



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-136-150

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

И.А. Цыбин¹, А.Г. Хомутков², К.Р. Насырова³, К.Н. Игбаева³, А.Г. Муллахметов³,
С.А. Пашаева⁴, С.Р. Тагиева⁵, А.А. Дзюбан¹, И.И. Шайхутдинова³, Х.И. Костоева⁴,
А.Р. Мусаева⁶, А.Ф. Гайнетдинова³, И.А. Ахметшин³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, 6, Оренбург, Российская Федерация, 460014; ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022; ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100; ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000

Основные положения

- Спонтанная диссекция коронарных артерий признана важной причиной острого инфаркта миокарда, особенно у женщин молодого и среднего возраста. Полигенная оценка в настоящее время ограничена из-за отсутствия разнообразия в большинстве крупных исследований, посвященных данному заболеванию, которые, как правило, имеют значительный уклон в сторону пациентов европейского происхождения или включают исключительно лиц европейского происхождения. Необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных и разнообразных по происхождению популяций, чтобы лучше понять различные сосудистые биологические механизмы, лежащие в основе спонтанной диссекции коронарных артерий и ишемической болезни сердца как двух различных причин острого инфаркта миокарда.

Резюме

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) признана важной причиной острого инфаркта миокарда (ОИМ), особенно у женщин молодого и среднего возраста. Результаты исследований показали сложную генетическую архитектуру, лежащую в основе СДКА, при этом определенную роль играют варианты с различными размерами эффекта. Цель исследования – проанализировать современную литературу, посвященную генетическим и клиническим факторам СДКА, выделяя те уникальные факторы, которые отличают СДКА от атеросклеротических поражений, приводящих к ОИМ. Поиск первоисточников проводился в электронных базах данных PubMed, eLibrary и Google Scholar. При выявлении как редких, так и распространенных генетических вариаций у пациентов с данной патологией определено большое разнообразие потенциальных генетических механизмов, связанных с эндотелиальными клетками, внеклеточным матриксом и каскадом свертывания крови. Генетическое исследование СДКА продемонстрировало важные положительные связи между этим заболеванием и другими системными артериопатиями, а также отрицательные связи с ишемической болезнью сердца и ИМ. Полученные результаты привели к появлению нового клинического и генетического спектра ОИМ, который может иметь важное значение при лечении ОИМ, особенно у молодых женщин.

Для корреспонденции: Илья Александрович Цыбин, aonext@mail.ru; адрес: ул. Советская, 6, Оренбург, Российская Федерация, 460014

Corresponding author: Ilya A. Tsybin, aonext@mail.ru; address: 6, Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000

Ключевые слова Спонтанная диссекция коронарных артерий • Патогенез • Генетика • Инфаркт миокарда • Генетический профиль • Генетическое тестирование • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: 02.07.2024; поступила после доработки: 15.08.2024; принята к печати: 03.09.2024

GENETIC FEATURES OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION: POTENTIAL DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

I.A. Tsybin¹, A.G. Khomutkov², K.R. Nasyrova³, K.N. Igbaeva³, A.G. Mullakhmetov³, S.A. Pashaeva⁴, S.R. Tagieva⁵, A.A. Dzyuban¹, I.I. Shaikhutdinova³, Kh.I. Kostoeva⁴, A.R. Musaeva⁶, A.F. Gainetdinova³, I.A. Akhmetshin³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6, Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000; ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Ostrovityanova St., Moscow 117997; ³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008; ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; ⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Litovskaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100; ⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000

Highlights

• Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is recognized as an important cause of acute myocardial infarction (AMI), especially in young and middle-aged women. Polygenic assessment is currently limited due to the lack of diversity in most large-scale SCAD studies, which tend to have a significant bias towards patients of European origin or study exclusively individuals of European origin. Further studies involving larger and more diverse populations are needed to better understand the various vascular biological mechanisms underlying SCAD and CHD as two different causes of AMI.

Abstract

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is recognized as an important cause of acute myocardial infarction (AMI), especially in young and middle-aged women. Studies have revealed the complex genetic architecture underlying SCAD, with variants with different effect sizes playing a role. The purpose of the study is to analyze the current literature on the genetic and clinical factors of SCAD, highlighting those unique factors that distinguish SCAD from atherosclerotic lesions leading to AMI. The primary sources were searched in the electronic databases PubMed, eLibrary and Google Scholar. When identifying both rare and common genetic variations in patients with this pathology, a wide variety of potential genetic mechanisms associated with endothelial cells, extracellular matrix and blood coagulation cascade were revealed. A genetic study of DMCA has revealed important positive links between this disease and other systemic arteriopathies, as well as striking negative links with coronary heart disease and MI. The results have led to the emergence of a new clinical and genetic spectrum of AMI, which may be important for the treatment of AMI, especially in young female patients.

Keywords

Spontaneous coronary artery dissection • Pathogenesis • Genetics • Myocardial infarction • Genetic profile • Genetic testing • Coronary heart disease

Received: 02.07.2024; received in revised form: 15.08.2024; accepted: 03.09.2024

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца СДКА – спонтанная диссекция коронарных артерий
ОИМ – острый инфаркт миокарда ФМД – фибромышечная дисплазия

Введение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) признана важной причиной острого инфаркта миокарда (ОИМ), особенно у женщин молодого и среднего возраста [1]. В отличие от типичных атеросклеротических механизмов ишемической болезни сердца (ИБС) СДКА представляет собой атравматичное расслоение стенки коронарной артерии и связанное с этим образование интрамуральной гематомы, которая впоследствии нарушает кровоток в коронарной артерии. Однако клиническая картина также включает боль в груди и признаки повреждения миокарда, такие как повышение активности сердечных ферментов, что вполне ожидаемо при ОИМ, вызванном ИБС [2]. Несмотря на то что на СДКА приходится до 22–35% всех случаев ОИМ у женщин в возрасте до 50 лет [3], данная патология долгое время оставалась малоизученной в кардиологии. Однако за последние несколько лет улучшение знаний об этом заболевании привело к резкому увеличению числа диагнозов СДКА и количества клинических исследований, соответственно, понимание генетической основы СДКА значительно улучшилось [4, 5].

Результаты исследований показали сложную генетическую архитектуру, лежащую в основе СДКА, при этом определенную роль играют варианты генов с различным эффектом. Примечательно, что имеются доказательства того, что определенные генетические факторы, ассоциированные с СДКА, имеют обратную связь с более частым развитием атеросклероза коронарных артерий (поскольку было показано, что некоторые варианты, связанные с повышенным риском развития СДКА, также ассоциированы с более низким риском развития атеросклероза коронарных артерий). Эти данные подтверждают обратную генетическую связь между СДКА и атеросклерозом, что подчеркивает различие в молекулярном патогенезе, несмотря на сходство клинических проявлений, между ОИМ, вызванным СДКА и атеросклеротическим поражением коронарных артерий [6].

Цель исследования – проанализировать современную литературу, посвященную генетическим и клиническим факторам СДКА, выделяя те уникальные факторы, которые отличают СДКА от атеросклеротических поражений, приводящих к ОИМ.

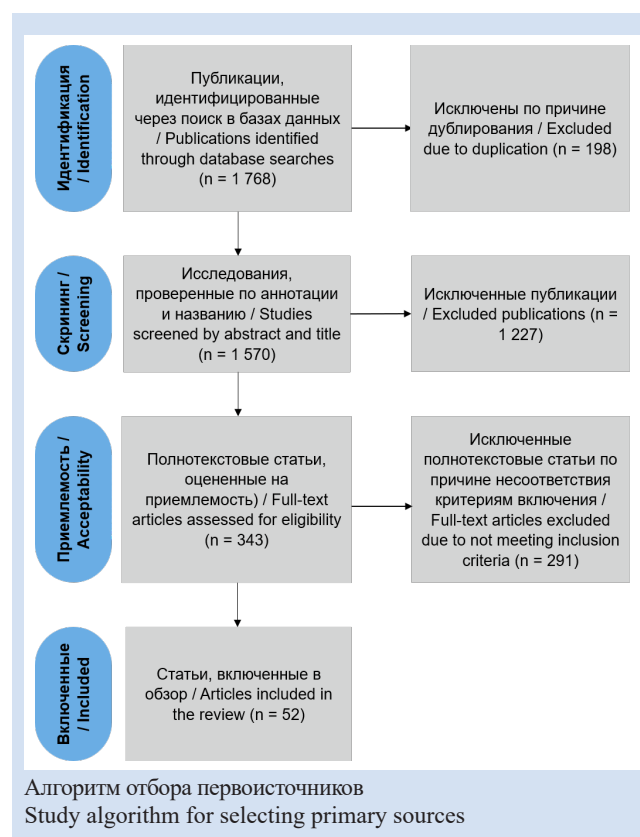
Отбор источников

Поиск первоисточников проводился в электронных базах данных PubMed, eLibrary и Google Scholar. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их сочетания: «спонтанная диссекция коронарных артерий», «патогенез», «генетика», «инфаркт миокарда», «генетический профиль», «генетическое тестирование», «ишемическая болезнь сердца», spontaneous coronary artery dissection, pathogenesis, genetics, myocardial

infarction, genetic profile, genetic testing, coronary heart disease. Временной интервал поиска: с момента основания соответствующей базы данных по май 2024 г. После проведения идентификации, до этапа скрининга, исключали дубликаты. На этапе скрининга авторы анализировали названия и аннотации обнаруженных статей на соответствие теме настоящего обзора, а также на наличие полнотекстового варианта; тезисы и письма в редакции научных журналов исключали на этом этапе. На приемлемость оценивали 343 полнотекстовые статьи, критериями включения явились: публикация на русском или английском языках; оригинальные научные статьи и обзоры, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, содержащие вышеописанные ключевые слова. В конечном итоге в настоящей обзор было включено 52 первоисточника. Алгоритм отбора проиллюстрирован на *рисунке*.

