

Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдромаЛожкина Н. Г.¹, Толмачева А. А.¹, Хасанова М. Х.¹, Козик В. А.¹, Стафеева Е. А.¹, Найдена Е. А.¹, Мукарамов И.¹, Барбарич В. Б.^{1,2}, Пархоменко О. М.², Куимов А. Д.¹, Максимов В. Н.³, Воевода М. И.³**Цель.** Определить генетические предикторы пятилетних исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты, госпитализированные в Городскую клиническую больницу № 1 (ГКБ № 1) г. Новосибирска с диагнозом ОКС в период 2010-2011 гг. (n=280). Всем пациентам проводилось обследование в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, исследование генетических маркеров. Генотипирование включало определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), подтвердивших свою ассоциацию с развитием ОКС по результатам международных геном-ассоциированных исследований: rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278, rs2549513, rs499818, rs17465637. Со всеми пациентами поддерживается связь с момента первичного контакта и по настоящее время, с помощью доступных средств связи и ежегодных осмотров с целью оценки конечных точек. "Конечные точки" включали: повторный нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), госпитализацию по поводу ишемии миокарда, повторной реваскуляризации или хронической сердечной недостаточности (ХСН), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистую смерть.**Результаты.** Выявлены ОНП, которые играют роль в прогнозировании отдаленных исходов ОКС: rs10757278, rs 4804611, rs 1333049, rs 2549513. Генотип AC rs2549513 в 2,9 раз (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-8,03; p=0,041) увеличивает риск неблагоприятного отдаленного прогноза, в подгруппе мужчин старше 55 лет. Генотип AA rs10757278 и генотип GG rs1333049 ассоциированы с благоприятным отдаленным прогнозом 0,47 (95% ДИ 0,23-0,96; p=0,042) и (0,41 (95% ДИ 0,22-0,78; p=0,049) соответственно) в группе пациентов старше 55 лет, для генотипа GG rs1333049 ассоциация характерна только для женщин. Генотип AA rs4804611 ассоциирован с благоприятным исходом ОКС в возрасте до 55 лет 0,036 (95% ДИ 0,14-0,96; p=0,053), достоверные различия получены в группе мужчин (p=0,36).**Заключение.** Использование выявленных генетических предикторов с целью оценки риска пятилетних исходов, усилит персонализированный подход к пациентам и совместно с традиционными мерами профилактики приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности.**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, однонуклеотидные полиморфизмы, ишемическая болезнь сердца, генетические маркеры, пятилетнее наблюдение.**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; ²ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, Новосибирск; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, 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, Козик В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Стафеева Е. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3684-5526, Найдена Е. А. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0927-5962, Мукарамов И. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2172-6797, 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, Пархоменко О. М. — зав. терапевтической службой, ORCID: 0000-0003-4736-6491, 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: N-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, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 30.06.2019

Рецензия получена 01.08.2019

Принята к публикации 08.08.2019

**Для цитирования:** Ложкина Н. Г., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Козик В. А., Стафеева Е. А., Найдена Е. А., Мукарамов И., Барбарич В. Б., Пархоменко О. М., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):86-90
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90**Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome**Lozhkina N. G.¹, Tolmacheva A. A.¹, Khasanova M. X.¹, Kozik V. A.¹, Stafeeva E. A.¹, Naydena E. A.¹, Mukaramov I.¹, Barbarich V. B.^{1,2}, Parkhomenko O. M.², Kuimov A. D.¹, Maksimov V. N.³, Voevoda M. I.³**Aim.** To determine the genetic predictors of five-year outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS).**Material and methods.** The study included patients admitted to the City clinical hospital № 1 (CCH №1) in Novosibirsk with a diagnosis of ACS in the period 2010-

2011 (n=280). All patients were examined in accordance with clinical guidelines and standards of care, genetic markers were assessed. Genotyping included determination of single nucleotide polymorphisms (SNPs), confirming its association with the development of the ACS according to the results of an international genome-

associated studies: rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278, rs2549513, rs499818, rs17465637. All patients are kept in touch from the moment of initial contact to the present time, with the help of available means of communication and annual examinations in order to assess the end points. "End points" included: repeated nonfatal myocardial infarction (MI), hospitalization for myocardial ischemia, re-revascularization or chronic heart failure (CHF), nonfatal acute cerebrovascular accident (NACA), cardiovascular death.

