрасположенность. В данной работе был проведен поиск редких генетических вариантов, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, путём полноэкзомного секвенирования у 8 пациентов, перенесших ИМ до 45 лет, у которых на предыдущем этапе были исключены основные генетические факторы риска ИМ – моногенные дислипидемии и тромбофилия. У двух пациентов были выявлены патогенные варианты гена *SYNPO2L*: p.(Arg630Leu) (rs143723429) и не описанный ранее вариант p.(Arg910Gln). Полученные данные дают основание предполагать вовлеченность гена *SYNPO2L*, кодирующего белок сократительной мышечной функции, в патогенез раннего ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полноэкзомное секвенирование, *SYNPO2L*.

Для цитирования: Мирошникова В.В., Драчева К.В., Данилов Л.Г., Донников М.Ю., Воробьев А.С., Морозкина А.В., Изюмченко А.Д., Кусакин А.В., Эйсмонт Ю.А., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Готов О.С., Пчелина С.Н. Редкие генетические варианты *SYNPO2L* при раннем инфаркте миокарда. *Медицинская генетика* 2024; 23(6): 20-28.

Автор для корреспонденции: Мирошникова В.В.; **e-mail:** mutantropol@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-126-05.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.05.2024

SYNPO2L gene rare variants in the development of early myocardial infarction

Miroshnikova V.V.¹, Dracheva K.V.^{1,2}, Danilov L.G.^{2,3}, Donnikov M.Yu.², Vorobev A.S.^{2,7}, Morozkina A.V.², Izumchenko A.D.¹, Kusakin A.V.^{2,4}, Eismont Yu.A.^{4,6}, Kovalenko L.V.², Urvantseva I.A.^{2,7}, Glotov O.S.^{4,5}, Pchelina S.N.¹

- 1 – Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
6/8, Lev Tolstoy st., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation
- 2 – Surgut State University
1, Lenin Avenue, Surgut, 628412, Russian Federation
- 3 – Saint-Petersburg State University
7/9, Universitetskaya naberezhnaya, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation.
- 4 – Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency
9, Prof. Popova st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
- 5 – Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott
3, Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation
- 6 – «Cerbabab» Ltd
90-2 Bolshoy prospekt, Saint-Petersburg, 199106, St. Petersburg, Russian Federation
- 7 – The Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra Diagnostics and Cardiovascular Surgery Center (cardiology clinic)
69/1, Lenin Avenue, Surgut, 628400, Russian Federation

Myocardial infarction (MI), being the main complication of coronary heart disease (CHD), is one of the most common causes of death and disability in the adult population. Currently, there is an increase in the incidence of MI at a young age. An independent risk factor for MI at a young age is hereditary predisposition. In this work, we searched for rare genetic variants associated with the development of cardiovascular diseases using whole-exome sequencing in patients who had suffered an MI before the age of 45 years, and for whom the main genetic risk factors for MI – monogenic dyslipidemias and thrombophilia – were excluded. In two patients, rare variants of the *SYNPO2L* gene were identified – p.(Arg630Leu) (rs143723429) and a previously undescribed variant p.(Arg910Gln), leading to amino acid substitutions that can lead to dysfunction of the corresponding protein. The data obtained suggest the involvement of the *SYNPO2L* gene, encoding a protein of contractile muscle function, in the pathogenesis of early MI.

Keywords: Myocardial infarction, whole exome sequencing, *SYNPO2L*.

For citation: Miroshnikova V.V., Dracheva K.V., Danilov L.G., Donnikov M.Yu., Vorobev A.S., Morozkina A.V., Izumchenko A.D., Kusakin A.V., Eismont Yu.A., Kovalenko L.V., Urvantseva I.A., Glotov O.S., Pchelina S.N. *SYNPO2L* gene rare variants in the development of early myocardial infarction. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(6): 20-28. (In Russ.)

Corresponding author: Miroshnikova V.V.; **e-mail:** mutantropol@mail.ru

Funding. The study was carried out with financial support from the Ugra Scientific and Technological Development Foundation under scientific project No. 2023-126-05.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 30.05.2024

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из самых распространенных причин смерти и инвалидизации взрослого населения. ИМ чаще всего представляет собой осложнение ишемической болезни сердца (ИБС) и возникает вследствие атеротромботической окклюзии сосудов сердца [1]. Независимым фактором риска ИМ в молодом возрасте является наследственная предрасположенность, вклад которой в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оценивается как 40–60% [2, 3]. Исследования выявили более 45 генетических локусов, ассоциированных с риском ИМ, включая гены, контролирующие метаболизм липидов, в первую очередь, уровень холестерина в составе липопротеинов низкой плотности, артериальное давление [4], тромбоз, фибринолиз [5–8], целостность эн-

дотелия и сосудистое воспаление [4]. Однако в целом распространенные генетические варианты объясняют не более 10% наследственной составляющей. Следует отметить, что вклад генетических факторов в риск развития ИМ наибольший при развитии заболевания в молодом возрасте: у мужчин моложе 50–55 лет, у женщин моложе 60 лет [5, 10].