Результаты и обсуждение

Диагноз СДКА чаще всего ставят во время коронарографии, и в последние десятилетия использование методов внутрисосудистой визуализации, таких как оптическая когерентная томография или внутрисосудистое ультразвуковое исследование, наряду с ангиографической классификацией, специфичной для СДКА, способствовало более точной диагностике заболевания [7–9]. В частности, значительно улучшилась возможность отличать ангиографические признаки СДКА от атеросклеротических поражений. С появлением этих новых диагностических средств многое стало известно об эпидемиологии, клинических особенностях и пато-



физиологии СДКА. Пациентами с СДКА чаще являются молодые женщины с меньшим количеством общепринятых факторов риска развития атеросклероза по сравнению с общей популяцией, у которой диагностирован ОИМ по любой причине [10]. Важно отметить, что для пациентов с СДКА характерна более низкая заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) [11]. Сопутствующие клинические факторы, которые могут быть потенциальными триггерами развития СДКА, включают гипертонию, интенсивные изометрические нагрузки, эмоциональные и физические стрессоры, беременность и перипартальный период [12].

СДКА ассоциируется с экстракоронарными артериопатиями, в первую очередь с фибромышечной дисплазией (ФМД). Встречающаяся примерно у 40–50% людей с СДКА [13], ФМД представляет собой неатеросклеротическую артериопатию, которая прежде всего поражает артерии среднего размера в различных артериальных руслах и приводит к целому ряду сосудистых осложнений, включая стенозы, аневризмы и расслоения [14]. У пациентов с СДКА ФМД была обнаружена в 52% случаев [15]. По разным оценкам, в настоящее время ФМД страдают примерно 3,3% населения США, причем 90% пациентов составляют женщины [16]. Как и ожидалось, общие симптомы у пациентов с ФМД (такие как мигрень и шум в ушах) часто наблюдаются у лиц с диагнозом СДКА [17]. Высокая распространенность вышеупомянутых экстракоронарных аномалий позволяет предположить, что СДКА лучше всего рассматривать как первоначальное проявление основной системной артериопатии, которая влияет как на клиническое ведение, так и на исходы [18].

Хотя аспекты патогенеза СДКА остаются неизвестными, существует несколько рабочих гипотез относительно этиологии заболевания. Современные данные подтверждают предположение о том, что наличие основной артериопатии приводит к ослаблению или хрупкости коронарных артерий, которые подвержены расслоению у таких пациентов при воздействии различных факторов [19]. С целью лучшего понимания механизма развития СДКА и потенциальной системной артериопатии, лежащей в ее основе, достижения в области генетики позволили обнаружить несколько ассоциированных вариантов СДКА. Генетические факторы, зависящие от пола, также важны для понимания женской природы СДКА, поскольку роль таких факторов в развитии гипертонии и артериальной дисплазии является областью активного изучения [20]. Генетические исследования пролили свет на взаимосвязь СДКА, ФМД и других редких сосудистых синдромов (например, заболевания соединительной ткани), а также продемонстрировали на молекулярном уровне обратную связь СДКА и ИБС и, таким образом, позволили улучшить знания о генетическом спектре ОИМ.

Редкие генетические вариации СДКА

У небольшого числа лиц СДКА может быть ассоциирована с редкими вариантами генов, связанных с менделевскими формами артериальных заболеваний. Используя метод целенаправленного секвенирования, A. Verstraeten и соавт. оценили 25 генов у 179 с СДКА, ассоциированных с синдромными и несиндромными формами аневризмы и диссекции грудной аорты. Так, у 10,6% пациентов варианты были помечены как патогенные в соответствии с предикторами *in silico* [21]. Согласно клиническим стандартам и рекомендациям ACMG эти варианты были классифицированы как патогенные (P), вероятно патогенные (LP) и варианты неопределенной значимости (VUS), причем большинство из них были обозначены как VUS. Редкие варианты генов, ассоциированных с синдромом Лойса – Дитца (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*), встречались реже в когорте СДКА по сравнению с общей популяцией, тем не менее *SMAD2* при отдельной оценке присутствовал в 0,8% случаев СДКА по сравнению с 0,1% случаев общей популяции. Это исследование также показало редкие варианты с признаками патогенности в *COL3A1* (связанный с синдромом Элерса – Данлоса сосудистого типа), *LOX* (семейная аневризма и расслоение грудной аорты) и *FLNA* (нарушения, связанные с миграцией нейронов) [21]. Ни у одного пациента с вариантами P или LP в этих генах не было выявлено патогенных изменений, ожидаемые клинические проявления, связанные с этими расстройствами, позволяют предположить, что СДКА может быть частью более широкого фенотипического спектра, чем считалось ранее. В исследовании 7 568 пациентов с известным или предполагаемой генетически обусловленной диссекцией грудной аорты определено только 11 (0,15%) пациентов с СДКА. Большинство пациентов были женщинами, и патогенные варианты были идентифицированы в генах *COL3A1*, *FN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2* и *PRKG1* [22].

K.J. Carss и соавт. провели полноэкзомное секвенирование 384 индивидуумов с СДКА и выявили 14 (3,6%) индивидуумов, у которых были клинически зарегистрированные патогенные варианты в общей сложности в 7 генах: *PKD1* (n = 5), *COL3A1* (n = 2), *SMAD3* (n = 2), *TGFB2* (n = 2), *LOX* (n = 1), *MYLK* (n = 1) и *YYIAP1* (n = 1) [23]. Этот результат согласуется с более ранними исследованиями, в которых примерно у 5% пациентов с СДКА, прошедших клиническое генетическое тестирование, были обнаружены патогенные варианты в генах, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани [24]. Авторы исследования, в которых оценивались лица с признаками высокого риска развития СДКА, выявили несколько более высокий процент редких вариантов генов с признаками патогенности. В группе из 94 человек с перипартальной

СДКА, рецидивирующей СДКА или артериопатией в семейном анамнезе у 21,3% пациентов был установлен редкий вариант, помеченный как опасный в результате анализа *in silico*, при этом у 4 человек обнаружен вариант, соответствовавший клиническим критериям патогенности согласно ACMG [25]. В рамках данного исследования редкие варианты были дополнены генами, связанными с сосудистыми заболеваниями соединительной ткани, в частности геном COL3A1. Кроме того, как и в предыдущих исследованиях, было проведено комплексное тестирование генов, ассоциированных с синдромом Лойса – Дитца: *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3* [21,25]. Также были выявлены дополнительные редкие варианты генов *ADAMTSL4* и *LRP1*, но не *PHACTR1*. Это указывает на приоритетность генов на основе статистического анализа экспрессии генов в тканях на уровне матричной РНК в предыдущих исследованиях общегеномной ассоциации. Среди дополнительной когорты из 91 неродственного спорадического случая СДКА у 10 человек были обнаружены редкие варианты гена заболевания соединительной ткани, в то время как только у одного человека зарегистрированы признаки или симптомы (отличные от СДКА), связанные с заболеванием соединительной ткани [26]. Хотя этот показатель патогенных вариантов, составляющий примерно 11%, выше, чем в ранее опубликованных исследованиях, это может также отражать недооценку СДКА как формы основного системного заболевания.