Results. We revealed SNPs, which play a role in predicting long-term outcomes of ACS: rs10757278, rs 4804611, rs 1333049, rs 2549513. The genotype of rs2549513 as 2,9-fold (95% CI 1,06-8,03; $p=0,041$) increases the risk of unfavorable long-term prognosis in the subgroup of men older than 55 years. The AA genotype rs10757278 and GG genotype rs1333049 are associated with a favorable long-term prognosis (OR=0,47, 95% CI 0,23-0,96; $p=0,042$ and OR=0,41, 95% CI 0,22-0,78; $p=0,049$, respectively) in the group of patients older than 55 years. For the GG genotype rs1333049 association was characteristic only for women. The AA genotype rs4804611 is associated with a favorable outcome of ACS at the age of 55 years (OR=0,036, 95% CI 0,14-0,96; $p=0,053$), significant differences were obtained in the group of men ($p=0,36$).

Conclusion. The use of identified genetic predictors to assess the risk of five-year outcomes will strengthen a personalized approach to patients and, together with conventional prevention measures, will reduce cardiovascular mortality.

Key words: acute coronary syndrome, single nucleotide polymorphisms, coronary heart disease, genetic markers, five-year follow-up.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Острый коронарный синдром (ОКС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре причин сердечно-сосудистой смертности населения всего мира [1, 2]. В Российской Федерации (РФ) смертность от ОКС и ишемической болезни сердца (ИБС) в целом, несмотря на развитие рентгенэндоваскулярных методов лечения, находится на высоком уровне. По сравнению, например, с Соединенными Штатами Америки (США), в РФ смертность от ИБС в 2,2-2,6 раза (в зависимости от пола и возраста больных) выше, что было наглядно показано в российском исследовании [3, 4]. В Новосибирской области, по сравнению с РФ, смертность от ИБС выше и на 2017г составляет 52% в структуре смертности населения данной области [5]. При выборе тактики лечения и реабилитации пациентов с ОКС на госпитальном и постгоспитальном этапах руководствуются оценкой риска неблагоприятного исхода. Шкалы GRACE и TIMI активно используются в прогнозировании ближайшего неблагоприятного исхода [6]. При расчете риска отдаленного неблагоприятного прогноза имеются сложности, поскольку с течением времени добавляются факторы, влияющие на исход заболевания. Единственным показателем, который остается неизменным в течение жизни человека — это генетический набор. Известно, ОКС, как и ИБС, является мультифакториальным заболеванием, в риске развития, соответственно, в прогнозе которого, играет важную роль наследственность. Основными исследованиями о роли генома человека в патогенезе социально значимых заболеваний, в том числе ОКС, стали исследования общегеномных ассоциаций (GWAS). На основе которых в настоящее

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 molecular genetic markers on the long-term outcomes of acute coronary syndrome" (Reg. №. AAAA-A18-118030790009-4).

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk; ³Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of Federal Research Center of ICG, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Tolmacheva A.A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Khasanova M.X. ORCID: 0000-0003-1610-4069, Kozik V.A. ORCID: 0000-0001-7128-7887, Stafeeva E.A. ORCID: 0000-0003-3684-5526, Naydena E.A. ORCID: 0000-0002-0927-5962, Mukaramov I. ORCID: 0000-0002-2172-6797, Barbarich V.B. ORCID: 0000-0001-9987-8574, Parkhomenko O.M. ORCID: 0000-0003-4736-6491, 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: 30.06.2019 **Revision Received:** 01.08.2019 **Accepted:** 08.08.2019

For citation: Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.X., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Naydena E.A., Mukaramov I., Barbarich V.B., Parkhomenko O.M., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):86-90

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90

время проводится большой объем исследований, направленный на определение роли выявленных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP) в развитии и прогнозировании исходов тех или иных заболеваний [7]. Таким образом, целью работы послужило выявление роли генетических маркеров в отдаленном исходе ОКС на основании пятилетнего исследования.