В настоящее время важным инструментом для поиска генетических факторов развития ССЗ является экзомное и полногеномное секвенирование. Согласно данным NGS исследований, наиболее часто выявляются недиагностированные ранее дислипидемии: 2–7% пациентов, перенесших ранний ИМ, являются носителями патогенных вариантов в генах *LDLR* и *APOB*, связанных с семейной гиперхолестеринемией

ей (СГХ) [5, 9–14]. Так, для носителей несинонимичных и нонсенс-вариантов в гене *LDLR* характерно повышение риска развития ИМ в 4 и 13 раз, соответственно [5]. Патогенные варианты в гене аполипопротеина A-V (*APOA5*) повышают риск ИМ в 2,2 раза [5]. Также была показана ассоциация с риском ИМ вариантов rs5072 в гене аполипопротеина A-I (*APOA1*) и rs5174 p.(Arg952Gln) в гене *LRP8*, кодирующем рецептор липопротеинов очень низкой плотности [6, 15, 16]. Среди генетических факторов, не контролирующих липидный метаболизм, следует отметить значительно повышающую риск раннего ИМ наследственную тромбофилию, обусловленную вариантами Leiden в гене фактора FV и G20210A в гене протромбина [7].

Таким образом, распространенные генетические варианты объясняют только небольшой процент наследственной составляющей ИМ [17], и можно предположить, что в молодом возрасте вклад в ИМ могут вносить редкие генетические варианты, а экзомное секвенирование, используемое для их поиска, может указать на новые гены-кандидаты. Целью данной работы явился поиск редких генетических вариантов, связанных с развитием ССЗ, у пациентов, перенесших ИМ до 45 лет, у которых были исключены моногенные дислипидемии и тромбофилия.

Методы

Пациенты

Для исследования были отобраны 8 пациентов, проживающих в г. Сургуте, перенесших первый ИМ в возрасте до 45 лет. Пациенты были доставлены и госпитализированы в экстренном порядке с диагнозом острый ИМ в БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут (далее — Кардиоцентр) в течение 2023 г. После первичного кардиологического осмотра и подписания информированного согласия на участие в исследовании в приемном отделении всем пациентам далее в условиях рентген-операционного блока было проведено чрескожное коронарное вмешательство (коронароангиография и ангиопластика со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии). В постоперационном периоде пациенты были переведены для дальнейшего лечения в кардиологический стационар, где получали медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Также всем пациентам были выполнены электрокардиографические и эхокардиографические исследования, стандартные лабораторные анализы. После выписки все па-

циенты на постинфарктном этапе наблюдались в амбулаторном и телемедицинском режимах в условиях Кардиоцентра, проходили комплексную реабилитацию и консервативное лечение. Исследование проводилось в рамках реализации пилотного проекта ХМАО-Югры «Персонализированный сервис для цифрового сопровождения постинфарктных пациентов с высоким генетическим риском «Код Жизни» (номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР И123021600007-6 123053100096-6) и было одобрено ЛЭК по месту набора и лечения пациентов в Кардиоцентре. Образцы биоматериала (цельная периферическая кровь с ЭДТА) от пациентов, принявших участие в исследовании, были собраны на базе БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут, и переданы для обработки и долговременного хранения в лабораторию «Биобанк Югры» (Сургутский государственный университет). Пациентам было проведено таргетное секвенирование, которое не выявило патогенных и вероятно патогенных вариантов в основных генах, связанных с дислипидемией, кардиомиопатией и наследственными нарушениями ритма [18]. У пациентов была исключена также наследственная тромбофилия, связанная с вариантами rs6025 в гене *F5* и rs1799963 в гене протромбина *F2*.

Полноэкзомное секвенирование

Выделение геномной ДНК (гДНК) осуществляли с помощью набора Blood DNA Mini Kit (Foregene, КНР). Измерение концентрации образцов проводили с использованием набора реагентов Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 3.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Для подготовки библиотек для полноэкзомного секвенирования использовался набор реагентов KAPA HyperExome (Roche). Секвенирование было выполнено на приборе NextSeq 2000 с использованием набора реагентов P3 (200 циклов). Верификация выявленных вариантов проводилась методом секвенирования по Сэнгеру.

Биоинформатический анализ

Для проведения биоинформатического анализа использовался пайплан, содержащий следующие этапы. Оценка качества прочтений производилась с использованием программы FastQC, далее производилось удаление технических последовательностей и последовательностей с низким качеством с использованием программы Trimmomatic [19]. Для выравнивания полученных прочтений на референсный геном (со-

гласно указанной панели генов) использовалась программа bwa [20]. Для поиска вариантов использовалась программа DeepVariant [21], полученные варианты аннотировались с использованием Ensembl VEP [22].