Роль аллелей промежуточного действия при СДКА

Все больше данных свидетельствует о том, что редкие варианты, которые не обладают выраженным эффектом, чтобы считаться клинически патогенными, вносят свой вклад в генетическую структуру СДКА [21, 23, 25, 27, 28]. В таких исследованиях редкие варианты могут рассматриваться как аллели промежуточного действия и повышать риск развития СДКА как потенциальные модификаторы фенотипа. В исследовании, включавшем 228 человек с СДКА (130 в исследовательской группе и 98 в группе репликации), определено статистически значимое увеличение числа редких патогенных вариантов генов фибриллярного коллагена. В частности, продемонстрировано наличие 10 генов коллагена (*COL3A1*, *COL5A1*, *COL4A1*, *COL6A1*, *COL5A2*, *COL12A1*, *COL4A5*, *COL1A1*, *COL1A2* и *COL27A1*) у лиц с СДКА по сравнению с 46 559 образцами контрольной группы из Британского биобанка, при этом вероятность наличия интересующих вариантов была в 1,75 раза выше. Роль генов фибриллярного коллагена в формировании внеклеточного матрикса может указывать на механизм формирования риска заболевания [27]. Данные

исследования людей с тяжелым мультифокальным фенотипом ФМД и высокой частотой расслоений артерий показали патогенность чрезвычайно редкого рецидивирующего варианта *COL5A1*, с.1540G > A, p.(Gly514Ser), выявленного у четырех неродственных пробандов, включая одного, у которого первоначальным проявлением заболевания была СДКА. Это исследование дополнительно продемонстрировало увеличение числа редких вариантов *COL5A1*, которые были оценены как патогенные с помощью анализа *in silico*, у лиц с расслоениями артерий и более распространенными формами ФМД [28]. Механизм, через который *COL5A1*, ассоциированный с классическим синдромом Элерса – Данлоса, может способствовать развитию СДКА, требует дальнейшего исследования. Однако данное исследование подтверждает гипотезу о том, что генетическая изменчивость генов фибриллярного коллагена, включая *COL5A1*, может повышать предрасположенность к СДКА за счет низкочастотных вариантов с промежуточным эффектом.

Новые ассоциации между генами и СДКА

В дополнение к генам, связанным с соединительной тканью и коллагеновым матриксом артериальной стенки, авторы недавних исследований выявили редкие варианты генов, которые, как ранее было известно, связаны с развитием СДКА. С использованием подхода к секвенированию на основе данных нескольких поколений в семье было обнаружено, что редкий миссенс-вариант *TLN* ассоциирован с развитием СДКА у трех пациентов. Последующий анализ показал еще 10 не связанных между собой людей в когорте из 675 пациентов с СДКА, у которых были редкие миссенс-варианты *TLN* [29]. *TLN* экспрессируется в артериальной стенке и кодирует белок клеточного цитоскелета, изменения которого, как предполагается, влияют на целостность ткани [30]. Также определено, что варианты в гене *TSR1*, участвующем в созревании рибосом, ассоциируются с СДКА [31]. При анализе индивидуумов китайского происхождения Хань, секвенирование экзона 85 индивидуумов с СДКА продемонстрировало увеличение числа низкочастотных вариантов (частота минорных аллелей < 1%), которые были признаны патогенными при прогнозировании *in silico* по сравнению с 296 контрольными вариантами. Взаимосвязь была подтверждена в отдельной когорте из 53 пациентов с СДКА и 201 участника контрольной группы. Демографический состав затронутых лиц в этой когорте включал меньший процент женщин, чем ожидалось с точки зрения эпидемиологии заболевания (женщины составляли 17% всей когорты), что отражает насущную необходимость проведения дополнительных исследований в когортах, не состоящих преимущественно из лиц европейского происхождения, как в случае

с другими исследованиями, включенными в настоящий обзор. Кроме того, хотя не продемонстрировано статистически значимой связи между СДКА и геном рецептора простагличина *PTGIR*, у лиц с СДКА были обнаружены редкие варианты мутаций LOF (loss of function) в *PTGIR* и было показано, что *PTGIR* ассоциируется с ФМД [32]. Этот ген представляет интерес, учитывая роль передачи сигналов простагличина в клеточных процессах, связанных с патологией артерий, включая расширение сосудов, фиброз сосудов и активацию тромбоцитов. Потребуется дополнительные исследования, чтобы определить биологическую и потенциальную клиническую значимость всех новых ассоциаций генов и заболеваний.

Общие генетические варианты в структуре СДКА

Исследования общегеномных ассоциаций позволили идентифицировать общие генетические варианты, которые вносят вклад в сложную генетическую архитектуру СДКА. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (rs9349379-A) в некодирующей области *PHACTR1* был первым распространенным генетическим вариантом, который был идентифицирован как при ФМД, так и СДКА [33]. Этот SNP особенно примечателен из-за его ассоциации с другими фенотипами, включая мигрень, гипертонию и расслоение шейной артерии [34, 35]. Интересно, что этот показатель также связан со снижением риска развития атеросклероза коронарных артерий и ИМ [36]. Дополнительные исследования показали, что этот SNP связан с уровнем экспрессии гена *PHACTR1*, который участвует в формировании актинового цитоскелета эндотелиальных клеток [37, 38].

Были продолжены дополнительные исследования, демонстрирующие общие генетические варианты, связанные с СДКА. В одном из таких исследований приняли участие женщины европейского происхождения, страдающие СДКА. В рамках исследования были сформированы две группы: исследовательская когорта, включающая 484 случая и 1477 контрольных участников, и когорта репликации, включающая 183 случая и 340 контрольных участников [39]. Авторы выявили ассоциации с пятью локусами (включая ранее установленный локус *PHACTR1*) и обнаружили, что область длиной 250 т.п.н. в локусе 1q21.3 хромосомы имеет наиболее сильную ассоциацию (OR, 1,78) с *ADAMTSL4*, *MRPS21* и *ECM1*, которые, скорее всего, ассоциированы с генами, сопоставленными с этим местоположением. Авторы идентифицировали эти гены путем анализа локусов количественных признаков экспрессии (eQTL) с применением метода Gettext в артериальной стенке. Отдельное полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) по СДКА, основанное на проспективном многоцентровом

реестре СДКА, который не учитывал случаи по семейной истории, включало исследовательскую когортку из 270 случаев и 5 263 контрольных групп, а также когортку репликации из 263 случаев и 3 207 контрольных групп [6]. В этом анализе была обнаружена связь в хромосомном местоположении 1q21.2 с rs12740679, влияющим на экспрессию гена *ADAMTSL4*, посредством анализа eQTL и колокализации генетических вариантов с данными об экспрессии артериальной РНК из GTEx. Этот локус в частности имел значение OR, равное 1,8, что свидетельствует о сильном влиянии на распространенный вариант этого заболевания. *ADAMTSL4* кодирует белок, который связывается с фибриллин-1 во внеклеточном матриксе [40], и был связан с эктопией хрусталика из-за нарушения фибриллогенеза в тканях глаза в зонах, соединяющих ресничное тело хрусталика [41]. Патогенные варианты в гене *FBN1* (который кодирует фибриллин-1) вызывают синдром Марфана и/или эктопию хрусталика, и люди с синдромом Марфана также страдали СДКА [22, 24]. Дополнительные ассоциации из этого исследования включали локусы риска в *PHACTR1* в хромосоме 6p24.1, в *LRP1* в хромосоме 12q13.3 и в хромосоме 21q22.11 в районе LINC00310. *LRP1* кодирует белок 1, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности, и был связан с аневризмами аорты в мышиных моделях [42]. Полигенная оценка риска СДКА, полученная на основе результатов этого исследования, была связана с головной болью при мигрени и обратно пропорционально связана с ИБС, что свидетельствует о значимой связи между более низким риском атеросклероза и ИМ как в Британском биобанке, так и в программе «Миллион ветеранов» [6]. Кроме того, этот полигенный показатель СДКА был связан с аневризмами брюшной аорты (которые непропорционально чаще встречаются у мужчин) в программе «Миллион ветеранов» [43], что подчеркивает потенциальную половую диморфность сосудистых заболеваний. Последующий анализ с использованием этой оценки полигенного риска показал, что агрегация рисков, связанных с общими генетическими вариантами, важна и при семейной СДКА [44].

Недавно опубликованный метаанализ исследований GWAS (включающий 1 917 случаев СДКА и 9 292 контрольных случая только европейского происхождения) показал 12 новых локусов риска в дополнение к пяти ранее идентифицированным локусам [45]. Недавно обнаруженные локусы риска определили приоритетность генов, которые подчеркивают роль внеклеточного матрикса в патофизиологии СДКА, включая *COL4A1*, *COL4A2*, *HTRA1* и *TIMP317*. В ходе исследования также был обнаружен локус риска, содержащий ген каскада свертывания крови F3, что позволяет предположить возможность того, что дефект тканеопосредо-

ванной коагуляции способствует развитию СДКА. Ген *AFAP1* ранее был идентифицирован при анализе СДКА, ассоциированного с беременностью [46], но последний метаанализ GWAS был первым исследованием, продемонстрировавшим ассоциацию СДКА в целом, включая образцы СДКА, ассоциированной с беременностью. Недавно выявленные локусы генетического риска могут быть рассмотрены для включения в дополнительные исследования оценки полигенного риска СДКА для дальнейшего изучения. Общая характеристика генов, ассоциированных с развитием СДКА, и возможные механизмы представлена в *таблице*.