Материал и методы

В открытое проспективное нерандомизированное исследование были включены 280 пациентов, госпитализированных в 1 кардиологическое отделение ГКБ № 1 с диагнозом ОКС в период 2010-2011гг. Среди них 135 больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (93 мужчины, 42 женщины) и 145 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС-пST) (107 мужчин, 38 женщин). Средний возраст анализируемых пациентов составил 57,5±9,3 лет, средний возраст женщин 52,1±5,3 лет, мужчин — 56,3±5,2 лет. Верификация диагноза ОКС, дифференциальная диагностика между острым ИМ и нестабильной стенокардией (НС) проводилась на основании клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества, Американской коллегии кардиологов и Российского кардиологического общества и включала в себя следующие критерии: а) типичная ангинозная боль; б) доказанное острое повреждение миокарда по уровню кардиоспецифических ферментов крови (Тропонин I, Тропонин T, КФК, КФК-МВ), в) типичные изменения электрокардиографии (ЭКГ), как минимум, в двух последовательных отведениях (элевация или депрессия сег-

мента ST, патологический зубец Q, комплекс QR, высокоамплитудный или отрицательный зубец T) [8]. Всем больным проводилось обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, дополнительное обследование в соответствии с дизайном исследования. Общий план диагностических мероприятий включал: клинический осмотр; общий анализ крови (ОАК); общий анализ мочи (ОАМ); биохимический анализ крови с обязательным определением липидного профиля (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) триглицериды (ТР)), концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли- α (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8); ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки. Исследование молекулярно-генетических показателей включало в себя: выделение ДНК из венозной крови обследуемого пациента методом фенол-хлороформной экстракции, определение SNP методом ПЦР в реальном времени (Real time PCR) (использовали зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе Applied Biosystems 7900HT (ABI 7900HT), проведение процедуры строго соответствовало протоколу фирмы-производителя. Генотипирование включало определение ОНП, подтвердивших свою ассоциацию с развитием ОКС и острым ИМ по данным международных геном-ассоциированных исследований: rs2549513, rs499818, rs17465637, rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278 [9]. В ранее опубликованных работах по оценке отдаленного прогноза у пациентов после перенесенного ОКСпST и ОКСбпST в рамках годичного наблюдения нами также была подтверждена взаимосвязь выбранных ОНП с развитием и неблагоприятным прогнозом ОКС [10, 11]. В госпитальный и постгоспитальный периоды схема лечения пациентов соответствовала стандартам оказания медицинской помощи и международным рекомендациям [12]. С момента первичного контакта с пациентами, включенными в исследование, и по настоящее время поддерживается контакт с помощью доступных средств связи и ежегодных встреч с целью оценки состояния больных и фиксации данных о “конечных точках”. “Конечные точки” включали сердечно-сосудистую смерть; нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); повторный нефатальный ИМ; госпитализация по поводу ишемии миокарда, повторной реваскуляризации или ХСН. Проведение данного исследования было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО “Новосибирский Государственный Медицинский Университет” Минздрава России (протокол № 89 от 27.10.2016). В исследование включались боль-

ные, подписавшие официальное информированное согласие пациента после получения подробной информации о предстоящем исследовании. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. Описательная статистика для количественных данных представлена средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (σ). Все относительные величины указаны в процентах. Ассоциация выбранных ОНП с факторами риска проверялась с помощью произвольных таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат по Пирсону. Точный двусторонний критерий Фишера применяли в случае четырехпольных таблиц сравнения выборок по частотам аллелей и генотипов. Вероятность развития неблагоприятного отдаленного исхода заболевания по каждому генотипу и аллелю вычисляли как отношение шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов (ДИ). Статистически достоверными считались значения при $p < 0,05$. Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России по теме: “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома”.