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. В настоящем исследовании всем пациентам с ранним ИМ было проведено полное секвенирование экзона с последующим поиском редких вариантов в генах, связанных с развитием ССЗ. Два пациента были носителями редких вариантов гена *SYNPO2L*, ранее не встречавшихся в российской популяции, при этом один из них не был описан ранее [23]. Пациент 67 был носителем редкого варианта rs143723429, приводящего к аминокислотной замене р.(Arg630Leu), которая согласно анализу патогенности *in silico* может приводить к нарушению функции белка (частота 0.000419). Пациент 15 был носителем не описанного ранее варианта р.(Arg910Gln) (рис. 1), также предсказываемого дву-

мя из трех *in silico* методов, как приводящий к нарушению функции белка. Ген *SYNPO2L* кодирует важный для функции сердечной мышцы синаптоподин-2 подобный белок, также известный как белок CHAP (cytoskeletal heart-enriched actin-associated protein), который связывает α-актинин-2 на Z-дисках скелетных и сердечной мышц [24]. Было показано, что сайленсинг гена-гомолога *synpo2lb* у рыбок *Danio rerio* приводит к дезорганизации саркомеров и снижению сократительной способности сердца [25]. Известны две изоформы белка SYNPO2L, которые экспрессируются *in vivo*. Длинная изоформа состоит из 978 аминокислот (транскрипт ENST00000394810.2) и преимущественно экспрессируется во взрослом сердце, укороченная изоформа из 749 аминокислот (ENST00000372873.4) экспрессируется в сердце в период эмбрионального развития [25]. На модельных животных было показано, что экспрессия фетальной изоформы SYNPO2L во взрослом сердце приводит к гипертрофической кардиомиопатии [26]. Обе изоформы имеют сигнал ядерной локализации,

Таблица 1. Характеристика пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, отобранных для настоящего исследования.
Table 1. Characteristics of patients who had MI under the age of 45 years selected for this study

Пациент	15	33	34	45	47	67	74	95
Пол	м	м	ж	м	м	м	м	м
Возраст	40	44	45	53	46	44	42	42
Возраст первого ИМ	40	44	45	31	45	44	42	42
Кол-во ИМ	1	1	1	3	1	1	1	1
ИМТ	30.0	29.4	29.3	29.1	27.7	27.3	26.2	27.7
ГБ	III	III	нет	III	нет	III	III	III
Тип ИМ по ЭКГ	подъем ST	подъем ST	депрессия ST	депрессия ST	подъем ST	депрессия ST	депрессия ST	депрессия ST
ФП	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
СД	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	нет
Липидный профиль								
Общий ХС (ммоль/л)	3,5	4,9	4,85	4,7	5,2	5,64	5,30	5,45
ЛПНП (ммоль/л)	2	3,2	2,98	3,2	3,8	3,23	3,43	4,13
ЛПВП (ммоль/л)	1,15	1,02	1,45	1,2	1,16	2,01	0,86	0,88
ТГ (ммоль/л)	0,87	1,6	0,92	0,45	0,54	0,89	2,22	0,97
Глюкоза (ммоль/л)	7,3	9,4	7,51	7,65	5	9,3	12,47	6,52
Lp(a) (мг/дл)	12,2	34	nd	24,4	5,9	nd	nd	nd

Обозначения: ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ГБ – гипертоническая болезнь, ЭКГ – электрокардиография, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет 2 типа, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды, Lp(a) – липопротеин (a)

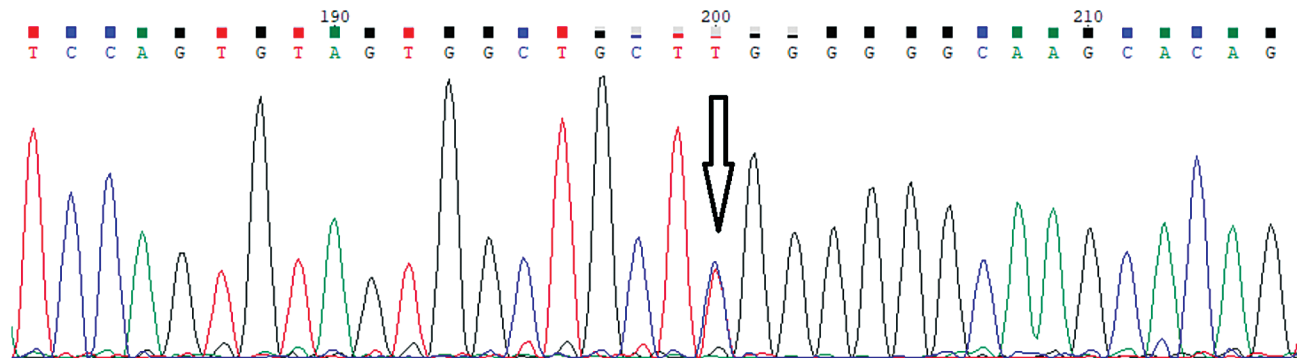


Рис. 1. Результаты секвенирования по Сэнгеру ранее неопisanного варианта chr10:75406681C>T гена SYNPO2L, приводящего к замене p.(Arg910Gln).

Fig. 1. Sanger sequencing results of the previously undescribed variant SYNPO2L chr10:75406681C>T, leading to the p.(Arg910Gln) substitution.

