

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Ложкина Н.Г.¹, Козик В.А.¹, Толмачева А.А.¹, Хасанова М.Х.¹, Найдена Е.А.¹, Стафеева Е.А.¹, Барбарич В.Б.^{1,3}, Куимов А.Д.¹, Максимов В.Н.², Воевода М.И.²

Цель. Выявить молекулярно-генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнСТ).

Материал и методы. В исследование были включены 210 пациентов (мужчин — 119, женщин — 91) с ОИМнСТ, госпитализированные в региональный сосудистый центр № 1 города Новосибирска в период с 21 декабря 2016 по 16 июня 2017 г. Средний возраст мужчин составил 55,5±9,5 лет, женщин 57,5±9,1 лет. Верификация диагноза ОИМнСТ проводилась согласно критериям Европейского кардиологического общества (2015, 2017). Во время госпитализации пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, предусмотренное стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые показали свою ассоциацию с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) по результатам GWAS: rs2820315 гена *LMOD1* (Leiomodin 1, картирован на хромосоме 1), rs9349379 гена *PHACTR1* (регулятор 1 актина и фосфотазы, локализован на хромосоме 6p24.1), rs867186 гена *PROCR* (Protein C receptor, расположен на хромосоме 20q11.22), rs1799883 гена *FABP2* (Fatty acid-binding protein 2, локализован на хромосоме 4q26). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5 и авторского калькулятора отношения шансов (ОШ).

Результаты. Носительство генотипа CC rs2820315 гена *LMOD* ассоциировано с повышенным риском развития ОИМнСТ в 1,87 раз (95% ДИ 1,286–2,722, $p=0,016$). Носители генотипа СТ полиморфизма rs2820315 имеют сниженный риск развития ОИМнСТ (ОШ 0,633; 95% ДИ 0,436–0,918, $p=0,016$).

Заключение. С целью выявления групп риска развития ОИМнСТ рекомендовано исследование полиморфизма rs2820315 гена *LMOD*. Это позволит выделить группу повышенного риска развития ОИМнСТ с целью разработки персонализированных программ первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в практическом здравоохранении, что внесет вклад в снижение смертности от ОИМнСТ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, однонуклеотидные полиморфизмы, генетические маркеры.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России по теме: «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома» (Пер. № АААА-А18-118030790009-4).

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ³ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н.Г. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Козик В.А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Толмачева А.А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Хасанова М.Х. — соискатель, ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1610-4069, Найдена Е.А. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0927-5962, Стафеева Е.А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-00033684-5526, Барбарич В.Б. — соискатель кафедры факультетской терапии; руководитель регионального сосудистого центра, зав. отделением неотложной кардиологии в составе регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-9987-8574, Куимов А.Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2998-2322, Максимов В.Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, ResearcherID H-7676-2012, Воевода М.И. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tolmacheva_nastena@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 29.07.2019
Рецензия получена 24.08.2019
Принята к публикации 02.09.2019



Для цитирования: Ложкина Н.Г., Козик В.А., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Найдена Е.А., Стафеева Е.А., Барбарич В.Б., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):53–57
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57

Genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction

Lozhkina N.G.¹, Kozik V.A.¹, Tolmacheva A.A.¹, Khasanova M.Kh.¹, Naydena E.A.¹, Stafeyeva E.A.¹, Barbarich V.B.^{1,3}, Kuimov A.D.¹, Maksimov V.N.², Voevoda M.I.²

Aim. To identify genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 210 patients (119 men, 91 women) with STEMI, hospitalized from December 21, 2016 to June 16, 2017. The average age of men was 55,5±9,5 years, women — 57,5±9,1 years. The diagnosis of STEMI was verified according to the criteria of the European Society of Cardiology (2015, 2017). During hospitalization, patients underwent clinical and instrumental

examination, stipulated by medical care standards and clinical guidelines. We also conducted a genetic study of single nucleotide polymorphisms (SNPs), which showed their association with the risk of coronary artery disease (CAD) and acute myocardial infarction (AMI) according to the GWAS: rs2820315 of the *LMOD1* gene (Leiomodin 1, mapped on chromosome 1), rs9349379 of the *PHACTR1* gene (regulator 1 of actin and phosphatase, localized on chromosome 6p24.1), rs867186 of the *PROCR* gene (Protein C receptor, located on chromosome 20q11.22),

rs1799883 of the *FABP2* gene (Fatty acid-binding protein 2, located on chromosome 4q26). Statistical data analysis was performed using the SPSS 17.0.5 software package and authorial odds ratio (OR) calculator.