Результаты и обсуждение

Полногеномные ассоциативные исследования, направленные на изучение ассоциаций генетических маркеров с ОКС на когорте пациентов размером в несколько тысяч пациентов, с обязательным реплицированием выявленных ассоциаций на независимых выборках пациентов, имеют принципиально важное значение в медицине. В нашем исследовании были проанализированы восемь ОНП, ассоциация которых с ОКС была выявлена в GWAS: rs2549513 (локализован в хромосоме 16, Intergenic SNP); rs499818 (локализуется на коротком плече 6-й хромосомы 6p24.1, Intergenic SNP); rs17465637 гена *MIAF3* (Melanoma inhibitory activity family 3) расположен на длинном плечехромосомы 1 (1q41); rs1376251 гена *TAS2R50* (картирован коротком плече хромосомы 12 (12p13.2), кодирует белок вкусового рецептора 2 типа, согласно базе данных NCBI Reference Assembly этот ОНП входит в последовательности генов *PRR4* и *PRH1* (белки, богатые пролином — одни из белков околоушных слюнных желез)); rs4804611 гена *ZNF627* (Zinc finger protein 627) расположен на хромосоме 19p13.2; rs1333049 и rs10757278 (расположены на 9p21, Intergenic SNP); rs619203 гена *ROSI*, картирован на хромосоме 6q22.1, кодирует один из пятидесяти восьми рецепторов тирозинкиназы. Оценку роли ОНП в отдаленном прогнозе ОКС проводили на основании статистического анализа генетических маркеров в комплексе с клинико-диагностическими параметрами, полученными в ходе исследования, в котором одним из основных условий было проведе-

ние ежегодных встреч с пациентами с целью фиксации данных о “конечных точках”, состоянии больных, при необходимости коррекции плана лечения и реабилитации пациентов.

При анализе частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs10757278 как в общей группе, так и при разделении по полу, в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет наблюдения, значимых различий не обнаружено. При разделении пациентов на возрастные подгруппы (группа пациентов старше 55 лет, группа пациентов до 55 лет) оказалось, что в возрастной подгруппе старше 55 лет носители генотипа AA имеют меньший риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода 0,47 (95% ДИ 0,23-0,96; $p=0,042$), в сравнении с носителями двух других генотипов (GG и AG). При попытке разделения пациентов внутри возрастных подгрупп по полу достоверных различий не обнаружено, вероятно, из-за относительно небольшого размера исследуемых подгрупп больных. Однако тенденция в виде меньшей доли носителей генотипа AA в подгруппах с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами — сохраняются. Полученные данные о протективном эффекте rs10757278 в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений ОКС в течение пятилетнего наблюдения соотносятся с результатами зарубежных исследований [13].

Оценка полиморфизма rs 4804611 гена *ZNF627* показала, что носительство генотипа AA в сравнении с носителями двух других генотипов (AG и GG) снижает риск развития неблагоприятных исходов (0,36; 95% ДИ 0,14-0,96; $p=0,053$) в возрастной группе до 55 лет. При разделении по полу достоверные различия сохранились у мужчин ($p=0,036$). В группе женщин подобная тенденция отсутствует, ввиду небольшого размера групп. В группе мужчин старше 55 лет достоверных различий по частоте генотипа AA полиморфизма не отмечалось ($p=0,629$), это означает, что с возрастом уменьшается вклад данного полиморфизма в развитие неблагоприятных исходов.

При анализе частоты генотипов полиморфизма rs 1333049 по результатам пятилетнего наблюдения показана ассоциация с прогнозом ОКС у женщин в возрастной подгруппе 55 лет и старше. Носительницы генотипа GG полиморфизма rs 1333049 имеют пониженный риск неблагоприятных исходов в данной возрастной подгруппе в течение пяти лет наблюдения 0,41 (95% ДИ 0,22-0,78; $p=0,049$), по сравнению с носительницами генотипов CG и CC. У мужчин в подгруппе старше 55 лет обладателей генотипа GG, наоборот, больше в группе с неблагоприятным прогнозом. В то время как в группе мужчин до 55 лет доля носителей генотипа GG при отсутствии неблагоприятных исходов была выше.