Генетический спектр ОИМ

Как отмечалось выше, полигенный анализ СДКА показал противоположную генетическую связь между СДКА и ИБС. Это проявилось в плейотропной природе нескольких локусов, ассоциированных с СДКА, в дополнение к значимой отрицательной связи между полигенной оценкой СДКА и риском развития атеросклеротической ИБС и ИМ [6]. Эта связь оставалась статистически значимой после устранения риска, связанного с *PHACTR1* в хромосомной локализации 6p24.1, rs9349379-A, который, как упоминалось ранее, имеет известный противоположный риск развития СДКА и ИБС [6]. В последующем исследовании генетический анализ колокализации позволил выявить несколько общих локусов (rs834238, rs12208531, rs12739770, rs12208531, rs17519683, rs6705971) между СДКА и ИБС, каждый из которых имел противоположные аллели риска между этими двумя заболеваниями [45]. Также наблюдалась отрицательная корреляция между СДКА и ИБС в масштабах всего генома. Кроме того, менделевский рандомизационный анализ показал, что из нескольких генетически детерминированных факторов риска, имеющих известную связь с ИБС (включая индекс массы тела, показатели липидного обмена, сахарный диабет II типа или курение), только повышенное артериальное давление в определенной степени влияло на риск развития СДКА.

Эти данные подтверждают концепцию генетического спектра ОИМ, согласно которой СДКА и связанные с ней системные артериопатии существуют на одном конце, а атеросклеротическая ИБС – на другом. Согласно этой модели, СДКА и ИБС приводят к ОИМ посредством противоположных сосудистых биологических механизмов, и на каждый из них влияет определенный набор клинических и генетических факторов риска. Благодаря дальнейшему изучению генетического спектра также могут быть разрешены важные вопросы, касающиеся гендерных различий этих заболеваний: так, СДКА в основном встречается у женщин, в то время как ИБС и аневризмы брюшной аорты чаще определяются у мужчин.

Клинико-генетические аспекты СДКА

Дальнейшие усилия по улучшению понимания сложной генетической архитектуры, лежащей в основе СДКА, вероятно, улучшат клиническое ведение больных и лиц из группы риска в будущем. Хотя рутинное генетическое тестирование еще не включено в программу лечения СДКА, может быть рассмотрено секвенирование лиц с признаками высокого риска, такими как рецидивирующая СДКА, СДКА, связанная с беременностью, семейная артериопатия в анамнезе или обширное расслоение левой магистральной или проксимальных коронарных артерий [25, 47]. Все пациенты с СДКА должны пройти обследование, включающее полный сбор медицинского и семейного анамнеза, и если есть подозрение на наличие моногенного заболевания у пациента или в семье, то пациенту следует предложить генетическое тестирование, которое как минимум включает гены, связанные с патологией соединительной ткани (такие как сосудистый синдром Элерса – Данлоса и синдром Лойса – Дитца). Для известных в настоящее время ассоциаций делеции или дупликации генов являются потенциально важными механизмами, которые могут быть обнаружены с помощью секвенирования панели генов. В зависимости от клинической картины конкретного пациента и членов его семьи может быть рекомендовано более комплексное генетическое тестирование (например, расширенное исследование сердечно-сосудистой системы, секвенирование всего экзона или генома). В последние годы в клинической практике все чаще используется ангиографическая визуализация головы и таза у пациентов, перенесших СДКА. С дальнейшим применением методов визуализации удалось повысить эффективность выявления системных артериопатий у пациентов с СДКА в анамнезе. Это в свою очередь позволит оптимизировать процессы подготовки и проведения генетического тестирования [47].

Пациентам, у которых обнаружен патогенный вариант, может быть показано дополнительное генетическое тестирование, а в некоторых случаях – дальнейшее диагностическое обследование и постоянное наблюдение в зависимости от того, какой конкретный ген вовлечен. Например, если у пациента обнаружен патогенный вариант *COL3A1*, рекомендуется тщательное обследование для диагностики сосудистого синдрома Элерса – Данлоса. Следует отметить, что одного наличия такого варианта достаточно для соответствия диагностическим критериям сосудистого синдрома Элерса – Данлоса и больные должны лечиться в соответствии с действующими рекомендациями [48]. В настоящее время также рекомендуется проводить каскадный генетический скрининг – как минимум у всех родственников первой степени родства каждого пациента с СДКА, у которого обнаружен патогенный

Гены, ассоциированные с развитием СДКА
Genes associated with the development of SCAD

Ген / Gene	Функция белка / Protein function	Вклад в развитие СДКА / Contribution to SCAD
<i>TLN1</i>	Связывает актиновый цитоскелет с внеклеточным матриксом / Links the actin cytoskeleton to the extracellular matrix	<i>TLN</i> экспрессируется в артериальной стенке и кодирует белок клеточного цитоскелета, изменения которого, как предполагается, влияют на целостность ткани / <i>TLN</i> is expressed in the arterial wall and encodes a cellular cytoskeletal protein, changes in which are thought to affect tissue integrity
<i>TSR1</i>	Участие в созревании рибосом / Participates in the maturation of ribosomes	Мутации в <i>TSR1</i> могут нарушать процессы синтеза белка и приводить к структурным изменениям в артериальной стенке, делая ее более подверженной диссекции / Mutations in <i>TSR1</i> can disrupt protein synthesis processes and lead to structural changes in the arterial wall, making it more susceptible to dissection
<i>PHACTR1</i>	Регулятор актинового цитоскелета / Regulates actin cytoskeleton	Однонуклеотидный полиморфизм rs9349379-А в гене <i>PHACTR1</i> влияет на уровень его экспрессии, что может приводить к изменениям в структуре и функции актинового цитоскелета, делая артериальную стенку более уязвимой к диссекции / Single nucleotide polymorphism rs9349379-A in the <i>PHACTR1</i> gene affects its expression level, which may lead to changes in the structure and function of the actin cytoskeleton, making the arterial wall more vulnerable to dissection
<i>PTGIR</i>	Передача сигналов простациклина / Prostacyclin signaling	Хотя прямых доказательств участия <i>PTGIR</i> в развитии СДКА пока не представлено, существуют данные о том, что у лиц с СДКА были обнаружены редкие варианты мутаций LOF (loss of function) в <i>PTGIR</i> . Эти мутации могут снижать способность клетки реагировать на сигналы простациклина, что потенциально может способствовать развитию сосудистых патологий, включая СДКА / Although direct evidence of <i>PTGIR</i> involvement in the development of SCAD has not yet been presented, there is evidence that rare loss of function mutations in <i>PTGIR</i> have been found in individuals with SCAD. These mutations may reduce the ability of the cell to respond to prostacyclin signals, which could potentially contribute to the development of vascular pathologies, including SCAD
<i>ADAMTSL4</i>	Регуляция структуры и функции внеклеточного матрикса / Regulates the structure and function of the extracellular matrix	Редкие варианты в гене <i>ADAMTSL4</i> были обнаружены у пациентов с СДКА. Эти изменения могут влиять на структуру и функцию белка, кодируемого <i>ADAMTSL4</i> , что в свою очередь может нарушать процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и делать артериальную стенку более подверженной диссекции / Rare variants in the <i>ADAMTSL4</i> gene have been identified in patients with SCAD. These changes may affect the structure and function of the protein encoded by <i>ADAMTSL4</i> , which in turn may disrupt extracellular matrix remodeling processes and make the arterial wall more susceptible to dissection
<i>MRPS21</i>	Синтез белков в митохондриях / Synthesises proteins in mitochondria	Редкие миссенс-варианты и нонсенс-варианты в гене <i>MRPS21</i> были обнаружены у пациентов с СДКА. Эти изменения могут влиять на структуру и функцию белка, кодируемого <i>MRPS21</i> , что в свою очередь может нарушать процессы синтеза белка в митохондриях и приводить к структурным изменениям в артериальной стенке, делая ее более подверженной диссекции / Rare missense and nonsense variants in the <i>MRPS21</i> gene have been found in patients with SCAD. These changes may affect the structure and function of the protein encoded by <i>MRPS21</i> , which in turn may disrupt protein synthesis processes in the mitochondria and lead to structural changes in the arterial wall, making it more susceptible to dissection
<i>ECM1</i>	Участие в росте и дифференцировке клеток, а также в ангиогенезе / Participates in cell growth and differentiation, as well as in angiogenesis	Мутации, приводящие к отсутствию или снижению функции белка <i>ECM1</i> , могут ослаблять стабильность внеклеточного матрикса, делая артериальную стенку более уязвимой к диссекции. Это связано с тем, что без адекватного уровня <i>ECM1</i> нарушается взаимодействие клеток и структур внеклеточного матрикса, что может способствовать нарушению целостности сосудистой стенки / Mutations that result in the absence or decreased function of the <i>ECM1</i> protein may weaken the stability of the extracellular matrix, making the arterial wall more vulnerable to dissection. Without adequate levels of <i>ECM1</i> , the interaction between cells and extracellular matrix structures is disrupted, which may contribute to the disruption of the integrity of the vascular wall
<i>FBNI</i>	Фибриллин-1 является важным компонентом эластических волокон в соединительной ткани / Fibrillin-1 is an important component of elastic fibers in connective tissue	Мутации в гене <i>FBNI</i> могут приводить к нарушению структуры и функции эластических волокон, что делает сосудистую стенку менее устойчивой к механическим воздействиям. Это может способствовать развитию СДКА, особенно у людей с наследственными нарушениями соединительной ткани, такими как синдром Марфана / Mutations in the <i>FBNI</i> gene can lead to disruption of the structure and function of elastic fibers, making the vascular wall less resistant to mechanical stress. This may contribute to the development of SCAD, especially in people with inherited connective tissue disorders such as Marfan syndrome
<i>LRP-1</i>	Белок LRP1 играет ключевую роль во внутриклеточной передаче сигналов и эндоцитозе. LRP1 участвует в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, а также в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости гематоэнцефалического барьера / LRP1 protein plays a key role in intracellular signaling and endocytosis. LRP1 is involved in the regulation of lipid and lipoprotein metabolism, as well as in the regulation of vascular tone and blood-brain barrier permeability	Мутации в гене <i>LRP1</i> могут быть связаны с развитием СДКА. В частности, мутации, приводящие к снижению функции белка <i>LRP1</i> , могут нарушать регуляцию сосудистого тонуса и проницаемости, делая артериальную стенку более уязвимой к диссекции / Mutations in the <i>LRP1</i> gene may be associated with the development of SCAD. In particular, mutations that lead to decreased function of the <i>LRP1</i> protein may disrupt the regulation of vascular tone and permeability, making the arterial wall more vulnerable to dissection
<i>AFAP-1</i>	Играет важную роль в регуляции цитофагии и подвижности клеток / Plays an important role in the regulation of cytophagy and cell motility	<i>AFAP1</i> может участвовать в патогенезе СДКА, хотя прямых доказательств этому пока не найдено. Возможно, <i>AFAP1</i> влияет на формирование и стабильность артериальной стенки, регулируя активность сигнальных путей, связанных с ангиогенезом и воспалением / <i>AFAP1</i> may be involved in the pathogenesis of SCAD, although direct evidence for this has not yet been found. It is possible that <i>AFAP1</i> affects the formation and stability of the arterial wall by regulating the activity of signaling pathways associated with angiogenesis and inflammation

