

© КУЛИКОВ В.А., 2012

## ФРЕМИНГЕМСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА: 65 ЛЕТ ИЗУЧЕНИЯ ПРИЧИН АТЕРОСКЛЕРОЗА

КУЛИКОВ В.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра общей и клинической биохимии*

**Резюме.** Фремингемское Исследование Сердца, длящееся почти 65 лет, является одним из самых продолжительных эпидемиологических исследований в истории медицины. Результаты исследования помогли установить главные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Фремингемское Исследование Сердца пролило свет на некоторые аспекты патогенеза атеросклероза и заложило фундамент для превентивной кардиологии. В настоящем обзоре литературы освещены основные достижения Фремингемского Исследования Сердца в установлении главных факторов риска атеросклероза.

**Ключевые слова:** *фремингемское исследование сердца, факторы риска.*

**Abstract.** The Framingham Heart Study lasting for almost 65 years is one of the longest epidemiological researches in the history of medicine. The results of this study have helped to determine primary risk factors of cardiovascular diseases. The Framingham Heart Study has thrown light on some aspects of atherosclerosis pathogenesis and has laid the foundation for preventive cardiology. In the present literature review the basic achievements of the Framingham Heart Study in determining primary risk factors of atherosclerosis are shown.

В первой половине XX века главными эпидемиями были вспышки инфекционных заболеваний. С открытием антибиотиков и применением профилактических противоэпидемических мероприятий смертность от инфекционных заболеваний резко снизилась, а продолжительность жизни увеличилась. Как следствие этих изменений «неинфекционные заболевания», такие как

болезни сердечно-сосудистой системы и рак, стали главной причиной смертности населения в большинстве стран, в том числе и в Республике Беларусь.

К концу 40-х годов XX века атеросклероз коронарных сосудов был признан главной причиной смертности в США. В то же время научные данные о факторах, влияющих на сердечно-сосудистые заболевания, отсутствовали, а причины атеросклероза понимались как неизбежное следствие старения и наследственной предрасположенности. В связи с этим, в 1948 году Общественная Служба

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии, тел. 8 (0212) 37-24-52 – Куликов В.А.*

Здоровья США инициировало Фремингемское Исследование Сердца, первичной целью которого было изучение эпидемиологии атеросклероза. Основные этапы Фремингемского Исследования Сердца представлены в таблице 1.

Целью данного обзора является не только освещение основных достижений Фремингемского Исследования Сердца по установлению главных факторов риска атеросклероза, но и привлечение внимания медицинской общественности к огромному потенциалу мероприятий первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), преследующих цель существенного снижения частоты ее развития и увеличения продолжительности жизни населения.

Хотя ошибочное мнение о том, что четыре главных фактора риска – курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия – объясняют лишь только 50% случаев ИБС имеет широкое распространение, анализ данных 14 рандомизированных клинических исследований (число участников - 122482) и трех эпидемиологических исследований (число участников - 386515) показали, что 75-90% пациентов с клинически достоверным диагнозом ИБС имеют, по меньшей

мере, один из вышеуказанных факторов риска [1, 2].

Менее чем через год после начала Фремингемского исследования, руководство им было передано Национальному Институту Сердца, известному сегодня как Национальный Институт Сердца, Легких и Крови. В качестве объекта исследования был выбран городок Фремингем, в 32 км западнее Бостона в штате Массачусетс. К марту 1953 года из 10 тысяч кандидатов окончательно отобрано 5209 мужчин и женщин в возрасте 30-62 лет, которые и составили «Оригинальную когорту» исследования [3]. «Оригинальная когорта» подлежала обследованию 1 раз в 2 года. В 1971 году 5124 сыновей и дочерей (включая их супругов) «Оригинальной когорты» были отобраны для «Исследования Потомков» (Offspring Study), которые подлежали обследованию 1 раз в 4 года [4]. Наконец, в 2002 году была сформирована «когорта Третьего поколения», 4095 участников которой были отобраны из детей «когорты Потомков» [5].