Results. Carriage of the CC genotype of rs2820315 polymorphism of the *LMOD* gene is associated with an increased risk of STEMI by 1.87 times (95% CI 1.286-2.722, $p=0.016$). Carriers of the CT genotype of rs2820315 polymorphism have a reduced risk of STEMI (OR 0.633; 95% CI 0.436-0.918, $p=0.016$).

Conclusion. In order to identify risk groups for STEMI development, the study of the rs2820315 polymorphism of the *LMOD* gene is recommended. This will define the high-risk group for STEMI for developing of personalized programs for primary and secondary prevention of cardiovascular events in practical health care, which will contribute to reducing of STEMI mortality.

Key words: ST-elevated myocardial infarction, myocardial infarction, coronary artery disease, single nucleotide polymorphisms, genetic markers.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of Russia on the topic: "The effect of various treatment strategies using genetic markers on the long-term outcomes of acute coronary syndrome" (Reg. № AAAA-A18-118030790009-4).

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ³City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Kozik V.A. ORCID: 0000-0001-7128-7887, Tolmacheva A.A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Khasanova M.Kh. ORCID: 0000-0003-1610-4069, Naydena E.A. ORCID: 0000-0002-0927-5962, Stafeeva E.A. ORCID: 0000-00033684-5526, Barbarich V.B. ORCID: 0000-0001-9987-8574, Kuimov A.D. ORCID: 0000-0002-2998-2322, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, ResearcherID H-7676-2012, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

Received: 29.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 02.09.2019

For citation: Lozhkina N.G., Kozik V.A., Tolmacheva A.A., Khasanova M.Kh., Naydena E.A., Stafeeva E.A., Barbarich V.B., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):53–57
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57

Последнее время активно развиваются различные методы рентген-эндоваскулярной хирургии, разные схемы медикаментозного лечения, но несмотря на это смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой [1, 2]. Учитывая последнее, все больше места в современной кардиологии отводится профилактике ССЗ [3, 4]. Острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST) как и другие ССЗ относится к многофакторным заболеваниям. В развитии данного состояния играет роль множество причин, одной из которых является генетическая предрасположенность. Особое значение это имеет в группе молодых пациентов, где на первый план в риске развития ОИМпST, выходят генетические маркеры, в то время как для лиц старшей возрастной категории на первом месте находятся средовые факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как низкая физическая активность, гипергликемия, гиперхолестеринемия и другие, не исключая вклад генетических маркеров. К тому же, последние годы отмечается тенденция роста числа больных трудоспособного возраста, в первую очередь мужчин, которые еще недавно относились к группе низкого ССР [5, 6]. Несмотря на важность генетического риска, на данный момент не сформировалось единого мнения о том, какие именно гены и их однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) целесообразно использовать в оценке риска развития ССЗ, ОИМпST в частности. Связано это с тем, что проведенные исследования получили достаточно разрозненные результаты. К тому же значительная доля исследований проводится в ограниченном количестве зарубежных стран. Экстраполяция полученных данных на другие популяции, отличающиеся по этническому составу, характеру питания, частоте полиморфизмов

генов и ряду других факторов, не совсем правомочна. Последнее обстоятельство подчеркивает важность проведения исследований на разных популяциях людей с целью оценки взаимосвязи генетических маркеров с риском развития ОИМпST [7-9]. Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в определении молекулярно-генетических маркеров риска развития ОИМпST в Новосибирской популяции.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 210 пациентов, последовательно поступивших в Региональный сосудистый центр № 1 (РСЦ № 1) города Новосибирска в период 21 декабря 2016г по 16 июня 2017г с диагнозом ОИМпST. Диагноз ОИМпST устанавливался по совокупности критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов (ESC) (2017г) [10]. Пациенты с ОИМпST составили основную группу, а именно 210 пациентов, среди которых 91 женщина и 119 мужчин, средний возраст женщин составил $57,5 \pm 9,1$ лет, мужчин — $55,5 \pm 9,5$ лет. При оценке локализации ОИМпST отмечались следующие данные: ИМ по нижней стенке у мужчин встречались в 63,8% случаях (76 человек), а у женщин — 73,6% (67 человек), ИМ передней локализации у мужчин отмечался в 36,1% (43 человека) случаях, у женщин — 26,3% (23 человека). В группу сравнения были включены 246 пациентов (105 женщин, 141 мужчина) без ОИМпST в анамнезе на момент исследования, сопоставимые по возрасту с основной группой. Всем пациентам помимо стандартного для пациентов с ОИМпST, обследования, проводилось исследование молекулярно-генетических маркеров. Генотипирование включало в себя сбор венозной