Примечание: СДКА – спонтанная диссекция коронарных артерий.
Note: SCAD – spontaneous coronary artery dissection.

вариант. Перед проведением такого тестирования необходимо выполнить соответствующее генетическое консультирование как пациента, так и членов его семьи. Генетический скрининг членов семьи, как правило, не рекомендуется при отсутствии патогенетического варианта, однако, как и при ФМД, если у кого-либо из членов семьи пациента с СДКА имеются признаки и/или симптомы сосудистой недостаточности, следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования, включая использование ангиографической визуализации [47].

Показатели полигенного риска для СДКА, как и для других сложных сердечно-сосудистых заболеваний, могут иметь дополнительный потенциал для улучшения клинического ведения в будущем [49–51]. Показано, что при применении в контексте исследований показатели риска развития СДКА положительно связаны с показателями других сложных генетических заболеваний, таких как ФМД и артериальные аневризмы, и отрицательно связаны с риском развития ИБС [6, 43]. В связи с продолжающимися исследованиями ожидается, что текущая оценка полигенного риска для СДКА будет изменена с добавлением и корректировкой дополнительных локусов риска. Оценка полигенного риска потенциально может быть использована для анализа клинического риска у членов семей лиц с СДКА [44]. Полезность этих оценок для определения генетической предрасположенности пациентов к ОИМ и того, как такая информация может быть использована в клинической практике, остается активной областью исследований. Примечательно, что полигенная оценка в настоящее время ограничена из-за отсутствия разнообразия в большинстве крупных исследований СДКА, авторы которых, как правило, больше сосредоточены на анализе пациентов европейского происхождения или изучают исключительно лиц европейского происхождения. Надежное использование этих полигенных показателей в различных группах предков [52] потребует большой работы в будущем, включая необходимость в различных когортах для выявления ранее неизвестных локусов риска, а также для оценки потенциальной клинической полезности. Такая работа будет иметь решающее значение для улучшения текущих показателей полигенности и их справедливого применения.

Заключение

Благодаря недавним исследованиям понимание

биологических механизмов, лежащих в основе патогенеза СДКА, значительно улучшилось. При выявлении как редких, так и распространенных генетических вариаций у пациентов с данной патологией определено большое разнообразие потенциальных генетических механизмов, связанных с эндотелиальными клетками, внеклеточным матриксом и каскадом свертывания крови. Генетическое исследование СДКА показало важные положительные связи между этим заболеванием и другими системными артериопатиями, а также отрицательные связи с ИБС и ИМ. Полученные результаты привели к появлению нового клинического и генетического спектра ОИМ, который может иметь важное значение при лечении заболевания, особенно у молодых женщин. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных и разнообразных по происхождению популяций, чтобы лучше понять различные сосудистые биологические механизмы, лежащие в основе СДКА и ИБС как двух различных причин ОИМ. Подобные открытия в области генетики в перспективе найдут применение в клинической практике, так как они позволят более целенаправленно разрабатывать таргетные методы лечения, а также помогут в классификации клинического риска и повышении точности диагностики у пациентов и людей, подверженных риску заболевания.

Конфликт интересов

И.А. Цыбин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Хомутков заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Р. Насырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Н. Игбаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Муллахметов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Пашаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Р. Тагиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Дзюбан заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Шайхутдинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Х.И. Костоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Мусаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ф. Гайнетдинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Ахметшин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Цыбин Илья Александрович, ассистент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-1842-961X

Author Information Form

Tsybin Ilya A., Assistant at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-1842-961X

Хомутков Алексей Геннадьевич, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-5604-4674

Насырова Карина Рустамовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-5267-3867

Игбаева Карина Наилевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-1198-9779

Муллахметов Айдар Галтафович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-7570-5334

Пашаева Севда Афгановна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-4377-8979

Тагиева Секинат Руслановна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-7557-3570

Дзюбан Анастасия Андреевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-9138-6547

Шайхутдинова Ильсияр Ильясовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-1304-2996

Костоева Хяди Ибрагимовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-4355-2209

Мусаева Алима Ризвановна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8377-935X

Гайнетдинова Алина Фидусовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный

Khomutkov Alexey G., Resident at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-5604-4674

Nasyrova Karina R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-5267-3867

Igbaeva Karina N., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-1198-9779

Mullakhetmetov Aidar G., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-7570-5334

Pashaeva Sevda A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-4377-8979

Tagieva Sekinat R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-7557-3570

Dzyuban Anastasya A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-9138-6547

Shaikhutdinova Ilsiyyar I., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-1304-2996

Kostoeva Khyadi I., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-4355-2209

Musaeva Alima R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8377-935X

Gainetdinova Alina F., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-9281-683X

Ахметшин Ильшат Айдарович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-1873-9675

of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-9281-683X

Akhmetshin Ilshat A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-1873-9675

Вклад авторов в статью

ЦИА – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХАГ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

HKP – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

IKH – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАГ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПСА – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

TCP – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДАА – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШИИ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KXI – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МАР – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАФ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АИА – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TsIA – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhAG – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

NKR – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

IKN – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAG – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PSA – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

TSR – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

DAA – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShII – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKhI – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MAR – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAF – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