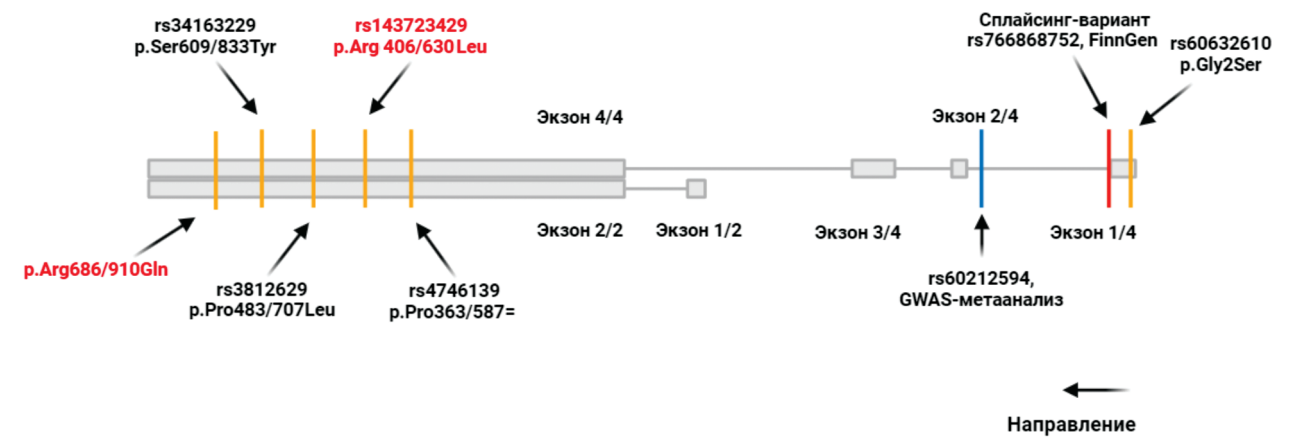


Рис. 2. Расположение генетических вариантов в структуре гена SYNPO2L. Указаны положения аминокислотных замен в короткой и длинной изоформах (рисунок с изменениями, [45]).

Fig. 2. SYNPO2L gene variants location. The amino acid substitutions positions of in the short and long isoforms are indicated (figure modified, [45]).

Таблица 2. Варианты в гене SYNPO2L, выявленные у пациентов с ИМ до 45 лет.

Table 2. Variants in the SYNPO2L gene identified in patients who had MI under the age of 45 years.

Локализация (GRCh37)	rs ID	Генотип	Аминокислотная замена*	Пациенты	Частота	Предсказание патогенности*
Chr10:75406681	-	C/T	p.(Arg910Gln)	15	-	N/D/D
Chr10:75406912	rs34163229	G/T	p.(Ser833Tyr)	34;45;74	0,15	N/D/pD
Chr10:75407290	rs3812629	G/A	p.(Pro707Leu)	34;45;74	0,15	N/D/D
Chr10:75407521	rs143723429	C/A	p.(Arg630Leu)	67	0,000419	D/D/D
Chr10:75407649	rs4746139	A/C	p.(Pro587=)	34;45;74	0,15	-
Chr10:75415677	rs60632610	C/T	p.(Gly2Ser)	34;45;74	0,15	N/D/pD

Примечание: *Provean/SIFT/Polyphen2b (N – neutral, D – damaging, pD – possibly damaging)

который крайне консервативен. Показано, что малая изоформа в сердце у эмбрионов мышей также локализуется в клеточных ядрах [25]. Возможно, *SYNPO2L* кроме структурной роли осуществляет передачу сигнала между саркомером и ядром по аналогии с белком миоподином (синаптоподин-2, кодируется геном *SYNPO2*), который транслоцируется в ядро в ответ на стресс и может влиять на транскрипцию генов и миогенез через взаимодействие с транскрипционными факторами, в частности MyoD [27, 28].

Следует отметить, что в настоящем исследовании 3 пациента были носителями гаплотипа из полиморфных вариантов rs34163229, rs3812629, rs4746139 и rs60632610 гена *SYNPO2L*, встречающихся в популяции с частотой 0,15 (табл. 2). Как было показано ранее, полиморфные варианты rs34163229, rs3812629 и rs60632610 неравновесно сцеплены с вариантами, расположенными в регуляторной области rs4746140 ($r^2 > 0,9$) и rs10824026 ($r^2 > 0,78$) [23, 24]. Многочисленные GWAS исследования показали ассоциацию данных вариантов с аритмией, фибрилляцией предсердий (ФП) [29–36] и сердечной недостаточностью [37, 38]. Связь варианта rs10824026 с ФП была подтверждена и в российской популяции [39]. rs6480708 гена *SYNPO2L* был ассоциирован с предсердной экстрасистолой, которая является фактором риска ФП [40]. Ранее полноэкзомное секвенирование у пациентов с ФП показало, что вариант rs3812629 p.(Pro707Leu) ассоциирован с повышенным риском развития данного заболевания [41]. Носительство генетических вариантов *SYNPO2L* также было ассоциировано с увеличенным размером желудочков [42, 43]. Предполагается, что патогенные варианты *SYNPO2L* могут обуславливать наследственные формы ФП с аутосомно-доминантным типом наследования [44]. В исследовании FinnGen в финской популяции был описан вариант rs766868752 c.105+1G>T в 3,5 раза повышающий риск развития ФП [45]. Данный вариант затрагивает сайт сплайсинга длинной изоформы *SYNPO2L*. На рис. 2 указано расположение вариантов, выявленных в настоящем исследовании.