крови, выделение ДНК из образца венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции, определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) методом ПЦР в реальном времени на приборе ABI 7900HT (Applied Biosystems 7900HT) с использованием зондов TaqMan, Applied Biosystems, USA. Проведено генетическое исследование четырех ОНП, которые подтвердили свою ассоциацию с риском развития ИМ, по результатам GWAS: rs2820315, rs9349379, rs867186, rs1799883. Выбранные полиморфизмы определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS 17.0.5. Для оценки вероятности развития ОИМпСТ у пациентов использовали авторский калькулятор отношения шансов (ОШ), разработанный в табличном процессоре Excel, с расчетом р-значений (статистически достоверными считались $p < 0,05$) и доверительных интервалов (ДИ) по каждому генотипу изучаемых ОНП. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 91 от 18.11.2016). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали официальное информированное согласие после получения информации о предстоящем проекте. Настоящий проект был выполнен в рамках госзадания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании были проанализированы 4 ОНП в отношении ассоциации данных маркеров с риском развития ОИМпСТ в Новосибирской популяции, а именно rs9349379 гена *PHACTR1*, rs2820315 гена *LMOD1*, rs1799883 гена *FABP2*, rs867186

гена *PROCR*, взаимосвязь которых с ИБС была показана в исследованиях GWAS. В таблице 1 представлен перечень 12 генотипов исследованных ОНП. Ген *PHACTR1* — регулятор 1 актина и фосфатазы, которые выполняют определенные функции в развитии сосудистой стенки и гемостазе, локализован на хромосоме 6p24.1 [11]. Ген *FABP2* — картирован на хромосоме 4q26, кодирует белок, связывающий жирные кислоты, а именно, принимает участие в метаболизме и внутриклеточном транспорте жирных кислот [12]. Ген *PROCR* — локализован на хромосоме 20q11.22, кодирует рецептор белка C, связываясь с которым протеин C инактивирует V и VIII факторы гемостаза, также стимулирует фибринолиз. Ген *LMOD1* — картирован на хромосоме 1, кодирует образование актин-связывающего белка лейомодина 1, который выполняет важную функцию в проведении импульса по проводящей системе сердца и гладкомышечном сокращении [8]. В настоящем исследовании для определения генетических маркеров риска развития ОИМпСТ использовался авторский калькулятор теории ОШ. Принцип его работы представлен ниже.

Всего 2 группы пациентов: группа А и В. Группа А — пациенты, перенесшие ОИМпСТ. Группа В — здоровые пациенты, без ОИМпСТ в анамнезе.

Вероятность наличия генотипа в группе А обозначалась — p_A , в группе В — p_B .

Вероятность наличия определяемого генотипа в группе А равен $\Pi_A = \frac{p_A}{1-p_A}$, в группе В — $\Pi_B = \frac{p_B}{1-p_B}$, а отношение шансов: $OШ = \frac{\Pi_A}{\Pi_B} = \frac{p_A}{1-p_A} \cdot \frac{1-p_B}{p_B}$.

Сформулируем две статистические гипотезы: Нулевая гипотеза $H_0 = \{OШ=1\}$. Альтернативная гипотеза $H_1 = \{OШ \neq 1\}$. Принятие нулевой гипотезы свидетельствует о том, что отсутствует значимое различие между вероятностями p_A и p_B , и исследуемый генотип не информативен в отношении прогнозирования риска развития ОИМпСТ. Принятие альтернативной гипотезы говорит о том, что данный генотип можно использовать в оценке риска развития ОИМпСТ, поскольку отличия p_A и p_B значимы. При этом $OШ > 1$ свидетельствует о том, что частота встречаемости генотипа исследуемого ОНП больше в группе А, то есть данный генотип ассоциирован с риском развития ОИМпСТ. Если $OШ < 1$, то вероятность обнаружить данный генотип больше во группе В, это