AIA – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., Сухина Т.С., Певзнер Д.В., Староверов И.И. Спонтанная диссекция коронарных артерий. Кардиология. 2019;59(9):52-63. doi:10.18087/cardio.2019.9.10269
2. Холодова В.Е., Намитоков А.М., Донец Е.К., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Случай инфаркта миокарда в следствии спонтанной диссекции коронарной артерии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):95-105. doi:10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105
3. Семухина Е.Н., Семухин М.В., Гапон Л.И., Зырянов И.П. Гендерные особенности и тактика лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у женщины молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):134-139. doi:17802/2306-1278-2019-8-1-134-139
4. Stanojevic D., Apostolovic S., Kostic T., Mitov V., Kutlesic-Kurtovic D., Kovacevic M., Stanojevic J., Milutinovic S., Beleslin B. A review of the risk and precipitating factors for spontaneous coronary artery dissection. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1273301. doi:10.3389/fcvm.2023.1273301
5. Katz A.E., Ganesh S.K. Advancements in the Genetics of Spontaneous Coronary Artery Dissection. Curr Cardiol Rep. 2023;25(12):1735-1743. doi: 10.1007/s11886-023-01989-1.
6. Saw J., Yang M.L., Trinder M., Tcheandjieu C., Xu C., Starovoytov A., et al. Chromosome 1q21.2 and additional loci influence risk of spontaneous coronary artery dissection and myocardial infarction. Nat Commun. 2020;11(1):4432. doi:10.1038/s41467-020-17558-x.
7. Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов спонтанной диссекцией коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3193. doi:10.15829/1728-8800-2022-3193
8. Pergola V., Continisio S., Mantovani F., Motta R., Mattesi G., Marrazzo G., Dellino C.M., Montonati C., De Conti G., Galzerano D., Parato V.M., Gimelli A., Barchitta A., Campana M., D'Andrea A. Spontaneous coronary artery dissection: the emerging role of coronary computed tomography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(7):839-850. doi:10.1093/ehjci/jead060.
9. Ozaki Y., Taniguchi M., Katayama Y., Ino Y., Tanaka A. Early Healing of Spontaneous Coronary Artery Dissection Confirmed by Optical Coherence Tomography. J Invasive Cardiol. 2023;35(3):154-155 doi: 10.25270/jic/22.00195 5.
10. Gad M.M., Mahmoud A.N., Saad A.M., Bazarbashi N., Ahuja K.R., Karthik A.K., Elgendy I.Y., Elgendy A.Y., Don C.W., Hira R.S., Massoomi M.R., Saw J., Anderson R.D., Kapadia S.R. Incidence, Clinical Presentation, and Causes of 30-Day Readmission Following Hospitalization With Spontaneous Coronary Artery Dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(8):921-932. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.033.
11. Margaritis M., Saini F., Baranowska-Clarke A.A., Parsons S., Vink A., Budgeon C., Allcock N., Wagner B.E., Samani N.J., von der Thüsen J., Robertus J.L., Sheppard M.N., Adlam D. Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications. Cardiovasc Res. 2022;118(7):1835-1848. doi:10.1093/cvr/cvab183.
12. Saw J., Starovoytov A., Aymong E., et al. Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: 3-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2022;80(17):1585-1597. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.759.
13. Мазаев В.П. Есть ли генетическая основа у спонтанной диссекции коронарных артерий? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3110. doi:10.15829/1728-8800-2021-3110
14. Gornik H.L., Persu A., Adlam D., Aparicio L.S., Azizi M., Boulanger M., et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2019;24(2):164-189. doi:10.1177/1358863X18821816.
15. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Фибромышечная дисплазия и ее неврологические проявления. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):116-123. doi:10.17116/jnevro202012011116
16. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. Vasc Med. 2016;21(4):376-81. doi: 10.1177/1358863X16637913
17. Kok S.N., Hayes S.N., Cutler F.M., Raphael C.E., Gulati R., Best P.J.M., Tweet M.S. Prevalence and Clinical Factors of Migraine in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e010140. doi:10.1161/JAHA.118.010140.
18. Huat J., Stoenoiu M.S., Zedde M., Pascarella R., Adlam D., Persu A. From Fibromuscular Dysplasia to Arterial Dissection and Back. Am J Hypertens. 2023;36(11):573-585. doi:10.1093/ajh/hpad056.
19. Saw J., Aymong E., Sedlak T., Buller C.E., Starovoytov A., Ricci D., Robinson S., Vuurmans T., Gao M., Humphries K., Mancini G.B. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(5):645-55. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
20. Yang M.L., Xu C., Gupta T., Hoffmann T.J., Iribarren C., Zhou X., Ganesh S.K. Sex-specific genetic architecture of blood pressure. Nat Med. 2024;30(3):818-828. doi:10.1038/s41591-024-02858-2.
21. Verstraeten A., Perik M.H.A.M., Baranowska A.A., Meester J.A.N., Van Den Heuvel L., Bastianen J., et al. Collaborators of the European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI). Enrichment of Rare Variants in Loays-Dietz Syndrome Genes in Spontaneous Coronary Artery Dissection but Not in Severe Fibromuscular Dysplasia. Circulation. 2020;142(10):1021-1024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045946.
22. Murad A.M., Hill H.L., Wang Y., Ghannam M., Yang M.L., Pugh N.L., Asch F.M., Hornsby W., Driscoll A., McNamara J., Willer C.J., Regalado E.S.; GenTAC Investigators; Montalcino Aortic Consortium Investigators; Milewicz D.M., Eagle K.A., Ganesh S.K. Spontaneous coronary artery dissection is infrequent in individuals with heritable thoracic aortic disease despite partially shared genetic susceptibility. Am J Med Genet A. 2022;188(5):1448-1456. doi : 10.1002/ajmg.a.62661
23. Carss K.J., Baranowska A.A., Armissen J., Webb T.R., Hamby S.E., Premawardhana D. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Insights on Rare Genetic Variation From Genome Sequencing. Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e003030. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003030.
24. Kaadan M.I., MacDonald C., Ponzini F., Duran J., Newell K., Pitler L., Lin A., Weinberg I., Wood M.J., Lindsay M.E. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2018;11(4):e001933. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001933.
25. Wang Y., Starovoytov A., Murad A.M., Hunker K.L., Brunham L.R., Li J.Z., Saw J., Ganesh S.K. Burden of Rare Genetic Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection With High-risk Features. JAMA Cardiol. 2022;7(10):1045-1055. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2970.
26. Tarr I., Hesselson S., Iismaa S.E., Rath E., Monger S., Troup M., et al. Exploring the Genetic Architecture of Spontaneous Coronary Artery Dissection Using Whole-Genome Sequencing. Circ Genom Precis Med. 2022;15(4):e003527. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003527.
27. Zekavat S.M., Chou E.L., Zekavat M., Pampana A., Paruchuri K., Lino Cardenas C.L., Koyama S., Ghazzawi Y., Kii E., Uddin M.M., Pirruccello J., Zhao H., Wood M., Natarajan P., Lindsay M.E. Fibrillar Collagen Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2022;7(4):396-406. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0001.