ФП ассоциирована с повышенным риском последующего ИМ у пациентов без ИБС и повышенным риском смертности от всех причин и сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и без нее [46]. Не ясно, могут ли варианты гена *SYNPO2L* обуславливать риск раннего ИМ в отсутствие клинической картины ФП и по какому механизму, так как у пациентов в настоящем исследовании не было выявлено признаков ФП. Однако локус *SYNPO2L* также ассоциирован с риском ишемического инсульта [47]. В то же время ме-

таанализ, включающий 470 000 человек, выявил вариант rs34163229 (G>T, p.(Ser833Tyr)) гена *SYNPO2L* как независимый фактор риска повышения артериального давления, которое является фактором риска ССЗ [48]. И хотя большинство данных указывает на потенциальную роль *SYNPO2L* в первую очередь в патогенезе ФП, а также кардиомиопатий, можно предположить, что варианты гена *SYNPO2L* могут способствовать более тяжелому течению ИБС. Так, было показано, что варианты генов ионных каналов *KCNH2*, *KCNQ1* и *SCN5A* увеличивают вероятность развития желудочковой аритмии при ИМ [49]. В другом исследовании было показано, что наличие вариантов гена *KCNQ1* у пациентов с ИМ ассоциировано с худшим прогнозом [50].

Заключение

Проведенное полноэкзомное секвенирование выявило у двух пациентов с ИМ, развившимся до 45 лет, редкие варианты гена *SYNPO2L*, в том числе один не описанный ранее, приводящие к аминокислотным заменам, которые могут вызывать нарушение функции соответствующего белка. Полученные данные дают основание предполагать вовлеченность гена *SYNPO2L*, кодирующего белок сократительной мышечной функции, в патогенез раннего ИМ.

Литература

1. Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4952. doi:10.15829/1560-4071-2022-4952. EDN OCPROJ
2. Dai X., Wiernek S., Evans J. P., Runge, M. S. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. World journal of cardiology. 2016;8(1), 1-23. doi: 10.4330/wjc.v8.i1.1
3. Holmen O.L., Zhang H., Zhou W., et al. No large-effect low-frequency coding variation found for myocardial infarction. Human molecular genetics. 2014;23(17), 4721–4728. doi: 10.1093/hmg/ddu175
4. The CARDIoGRAMplusC4D Consortium., Deloukas, P., Kanoni, S. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. Nat Genet. 2013;45(1), 25–33. <https://doi.org/10.1038/ng.2480>
5. Do R., Stitzel N., Won H.H. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. Nature. 2015;518(7537), 102–106. <https://doi.org/10.1038/nature13917>
6. Jeon Y., Jeon S., Choi W.H., et al. Genome-wide analyses of early-onset acute myocardial infarction identify 29 novel loci by whole genome sequencing. Human Genetics. 2023;142(2), 231–243. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02495-0>
7. Badescu M.C., Butnariu L.I., Costache A.D., et al. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia—A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. Life. 2023;13(6), 1371. doi: 10.3390/life13061371