Таблица 1

Генетические маркеры

Ген	Номер в международной классификации	Генотип
<i>PHACTR1</i>	rs9349379	A/A
		A/G
		G/G
<i>LMOD1</i>	rs2820315	C/C
		C/T
		T/T
<i>FABP2</i>	rs1799883	A/A
		A/G
		G/G
<i>PROCR</i>	rs867186	A/A
		A/G
		G/G

Таблица 2

Показатели авторского калькулятора ОШ

Группы	Наличие генотипа		Размер группы
	Есть	Нет	
Группа А	n_{11}	n_{12}	$n_{11} + n_{12}$
Группа В	n_{21}	n_{22}	$n_{21} + n_{22}$
Всего	$n_{11} + n_{21}$	$n_{12} + n_{22}$	

Таблица 3

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ОИМпСТ

Ген	Номер ОНП	Генотип	ОШ	Нижняя и верхняя границы ДИ	р-значения
RHACTR1	rs9349379	AA	0,912	0,609-1,366	0,655
		AG	1,037	0,717-1,499	0,849
		GG	1,073	0,662-1,740	0,775
LMOD1	rs2820315	CT	0,633	0,436-0,918	0,016
		TT	0,65	0,352-1,2	0,166
		CC	1,87	1,286-2,722	0,016
FABP2	rs1799883	AA	0,788	0,38-1,637	0,523
		AG	1,095	0,754-1,591	0,634
		GG	0,973	0,673-1,407	0,886
PROCR	rs867186	AA	1,365	0,880-2,120	0,164
		AG	0,775	0,496-1,211	0,262
		GG	0,289	0,032-2,610	0,24

Примечание: номер ОНП — номер ОНП в международной классификации.

Таблица 4

Частоты генотипов полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 с и без разделения пациентов по полу

Генотипы	Группы без разделения по полу, н/%		р	Женщины, н/%		Р	Мужчины, н/%		р
	Контрольная группа	Группа ОИМпСТ		Контрольная группа	Группа ОИМпСТ		Контрольная группа	Группа ОИМпСТ	
TT	31/12,6	18/8,6	<0,004	13/12,4	8/8,8	0,031	18/12,8	10/8,4	<0,103
CT	125/50,8	83/39,5		54/51,4	33/36,3		71/50,4	50/42,0	
CC	90/36,6	109/51,9		38/36,2	50/54,9		52/36,9	59/49,6	

Примечание: р — уровень значимости.

означает, что генетический маркер играет протективную роль в отношении развития ОИМпСТ. Чтобы проверить гипотезу применяется критерий χ^2 . Если вычисленное значение критерия $\chi^2(\chi^2_{\text{выч}})$ больше чем критическое значение $\chi^2(\chi^2_{\text{крит}})$, то нулевая гипотеза H_0 отвергается в пользу альтернативной H_1 с вероятностью ошибки первого рода $\alpha=0,05$.

Выборочное значение ОШ рассчитывается по следующей формуле:

$$ОШ = \frac{n_{11} \cdot n_{22}}{n_{12} \cdot n_{21}},$$

где количества наблюдений $n_{11}, n_{22}, n_{12}, n_{21}$ берутся из таблицы 2.

Доверительный интервал для неизвестного теоретического значения ОШ имеет вид $[ОШ_1, ОШ_2]$, и границы этого интервала определяются следующим: $P(ОШ_1 \leq ОШ \leq ОШ_2) = \gamma$, где $P(\cdot)$ — вероятность события, указанного в круглых скобках, то есть неизвестная величина $ОШ$ попадает в интервал с вероятностью $\gamma=0,95$. Если принимается гипотеза H_0 , то значение 1 с вероятностью γ попадает в доверительный интервал $[ОШ_1, ОШ_2]$. Если доверительный интервал не включает 1 (оба значения границ выше или ниже 1), формулируется вывод о статистической значимости выявленной связи между генотипом и развитием ОИМпСТ при значимости $p < 0,05$. Если доверительный интервал включает 1 (верхняя граница > 1 ,