Оценка частот генотипов полиморфизма rs 2549513 показала, что носительство генотипа AC у мужчин

в возрастной группе старше 55 лет повышает риск развития неблагоприятных отдаленных исходов в 2,9 раза (95% ДИ 1,06-8,03; $p=0,041$), в сравнении с носителями двух других генотипов (CC и AA). У женщин достоверных различий в частоте генотипов полиморфизма rs 2549513 не обнаружено.

При анализе частот генотипов остальных ОНП (rs499818, rs619203 гена *ROS1*, rs1376251 гена *TAS2R50*, rs17465637 гена *MIAF3*) достоверных различий между группами с неблагоприятным и благоприятным отдаленным прогнозом с разделением и без разделения по полу и возрасту не было выявлено.

Заключение

Изучены корреляции восьми ОНП, которые по данным международных исследований ассоциированы риском развития и неблагоприятным прогнозом ОКС (rs2549513, rs499818, rs17465637, rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278), в оценке отдаленных пятилетних исходов ОКС. Выявлены четыре ОНП (rs10757278, rs 4804611 гена *ZNF627*, rs 1333049, rs 2549513), которые играют роль в прогнозировании отдаленных исходов ОКС. Показано, что генотип AA rs10757278 достоверно ассоциирован с меньшим риском развития неблагоприятного отдаленного прогноза в группе пациентов старше 55 лет 0,47 (95% ДИ 0,23-0,96; $p=0,042$), генотип GG rs1333049 уменьшает риск развития неблагоприятного прогноза у женщин старше 55 лет 0,41 (95% ДИ 0,22-0,78; $p=0,049$). Носительство генотипа AA rs4804611 снижает риск развития неблагоприятных исходов (0,36; 95% ДИ 0,14-0,96; $p=0,053$) у пациентов до 55 лет. Достоверные различия при разделении по полу были достигнуты в группе мужчин ($p=0,036$). Генотип AC rs2549513 в 2,9 раз (95% ДИ 1,06-8,03; $p=0,041$) увеличивает риск неблагоприятного отдаленного прогноза у мужчин старше 55 лет. Использование выявленных генетических маркеров в клинической практике с целью персонализированной оценки риска неблагоприятных пятилетних исходов, позволит выделить приоритетную группу пациентов для разработки индивидуальных программ реабилитации и профилактики после перенесенного ОКС, что в комплексе с другими значимыми мерами профилактики приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности от ОКС.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по теме: “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома” (Рег. № АААА-А18-118030790009-4).

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

Литература/References

1. Marco 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.
2. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
3. Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention. *Vestnik Roszdravnadzora*. 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.
4. 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. *Terapevticheskij 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.
5. Mortality of the population of the Novosibirsk region from diseases of the circulatory system in 2017. *Novosibirskstat*. Press-reliz № 149 from 23 July 2018. (In Russ.) Смертность населения Новосибирской области от болезней системы кровообращения в 2017 году. *Новосибирскстат*. Пресс-релиз № 149 от 23 июля 2018 года. http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/news_issues/6e1c5680465f9e70ae08eeedf3e35b80
6. Fox KA, Fitzgerald G, Pymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
7. 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.
8. 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.
9. Lozhkina NG, Maksimov VN, Orlov PS, et al. Genetic markers of negative outcomes of the acute coronary syndrome. *Russ J Cardiol*. 2014;19(10):19-22. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Орлов П.С., и др. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):19-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-19-22.
10. Lozhkina NG, Khasanova MH, Kuimov AD, et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 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.
11. Lozhkina NG, Maksimov VN, Ragino Yul, et al. Multifactor prediction of long-term outcomes of acute coronary syndrome with sustained ST segment elevation. *Russ J Cardiol*. 2015;20(9):25-31. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Рагино Ю.И. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2015;22(9):25-31. doi:10.15829/1560-4071-2015-09-25-31.
12. 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. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
13. Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepinski W, et al. Polymorphism of 9p21.3 locus is associated with 5-year survival in high-risk patients with myocardial infarction. *PLoS One*. 2014; 9(8):e104635. doi:10.1371/journal.pone.0104635.