8. Отева Э.А., Николаева А.А., Масленников А.Б. и др. Особенности липидно-гормональных взаимосвязей у молодых мужчин, перенесших инфаркт миокарда (по материалам семейных регистров в Новосибирске и Бишкеке). *Терапевтический архив*. 1994;66(9), 38–41.
9. Brønne I., Reiz B., Medack A. et al. Whole-exome sequencing in an extended family with myocardial infarction unmasks familial hypercholesterolemia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14, 108. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-108>
10. Lee C., Cui Y., Song J., et al. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis*. 2019;18, 1–8, 95. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1042-3>
11. Khattab M.N., Abbas A., Alhalabi N., Nouh G. Myocardial Infarction with ST Segment Elevation in 19-Year-Old Adult with Multiple Genetic Mutations: A Case Report. 2023;5(1):1044.
12. Cui Y., Li S., Zhang F., et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with premature myocardial infarction. *Clinical Cardiology*, 2019;42(3), 385–390. <https://doi.org/10.1002/clc.23154>
13. Brønne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2),191–197. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.100>
14. Khera A.V., Chaffin M., Zekavat S.M., et al. Whole-genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction. *Circulation* 2019;139(13),1593–1602. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035658>
15. Ghorbani M.J., Razmi N., Tabei S.M. et al. A substitution mutation in LRP8 gene is significantly associated with susceptibility to familial myocardial infarction. *ARYA atherosclerosis*. 2020;16(6), 301. <https://doi.org/10.22122/arya.v16i6.1797>
16. Shen G.Q., Girelli D., Li L., et al. 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):514–20 <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000321>
17. Lee J.Y., Moon S., Kim Y.K., et al. Genome-based exome sequencing analysis identifies GYG1, DIS3L and DDRGK1 are associated with myocardial infarction in Koreans. *Journal of Genetics*. 2017;96(6), 1041–1046. doi:10.1007/s12041-017-0854-z
18. Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю. и др. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):7–19. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-7-19>
19. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2014;30(15), 2114–2120. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
20. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009; 25(14), 1754–1760 <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>
21. Poplin R., Chang P.C., Alexander D., et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nature Biotechnology*. 2018;36(10),983–987. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.4235>
22. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology*. 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4
23. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 6,096 exome samples. *MedRxiv*, 2021;2021-11. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.02.21265801>
24. Van Eldik W., Beqqali A., Monshouwer-Kloots J., Mummery C., Passier, R. Cytoskeletal heart-enriched actin-associated protein (CHAP) is expressed in striated and smooth muscle cells in chick and mouse during embryonic and adult stages. *International Journal of Developmental Biology*/ 2011;55(6). DOI: 10.1387/ijdb.103207wv
25. Beqqali A., Monshouwer-Kloots J., Monteiro R., et al. CHAP is a newly identified Z-disc protein essential for heart and skeletal muscle function. *J Cell Sci*. 2010;123:1141–50. doi: 10.1242/jcs.063859
26. Van Eldik W., Den Adel B., Monshouwer-Kloots J., et al. Z-disc protein CHAPb induces cardiomyopathy and contractile dysfunction in the postnatal heart. *PLoS One*. 2017;12(12), e0189139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189139>
27. Lohanadan K., Molt S., Dierck F., et al. Isoform-specific functions of synaptopodin-2 variants in cytoskeleton stabilization and autophagy regulation in muscle under mechanical stress. *Experimental Cell Research*. 2021;408(2), 112865. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112865>
28. Williams Z.J., Velez-Irizarry D., Gardner K., Valberg S. J. Integrated proteomic and transcriptomic profiling identifies aberrant gene and protein expression in the sarcomere, mitochondrial complex I, and the extracellular matrix in Warmblood horses with myofibrillar myopathy. *BMC genomics*. 2021;22, 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07758-0>
29. Banerjee A., Dashtban A., Chen S., et al. Identifying subtypes of heart failure from three electronic health record sources with machine learning: an external, prognostic, and genetic validation study. *The Lancet Digital Health*. 2023;5(6), e370–e379. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00065-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00065-1)
30. Nielsen J.B., Fritsche L.G., Zhou W., et al. Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;102(1), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.003>
31. Roberts J.D., Hu D., Heckbert S.R., et al. Genetic investigation into the differential risk of atrial fibrillation among black and white individuals. *JAMA cardiology*. 2016;1(4), 442–450. doi:10.1001/jamacardio.2016.1185
32. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M., et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44(6): 670–675. <https://doi.org/10.1038/ng.2261>
33. Christophersen I.E., Rienstra M., Roselli C., et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat. Genet*. 2017;49(6), 946–952 (2017). <https://doi.org/10.1038/ng.3843>
34. Hsu J., Gore-Panter S., Tchou G., et al.. Genetic control of left atrial gene expression yields insights into the genetic susceptibility for atrial fibrillation. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(3), e002107. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002107>
35. Roselli C., Chaffin M.D., Weng L.C., et al.. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nature Genetics*. 2018;50(9),1225–1233. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0133-9>
36. Lin H., Yin X., Xie Z., et al. Methyloome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study. *Scientific Reports*. 2017;7 (1):40377. doi:10.1038/srep40377. <http://dx.doi.org/10.1038/srep40377>
37. Patel K.K., Venkatesan C., Abdelhalim H. et al. Genomic approaches to identify and investigate genes associated with atrial fibrillation and heart failure susceptibility. *Hum Genomics*; 2023;17,47. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00498-0>
38. Shah S., Henry A., Roselli C., et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure *Nature Communications*. 2020;11(1), 163. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13690-5>
39. Shishkova K.Y., Nikulina S.Y., Shulman V.A., et al. The role of single-nucleotide polymorphism rs10824026 of the SYNPO2L gene in the development of atrial fibrillation in a study in the East-Siberian population. *CardioSomatics*. 2019;10(4).34–38. DOI:10.26442/22217185.2019.4.190722
40. Thériault S., Imboden M., Biggs M. L., et al. Genome-wide analyses identify SCN5A as a susceptibility locus for premature atrial