нижняя — < 1), формулируется вывод об отсутствии статистической значимости связи между генотипом и развитием ОИМпСТ при уровне значимости $p > 0,05$. Р-значение — вероятность ошибки первого рода при отклонении нулевой гипотезы. Если р-значение меньше 0,05 можно говорить о необходимости принятия альтернативной гипотезы. В таблице 3 приведены результаты исследуемых генотипов по полиморфным вариантам в отношении расчета риска развития ОИМпСТ. Как видно из таблицы 3, статистически значимой является взаимосвязь генотипа СС полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 с риском развитием ОИМпСТ (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,286–2,722, $p=0,016$). Генотип СТ полиморфизма rs2820315, наоборот, играет протективную роль в отношении риска развития ОИМпСТ (ОШ 0,633; 95% ДИ 0,436–0,918, $p=0,016$). При анализе генотипов полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 при разделении по полу в основной и контрольной группах были выявлены следующие статистические значимые различия (табл. 4). Как в группе без деления, так и при гендерном делении контрольной и основной групп, частота генотипа СС в группе пациентов с ОИМпСТ достоверно выше по сравнению с контрольной группой пациентов (54,9% vs 36,2%, 49,6% vs 36,9%). Это означает, что данный генотип ассоциирован с повышенным риском развития ОИМпСТ. При анализе частот

генотипов rs9349379 гена *PHACTR1*, rs867186 гена *PROCR* и rs1799883 гена *FABP2* между основной и контрольной группами с разделением и без разделения по полу и возрасту достоверных различий не было выявлено.

Заключение

В настоящем исследовании были воспроизведены данные GWAS в отношении четырех ОНП, подтвердивших свою ассоциацию с ИБС, на Новосибирской популяции пациентов. Достоверные различия по частоте встречаемости генотипов ОНП получены для гена *LMOD1*. Генотип СС полиморфизма rs2820315 гена *LMOD1* в 1,87 раз (95% ДИ 1,286-2,722, $p=0,016$) увеличивает риск развития ОИМпСТ, генотип СТ полиморфизма rs2820315, наоборот, уменьшает риск развития ОИМпСТ в 0,63 раза (95% ДИ 0,436-0,918, $p=0,016$). Таким образом, определение rs2820315 гена *LMOD1* у пациентов

позволит определить предрасположенность к риску развития ОИМпСТ, соответственно, выделить приоритетную группу пациентов для проведения персонализированной первичной, при необходимости вторичной, профилактики развития ОИМпСТ. Уникальность данного исследования заключается в том, что впервые была проведена оценка ОНП, представленных выше, на Новосибирской популяции, и выявлен полиморфизм, ответственный одновременно как за повышенный, так и за пониженный риск развития ОИМпСТ, в зависимости от генотипа, определяемого у пациента.

Финансирование. Настоящий проект был выполнен в рамках госзадания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Samorodskaja IV, Nikulina NN, et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of coronary heart disease for the fifteen-year period in the Russian Federation and the USA and the factors affecting its formation. *Terapevicheskij arhiv*. 2017;89(9):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53-9. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
- Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention. *Vestnik Roszdraznadvzora*. 2018;5:12-8. (In Russ.) Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в российской федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12-8.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2017;22(6):7-85. (In Russ.) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):7-85.
- Roffi M, Patrono C., Collet JP. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136:1908-19. doi:10.1161/circulationaha.117.030798.
- Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated With myocardial infarction and risk factors. *Russ J Cardiol*. 2017;22(10):33-41. (In Russ.) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А. и др. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(10):33-41. doi:10.15829/15604071-2017-10-33-41.
- Howson JM, Zhao W, Barnes DR, et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*. 2017;49:1113-9. doi:10.1038/ng.3874.
- Lozhkina NG, Khasanova MH, Kuimov AD, et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija*. 2017;57(8):28-33. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д., и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2017;57(8):28-33. doi:10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(38):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Chen L, Qian H, Luo Z. PHACTR1 gene polymorphism with the risk of coronary artery disease in Chinese Han population. *Postgrad Med J*. 2019;95:67-71. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136298.
- Gonzalez-Becerra K, Ramos-Lopez O, Garcia-Cazarin ML, et al. Associations of the lipid genetic variants Thr54 (FABP2) and -493T (MTTP) with total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican subjects. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1467-76. doi:10.1177/0300060517748518.