28. Richer J., Hill H.L., Wang Y., Yang M.L., Hunker K.L., Lane J., et al. A Novel Recurrent COL5A1 Genetic Variant Is Associated With a Dysplasia-Associated Arterial Disease Exhibiting Dissections and Fibromuscular Dysplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2686-2699. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313885.
29. Turley T.N., Theis J.L., Sundsbak R.S., Evans J.M., O'Byrne M.M., Gulati R., Tweet M.S., Hayes S.N., Olson T.M. Rare Missense Variants in TLN1 Are Associated With Familial and Sporadic Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(4):e002437. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002437.
30. Pulous F.E., Carnevale J.C., Al-Yafeai Z., Pearson B.H., Hamilton J.A.G., Henry C.J., Orr A.W., Petrich B.G. Talin-dependent integrin activation is required for endothelial proliferation and postnatal angiogenesis. *Angiogenesis.* 2021;24(1):177-190. doi: 10.1007/s10456-020-09756-4.
31. Sun Y., Chen Y., Li Y., Li Z., Li C., Yu T., Xiao L., Yu B., Zhao H., Tao M., Jiang J., Yan J., Wang Y., Zeng H., Shen X., Zhou Y., Jin L., Song W., Dou K., Wang D.W. Association of TSR1 Variants and Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(2):167-176. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.062.
32. Georges A., Albuissou J., Berrandou T., Dupré D., Lorthioir A., D'Escamard V., et al. Rare loss-of-function mutations of PTGIR are enriched in fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Res.* 2021;117(4):1154-1165. doi: 10.1093/cvr/cvaa161.
33. Adlam D., Olson T.M., Combaret N., Kovacic J.C., Iismaa S.E., Al-Hussaini A., et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):58-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.085
34. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., Park J., Qiu C., Warren H.R., et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet.* 2019;51(1):51-62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9
35. Kichaev G., Bhatia G., Loh P.R., Gazal S., Burch K., Freund M.K., Schoech A., Pasaniuc B., Price A.L. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet.* 2019 Jan 3;104(1):65-75. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
36. Aherrahrou R., Aherrahrou Z., Schunkert H., Erdmann J. Coronary artery disease associated gene Phactr1 modulates severity of vascular calcification in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;491(2):396-402. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.07.090.
37. Codina-Fauteux V.A., Beaudoin M., Lalonde S., Lo K.S., Lettre G. PHACTR1 splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-relevant human cells. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):97. doi:10.1186/s12881-018-0616-7.
38. Wang X., Musunuru K. Confirmation of Causal rs9349379- PHACTR1 Expression Quantitative Trait Locus in Human-Induced Pluripotent Stem Cell Endothelial Cells. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(10):e002327. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002327.
39. Turley T.N., O'Byrne M.M., Kosel M.L., de Andrade M., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):929-938. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0872.
40. Hubmacher D., Apte S.S. ADAMTS proteins as modulators of microfibril formation and function. *Matrix Biol.* 2015;47:34-43. doi : 10.1016/j.matbio.2015.05.004
41. Wei H., Meng X., Qin H., Li X. A novel ADAMTSL4 compound heterozygous mutation in isolated ectopia lentis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):532. doi: 10.1186/s13256-023-04272-7.
42. Steffen B.T., Pankow J.S., Norby F.L., Lutsey P.L., Demmer R.T., Guan W., Pankratz N., Li A., Liu G., Matsushita K., Tin A., Tang W. Proteomics Analysis of Genetic Liability of Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Plasma Neogenin and Kit Ligand: The ARIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(2):367-378. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317984.
43. Katz A.E., Yang M.L., Levin M.G., Tcheandjieu C., Mathis M., Hunker K., et al. Fibromuscular Dysplasia and Abdominal Aortic Aneurysms Are Dimorphic Sex-Specific Diseases With Shared Complex Genetic Architecture. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(6):e003496. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003496.
44. Tarr I., Hesselton S., Troup M., Young P., Thompson J.L., McGrath-Cadell L., Fatkin D., Dunwoodie S.L., Muller D.W.M., Iismaa S.E., Kovacic J.C., Graham R.M., Giannoulatou E. Polygenic Risk in Families With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol.* 2024;9(3):254-261. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5194.
45. Adlam D., Berrandou T.E., Georges A., Nelson C.P., Giannoulatou E., Henry J., et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation. *Nat Genet.* 2023;55(6):964-972. doi: 10.1038/s41588-023-01410-1.
46. Turley T.N., Kosel M.L., Bamlet W.R., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Susceptibility Locus for Pregnancy-Associated Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14(4):e003398. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003398.
47. Adlam D., Tweet M.S., Gulati R., Kotecha D., Rao P., Moss A.J., Hayes S.N. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Pitfalls of Angiographic Diagnosis and an Approach to Ambiguous Cases. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(16):1743-1756. doi:10.1016/j.jcin.2021.06.027
48. Shalhub S., Byers P.H., Hicks K.L., Coleman D.M., Davis F.M., De Caridi G. et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. *J Vasc Surg.* 2020;71(1):149-157. doi:10.1016/j.jvs.2019.04.487.
49. O'Sullivan J.W., Raghavan S., Marquez-Luna C., Luzum J.A., Damrauer S.M., Ashley E.A., O'Donnell C.J., Willer C.J., Natarajan P.; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146(8):e93-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000001077.
50. Lewis A.C.F., Green R.C., Vassy J.L. Polygenic risk scores in the clinic: Translating risk into action. *HGG Adv.* 2021;2(4):100047. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100047.
51. Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med.* 2021;27(11):1876-1884. doi: 10.1038/s41591-021-01549-6.
52. Frank S.A. Robustness increases heritability: implications for familial disease. *Evolution.* 2023;77(3):655-659. doi: 10.1093/evolut/qpac026

REFERENCES

1. Zhukova N.S., Shakhnovich R.M., Merkulova I.N., Sukhinina T.S., Pevzner D.V., Staroverov I.I. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Kardiologiya.* 2019;59(9):52-63. doi:10.18087/cardio.2019.9.10269 (In Russ.)
2. Kholodova V.E., Namitokov A.M., Donets E.K., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D. A case of myocardial infarction due to spontaneous dissection of the coronary artery. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(1):95-105. doi:10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105 (In Russian)
3. Semukhina EN, Semukhin MV, Gapon LI, Zyryanov IP. Gender-related differences and treatment for NON-ST segment elevation acute coronary syndrome in a young woman.

Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):134-139. doi:17802/2306-1278-2019-8-1-134-139. (In Russian)

4. Stanojevic D., Apostolovic S., Kostic T., Mitov V., Kutlesic-Kurtovic D., Kovacevic M., Stanojevic J., Milutinovic S., Beleslin B. A review of the risk and precipitating factors for spontaneous coronary artery dissection. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1273301. doi:10.3389/fcvm.2023.1273301

5. Katz A.E., Ganesh S.K. Advancements in the Genetics of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(12):1735-1743. doi: 10.1007/s11886-023-01989-1.

6. Saw J., Yang M.L., Trinder M., Tcheandjieu C., Xu C., Starovoytov A., et al. Chromosome 1q21.2 and additional loci influence risk of spontaneous coronary artery dissection and myocardial infarction. *Nat Commun.* 2020;11(1):4432. doi:10.1038/s41467-020-17558-x.

7. Zainobidinov Sh.Sh., Khelimsky D.A., Baranov A.A., Badoyan A.G., Krestyaninov O.V. Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(8):3193. doi:10.15829/1728-8800-2022-3193 (In Russian)

8. Pergola V., Continisio S., Mantovani F., Motta R., Mattesi G., Marrazzo G., Dellino C.M., Montonati C., De Conti G., Galzerano D., Parato V.M., Gimelli A., Barchitta A., Campana M., D'Andrea A. Spontaneous coronary artery dissection: the emerging role of coronary computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023;24(7):839-850. doi:10.1093/ehjci/jead060.

9. Ozaki Y., Taniguchi M., Katayama Y., Ino Y., Tanaka A. Early Healing of Spontaneous Coronary Artery Dissection Confirmed by Optical Coherence Tomography. *J Invasive Cardiol.* 2023;35(3):154-155 doi: 10.25270/jic/22.00195 5.

10. Gad M.M., Mahmoud A.N., Saad A.M., Bazarbashi N., Ahuja K.R., Karthik A.K., Elgendy I.Y., Elgendy A.Y., Don C.W., Hira R.S., Massoomi M.R., Saw J., Anderson R.D., Kapadia S.R. Incidence, Clinical Presentation, and Causes of 30-Day Readmission Following Hospitalization With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(8):921-932. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.033.

11. Margaritis M., Saini F., Baranowska-Clarke A.A., Parsons S., Vink A., Budgeon C., Allcock N., Wagner B.E., Samani N.J., von der Thüsen J., Robertus J.L., Sheppard M.N., Adlam D. Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2022;118(7):1835-1848. doi:10.1093/cvr/cvab183.

12. Saw J, Starovoytov A, Aymong E, et al.Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: 3-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(17):1585-1597. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.759.

13. Mazaev V.P. Is there a genetic basis for spontaneous coronary artery dissection? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):3110. doi:10.15829/1728-8800-2021-3110 (In Russian)

14. Gornik H.L., Persu A., Adlam D., Aparicio L.S., Azizi M., Boulanger M., et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med.* 2019;24(2):164-189. doi:10.1177/1358863X18821816.

15. Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Fibromuscular dysplasia and its neurological manifestations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):116-123. doi:10.17116/jnevro202012011116 (In Russian)

16. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med.* 2016;21(4):376-81. doi: 10.1177/1358863X16637913

17. Kok S.N., Hayes S.N., Cutrer F.M., Raphael C.E., Gulati R., Best P.J.M., Tweet M.S. Prevalence and Clinical Factors of Migraine in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(24):e010140. doi:10.1161/JAHA.118.010140.

18. Huart J., Stoenoiu M.S., Zedde M., Pascarella R., Adlam D., Persu A. From Fibromuscular Dysplasia to Arterial Dissection and Back. *Am J Hypertens.* 2023;36(11):573-585. doi:10.1093/ajh/hpad056.

19. Saw J., Aymong E., Sedlak T., Buller C.E., Starovoytov A., Ricci D., Robinson S., Vuurmans T., Gao M., Humphries K., Mancini G.B. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(5):645-55. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.

20. Yang M.L., Xu C., Gupte T., Hoffmann T.J., Iribarren C., Zhou X., Ganesh S.K. Sex-specific genetic architecture of blood pressure. *Nat Med.* 2024;30(3):818-828. doi:10.1038/s41591-024-02858-2.

21. Verstraeten A., Perik M.H.A.M., Baranowska A.A., Meester J.A.N., Van Den Heuvel L., Bastianen J., et al. Collaborators of the European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI). Enrichment of Rare Variants in Loeys-Dietz Syndrome Genes in Spontaneous Coronary Artery Dissection but Not in Severe Fibromuscular Dysplasia. *Circulation.* 2020;142(10):1021-1024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045946.