- contraction frequency. *Iscience*. 2022;25(10). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105210>
41. Lubitz S.A., Brody J.A., Bihlmeyer N.A., et al. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS genetics*. 2016;12(9):e1006284. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006284>
 42. Schmidt A.F., Bourfiss M., Alasiri A., et al. Druggable proteins influencing cardiac structure and function: Implications for heart failure therapies and cancer cardiotoxicity. *Science advances*. 2023;9(17), eadd4984. doi: 10.1126/sciadv.add4984
 43. Ning C., Fan L., Jin M. et al. Genome-wide association analysis of left ventricular imaging-derived phenotypes identifies 72 risk loci and yields genetic insights into hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2023;14,7900. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43771-5>
 44. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.Z., et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):905–911. DOI: 10.1056/NEJM199703273361302
 45. Clausen A.G., Vad O.B., Andersen J.H., Olesen M.S. Loss-of-function variants in the SYNPO2L gene are associated with atrial fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8, 650667. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650667>
 46. Ruddox V., Sandven I., Munkhaugen J., et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(14),1555–1566. <https://doi.org/10.1177/204748731771576>
 47. Mishra A., Malik R., Hachiya T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022;611(7934), 115–123. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05165-3>
 48. Kraja A.T., Cook J.P., Warren H.R., et al. New blood pressure-associated loci identified in meta-analyses of 475 000 individuals. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(5), e001778. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001778
 49. Wang F., Liu Y., Liao H., et al. Genetic variants on SCN5A, KCNQ1, and KCNH2 in patients with ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction in a Chinese population. *Cardiology*. 2020;145(1), 38–45. <https://doi.org/10.1159/000502833>
 50. Olszak-Waśkiewicz M., Dziuk M., Kubik L., Kaczanowski R., Kucharczyk K. Novel KCNQ1 mutations in patients after myocardial infarction. *Cardiology Journal*. 2008;15(3), 252–260.
- ## References
1. Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., et al. Infarkt miokarda v populyatsii nekotorykh regionov Rossii i yego prognosticheskoye znachenie [Myocardial infarction in the population of some Russian regions and its prognostic value]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2022;27(6):4952. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4952>
 2. Dai X., Wiernek S., Evans J. P., Runge, M. S. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World journal of cardiology*. 2016;8(1),1–23. doi: 10.4330/wjc.v8.i1.1
 3. Holmen O.L., Zhang H., Zhou W., et al. No large-effect low-frequency coding variation found for myocardial infarction. *Human molecular genetics*. 2014;23(17), 4721–4728. doi: 10.1093/hmg/ddu175
 4. The CARDIoGRAMplusC4D Consortium., Deloukas, P., Kanoni, S. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(1), 25–33. <https://doi.org/10.1038/ng.2480>
 5. Do R., Stitzel N., Won H.H. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518(7537), 102–106. <https://doi.org/10.1038/nature13917>
 6. Jeon Y., Jeon S., Choi W.H., et al. Genome-wide analyses of early-onset acute myocardial infarction identify 29 novel loci by whole genome sequencing. *Human Genetics*. 2023;142(2), 231–243. <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02495-0>
 7. Badescu M.C., Butnariu L.I., Costache A.D., et al. Acute Myocardial Infarction in Patients with Hereditary Thrombophilia—A Focus on Factor V Leiden and Prothrombin G20210A. *Life*. 2023;13(6), 1371. doi: 10.3390/life13061371
 8. Oteva E.A., Nikolaeva A.A., Maslennikov A.B. et al. Osobennosti lipidno-gormonal'nykh vzaimosvyazey u molodykh muzhchin, perezhivshikh infarkt miokarda (po materialam semeynykh registrov v Novosibirsk i Bishkeke) [Features of lipid-hormonal interrelationships in young men after myocardial infarction (based on the materials of family registers in Novosibirsk and Bishkek)]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 1994;66(9), 38–41. (In Russ.)
 9. Brønne I., Reiz B., Medack A. et al. Whole-exome sequencing in an extended family with myocardial infarction unmasks familial hypercholesterolemia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14, 108. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-108>
 10. Lee C., Cui Y., Song J., et al. Effects of familial hypercholesterolemia-associated genes on the phenotype of premature myocardial infarction. *Lipids Health Dis*. 2019;18;1–8, 95. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1042-3>
 11. Khattab M.N., Abbas A., Alhalabi N., Nouh G. Myocardial Infarction with ST Segment Elevation in 19-Year-Old Adult with Multiple Genetic Mutations: A Case Report. 2023;5(1):1044.
 12. Cui Y., Li S., Zhang F., et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in patients with premature myocardial infarction. *Clinical Cardiology*, 2019;42(3), 385–390. <https://doi.org/10.1002/clc.23154>
 13. Brønne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2),191–197. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.100>
 14. Khera A.V., Chaffin M., Zekavat S.M., et al. Whole-genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction. *Circulation* 2019;139(13),1593–1602. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035658>
 15. Ghorbani M.J., Razmi N., Tabei S.M. et al. A substitution mutation in LRP8 gene is significantly associated with susceptibility to familial myocardial infarction. *ARYA atherosclerosis*. 2020;16(6), 301. <https://doi.org/10.22122/arya.v16i6.1797>
 16. Shen G.Q., Girelli D., Li L., et al. 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): 514–20 <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000321>
 17. Lee J.Y., Moon S., Kim Y.K., et al. Genome-based exome sequencing analysis identifies GYG1, DIS3L and DDRGK1 are associated with myocardial infarction in Koreans. *Journal of Genetics*. 2017;96(6), 1041–1046. doi:10.1007/s12041-017-0854-z
 18. Miroshnikova V.V., Pchelina S.N., Donnikov M.U., et al. Geneticheskoye testirovaniye v kardiologii s pomoshch'yu NGS paneli: ot otsenki riska zaboлевaniya do farmakogenetiki [The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics]. *Farmakogenetika i farmakogenomika [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]*. 2023;(1):7–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-7-19>
 19. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2014;30(15), 2114–2120. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
 20. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009; 25(14), 1754–1760 <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>