22. Murad A.M., Hill H.L., Wang Y., Ghannam M., Yang M.L., Pugh N.L., Asch F.M., Hornsby W., Driscoll A., McNamara J., Willer C.J., Regalado E.S.; GenTAC Investigators; Montalcino Aortic Consortium Investigators; Milewicz D.M., Eagle K.A., Ganesh S.K. Spontaneous coronary artery dissection is infrequent in individuals with heritable thoracic aortic disease despite partially shared genetic susceptibility. *Am J Med Genet A.* 2022;188(5):1448-1456. doi : 10.1002/ajmg.a.62661

23. Carss K.J., Baranowska A.A., Armisen J., Webb T.R., Hamby S.E., Premawardhana D. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Insights on Rare Genetic Variation From Genome Sequencing. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(6):e003030. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003030.

24. Kaadan M.I., MacDonald C., Ponzini F., Duran J., Newell K., Pitler L., Lin A., Weinberg I., Wood M.J., Lindsay M.E. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(4):e001933. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001933.

25. Wang Y., Starovoytov A., Murad A.M., Hunker K.L., Brunham L.R., Li J.Z., Saw J., Ganesh S.K. Burden of Rare Genetic Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection With High-risk Features. *JAMA Cardiol.* 2022;7(10):1045-1055. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2970.

26. Tarr I., Hesselton S., Iismaa S.E., Rath E., Monger S., Troup M., et al. Exploring the Genetic Architecture of Spontaneous Coronary Artery Dissection Using Whole-Genome Sequencing. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(4):e003527. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003527.

27. Zekavat S.M., Chou E.L., Zekavat M., Pampana A., Paruchuri K., Lino Cardenas C.L., Koyama S., Ghazzawi Y., Kii E., Uddin M.M., Pirruccello J., Zhao H., Wood M., Natarajan P., Lindsay M.E. Fibrillar Collagen Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol.* 2022;7(4):396-406. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0001.

28. Richer J., Hill H.L., Wang Y., Yang M.L., Hunker K.L., Lane J., et al. A Novel Recurrent COL5A1 Genetic Variant Is Associated With a Dysplasia-Associated Arterial Disease Exhibiting Dissections and Fibromuscular Dysplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2686-2699. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313885.

29. Turley T.N., Theis J.L., Sundsbak R.S., Evans J.M., O'Byrne M.M., Gulati R., Tweet M.S., Hayes S.N., Olson T.M. Rare Missense Variants in TLN1 Are Associated With Familial and Sporadic Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(4):e002437. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002437.

30. Pulous F.E., Carnevale J.C., Al-Yafeai Z., Pearson B.H., Hamilton J.A.G., Henry C.J., Orr A.W., Petrich B.G. Talin-dependent integrin activation is required for endothelial proliferation and postnatal angiogenesis. *Angiogenesis*. 2021;24(1):177-190. doi: 10.1007/s10456-020-09756-4.
31. Sun Y., Chen Y., Li Y., Li Z., Li C., Yu T., Xiao L., Yu B., Zhao H., Tao M., Jiang J., Yan J., Wang Y., Zeng H., Shen X., Zhou Y., Jin L., Song W., Dou K., Wang D.W. Association of TSR1 Variants and Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(2):167-176. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.062.
32. Georges A., Albuissou J., Berrandou T., Dupré D., Lorthioir A., D'Escamard V., et al. Rare loss-of-function mutations of PTGIR are enriched in fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):1154-1165. doi: 10.1093/cvr/cvaa161.
33. Adlam D., Olson T.M., Combaret N., Kovacic J.C., Iismaa S.E., Al-Hussaini A., et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(1):58-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.085
34. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., Park J., Qiu C., Warren H.R., et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nat Genet*. 2019;51(1):51-62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9
35. Kichaev G., Bhatia G., Loh P.R., Gazal S., Burch K., Freund M.K., Schoech A., Pasaniuc B., Price A.L. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet*. 2019 Jan 3;104(1):65-75. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
36. Aherrahrou R., Aherrahrou Z., Schunkert H., Erdmann J. Coronary artery disease associated gene Phactr1 modulates severity of vascular calcification in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;491(2):396-402. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.07.090.
37. Codina-Fauteux V.A., Beaudoin M., Lalonde S., Lo K.S., Lettre G. PHACTR1 splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-relevant human cells. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):97. doi:10.1186/s12881-018-0616-7.
38. Wang X., Musunuru K. Confirmation of Causal rs9349379- PHACTR1 Expression Quantitative Trait Locus in Human-Induced Pluripotent Stem Cell Endothelial Cells. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(10):e002327. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002327.
39. Turley T.N., O'Byrne M.M., Kosel M.L., de Andrade M., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):929-938. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0872.
40. Hubmacher D., Apte S.S. ADAMTS proteins as modulators of microfibril formation and function. *Matrix Biol*. 2015;47:34-43. doi: 10.1016/j.matbio.2015.05.004
41. Wei H., Meng X., Qin H., Li X. A novel ADAMTSL4 compound heterozygous mutation in isolated ectopia lentis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2023;17(1):532. doi: 10.1186/s13256-023-04272-7.
42. Steffen B.T., Pankow J.S., Norby F.L., Lutsey P.L., Demmer R.T., Guan W., Pankratz N., Li A., Liu G., Matsushita K., Tin A., Tang W. Proteomics Analysis of Genetic Liability of Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Plasma Neogenin and Kit Ligand: The ARIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(2):367-378. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317984.
43. Katz A.E., Yang M.L., Levin M.G., Tcheandjieu C., Mathis M., Hunker K., et al. Fibromuscular Dysplasia and Abdominal Aortic Aneurysms Are Dimorphic Sex-Specific Diseases With Shared Complex Genetic Architecture. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(6):e003496. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003496.
44. Tarr I., Hesselson S., Troup M., Young P., Thompson J.L., McGrath-Cadell L., Fatkin D., Dunwoodie S.L., Muller D.W.M., Iismaa S.E., Kovacic J.C., Graham R.M., Giannoulatos E. Polygenic Risk in Families With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JAMA Cardiol*. 2024;9(3):254-261. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5194.
45. Adlam D., Berrandou T.E., Georges A., Nelson C.P., Giannoulatos E., Henry J., et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation. *Nat Genet*. 2023;55(6):964-972. doi: 10.1038/s41588-023-01410-1.
46. Turley T.N., Kosel M.L., Bamlet W.R., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Susceptibility Locus for Pregnancy-Associated Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(4):e003398. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003398.
47. Adlam D., Tweet M.S., Gulati R., Kotecha D., Rao P., Moss A.J., Hayes S.N. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Pitfalls of Angiographic Diagnosis and an Approach to Ambiguous Cases. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(16):1743-1756. doi:10.1016/j.jcin.2021.06.027
48. Shalhoub S., Byers P.H., Hicks K.L., Coleman D.M., Davis F.M., De Caridi G. et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):149-157. doi:10.1016/j.jvs.2019.04.487.
49. O'Sullivan J.W., Raghavan S., Marquez-Luna C., Luzum J.A., Damrauer S.M., Ashley E.A., O'Donnell C.J., Willer C.J., Natarajan P.; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(8):e93-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000001077.
50. Lewis A.C.F., Green R.C., Vassy J.L. Polygenic risk scores in the clinic: Translating risk into action. *HGG Adv*. 2021;2(4):100047. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100047.
51. Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med*. 2021;27(11):1876-1884. doi: 10.1038/s41591-021-01549-6.
52. Frank S.A. Robustness increases heritability: implications for familial disease. *Evolution*. 2023;77(3):655-659. doi: 10.1093/evolut/qpac026

Для цитирования: Цыбин И.А., Хомутков А.Г., Насырова К.Р., Игбаева К.Н., Муллахметов А.Г., Пашиева С.А., Тагиева С.Р., Дзюбан А.А., Шайхутдинова И.И., Костоева Х.И., Мусаева А.Р., Гайнетдинова А.Ф., Ахметшин И.А. Генетические особенности спонтанной диссекции коронарных артерий: потенциальные диагностические и терапевтические возможности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 136-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-136-150

To cite: Tsybin I.A., Khomutkov A.G., Nasyrova K.R., Igbaeva K.N., Mullakhmetov A.G., Pashaeva S.A., Tagieva S.R., Dzyuban A.A., Shaikhutdinova I.I., Kostoeva Kh.I., Musaeva A.R., Gainetdinova A.F., Akhmetshin I.A. Genetic features of spontaneous coronary artery dissection: potential diagnostic and therapeutic possibilities. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S): 136-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-136-150