21. Poplin R., Chang P.C., Alexander D., et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nature Biotechnology*. 2018;36(10),983–987. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.4235>
22. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology*. 2016;17(1):122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4
23. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 6,096 exome samples. *MedRxiv*, 2021;2021-11. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.02.21265801>
24. Van Eldik W., Beqqali A., Monshouwer-Kloots J., Mummery C., Passier, R. Cytoskeletal heart-enriched actin-associated protein (CHAP) is expressed in striated and smooth muscle cells in chick and mouse during embryonic and adult stages. *International Journal of Developmental Biology* 2011;55(6). DOI: 10.1387/ijdb.103207wv
25. Beqqali A., Monshouwer-Kloots J., Monteiro R., et al. CHAP is a newly identified Z-disc protein essential for heart and skeletal muscle function. *J Cell Sci*. 2010;123:1141–50. doi: 10.1242/jcs.063859
26. Van Eldik W., Den Adel B., Monshouwer-Kloots J., et al. Z-disc protein CHAPb induces cardiomyopathy and contractile dysfunction in the postnatal heart. *PLoS One*. 2017;12(12), e0189139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189139>
27. Lohanadan K., Molt S., Dierck F., et al. Isoform-specific functions of synaptopodin-2 variants in cytoskeleton stabilization and autophagy regulation in muscle under mechanical stress. *Experimental Cell Research*. 2021;408(2), 112865. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112865>
28. Williams Z.J., Velez-Irizarry D., Gardner K., Valberg S. J. Integrated proteomic and transcriptomic profiling identifies aberrant gene and protein expression in the sarcomere, mitochondrial complex I, and the extracellular matrix in Warmblood horses with myofibrillar myopathy. *BMC genomics*. 2021;22, 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07758-0>
29. Banerjee A., Dashtban A., Chen S., et al. Identifying subtypes of heart failure from three electronic health record sources with machine learning: an external, prognostic, and genetic validation study. *The Lancet Digital Health*. 2023;5(6), e370–e379. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00065-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00065-1)
30. Nielsen J.B., Fritsche L.G., Zhou W., et al. Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;102(1), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.003>
31. Roberts J.D., Hu D., Heckbert S.R., et al. Genetic investigation into the differential risk of atrial fibrillation among black and white individuals. *JAMA cardiology*. 2016;1(4), 442–450. doi:10.1001/jamacardio.2016.1185
32. Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M., et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012;44(6): 670–675. <https://doi.org/10.1038/ng.2261>
33. Christophersen I.E., Rienstra M., Roselli C., et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat. Genet*. 2017;49(6), 946–952 (2017). <https://doi.org/10.1038/ng.3843>
34. Hsu J., Gore-Panter S., Tchou G., et al.. Genetic control of left atrial gene expression yields insights into the genetic susceptibility for atrial fibrillation. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11(3), e002107. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002107>
35. Roselli C., Chaffin M.D., Weng L.C., et al.. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nature Genetics*. 2018;50(9),1225–1233. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0133-9>
36. Lin H., Yin X., Xie Z., et al. Methyloome-wide Association Study of Atrial Fibrillation in Framingham Heart Study. *Scientific Reports*. 2017;7(1):40377. doi:10.1038/srep40377. <http://dx.doi.org/10.1038/srep40377>
37. Patel K.K., Venkatesan C., Abdelhalim H. et al. Genomic approaches to identify and investigate genes associated with atrial fibrillation and heart failure susceptibility. *Hum Genomics*; 2023;17,47. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00498-0>
38. Shah S., Henry A., Roselli C., et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure *Nature Communications*. 2020;11(1), 163. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13690-5>
39. Shishkova K.Y., Nikulina S.Y., Shulman V.A., et al. The role of single-nucleotide polymorphism rs10824026 of the SYNPO2L gene in the development of atrial fibrillation in a study in the East-Siberian population. *CardioSomatics*. 2019;10(4).34–38. DOI:10.26442/22217185.2019.4.190722
40. Thériault S., Imboden M., Biggs M. L., et al. Genome-wide analyses identify SCN5A as a susceptibility locus for premature atrial contraction frequency. *Iscience*. 2022;25(10). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105210>
41. Lubitz S.A, Brody J.A, Bihlmeyer N.A, et al. Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation. *PLoS genetics*. 2016;12(9):e1006284. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006284>
42. Schmidt A.F., Bourfiss M., Alasiri A., et al. Druggable proteins influencing cardiac structure and function: Implications for heart failure therapies and cancer cardiotoxicity. *Science advances*. 2023;9(17), eadd4984. doi: 10.1126/sciadv.add4984
43. Ning C., Fan L., Jin M. et al. Genome-wide association analysis of left ventricular imaging-derived phenotypes identifies 72 risk loci and yields genetic insights into hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2023;14,7900. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43771-5>
44. Brugada R., Tapscott T., Czerskiewicz G.Z., et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336(13):905–911. DOI: 10.1056/NEJM199703273361302
45. Clausen A.G., Vad O.B., Andersen J.H., Olesen M.S. Loss-of-function variants in the SYNPO2L gene are associated with atrial fibrillation. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8, 650667. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.650667>
46. Ruddox V., Sandven I., Munkhaugen J., et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(14),1555–1566. <https://doi.org/10.1177/204748731771576>
47. Mishra A., Malik R., Hachiya T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022;611(7934), 115–123. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05165-3>
48. Kraja A.T., Cook J.P., Warren H.R., et al. New blood pressure-associated loci identified in meta-analyses of 475 000 individuals. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(5), e001778. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001778
49. Wang F., Liu Y., Liao H., et al. Genetic variants on SCN5A, KCNQ1, and KCNH2 in patients with ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction in a Chinese population. *Cardiology*. 2020;145(1), 38–45. <https://doi.org/10.1159/000502833>
50. Olszak-Waśkiewicz M., Dziuk M., Kubik L., Kaczanowski R., Kucharczyk K. Novel KCNQ1 mutations in patients after myocardial infarction. *Cardiology Journal*. 2008;15(3), 252–260.