Приступая к исследованию, комитет, состоящий из семи экспертов, предложил список критериев и измеряемых переменных, которые были разделены на 6 категорий: 1) дан-

Таблица 1

### Основные этапы Фремингемского Исследования Сердца

Дата	Основные этапы
1948	Начало исследования
1957	Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия связаны с риском развития ИБС
1961	Введен в употребление термин «фактор риска»
1962	Курение ассоциируется с риском развития ИБС
1967	Ожирение ассоциируется с риском развития ИБС
1970	Артериальная гипертензия повышает риск развития инсульта
1974	Сахарный диабет ассоциируется с риском развития ИБС
1978	Фибрилляция предсердий ассоциируется с развитием инсульта
1988	Низкий уровень холестерина ЛПВП ассоциируется с общей смертностью
1998	Разработка системы оценки риска развития ИБС
2006	Анонсировано полногеномное ассоциативное исследование, известное как SHAR-проект
2009-2012	Открыты сотни генетических локусов, ассоциированных с главными факторами риска развития ИБС

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ные анамнеза; 2) результаты физикального обследования; 3) результаты рентгенообследования органов грудной клетки; 4) результаты электрокардиографии; 5) результаты анализа крови на гемоглобин, холестерин (ХС), фосфолипиды, глюкозу; 6) результаты общего анализа мочи [6].

Это традиционное обследование применялось ко всем трем когортам. Однако со временем число измеряемых показателей расширилось. Если в первом исследовании были собраны данные по 30 главным показателям, то к настоящему времени число измеряемых показателей достигло 1500 [7].

Гетерогенная природа этиологии сердечно-сосудистых заболеваний была известна и до Фремингемского исследования. Некоторые ключевые факторы, или независимо, или кумулятивно, оказывают влияние на их развитие. Но именно в процессе Фремингемского исследования был предложен и введен в практику термин «фактор риска» [8]. Сегодня фактор риска определяется как измеряемый элемент или характеристика, которые причинно ассоциированы с увеличением частоты встречаемости болезни и являются независимым и значимым предиктором риска развития заболевания. Первичные факторы риска включали в себя: возраст, уровень систолического артериального давления, индекс массы

тела, отношение «общий ХС/ХС ЛПВП», наличие сахарного диабета, курение табака [8]. Позднее к ним были отнесены признаки гипертрофии левого желудочка, уровень фибриногена и малоподвижный образ жизни и другие факторы риска [9] (табл. 2).

### **Классические факторы риска ишемической болезни сердца и Фремингемское исследование:**

#### **Уровень липидов крови**

Уже в первых отчетах Фремингемского исследования было показано, что у мужчин 30-49 лет с уровнем холестерина крови более 260 мг/дл (6,76 ммоль/л) имелось двукратное увеличение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с общей группой исследуемых, а у мужчин с уровнем холестерина менее 220 мг/дл (5,72 ммоль/л) риск развития ИБС был вдвое меньше [10]. Сходные результаты были получены и у мужчин 50-59 лет, хотя наклон кривой, отражающей взаимосвязь между уровнем холестерина и частотой развития ИБС, был более пологий. У женщин эффект уровня холестерина был очевиден в возрастной группе 40-49 лет, однако в возрастной группе старше 50 лет корреляция между уровнем холестерина и развитием ИБС не наблюдалось.

Таблица 2

### **Главные факторы риска ишемической болезни сердца [9]**

Модифицируемые	Вероятно модифицируемые	Немодифицируемые
Уровень липидов: общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триацилглицеролы Уровень артериального давления Сахарный диабет Ожирение Малоподвижный образ жизни Употребление алкоголя Курение	Уровень липидов: липопротеин (а), окисленные ЛПНП Гипертрофия левого желудочка Толерантность к глюкозе Уровень гомоцистеина Уровень фибриногена Стресс	Возраст Пол Семейный анамнез

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

В 1971 году были представлены данные о соотношении уровня ХС и частоты развития ИБС у 2282 мужчин и 2845 женщин за 14 лет наблюдения. Отмечено наличие позитивной корреляции между уровнем ХС и частотой развития ИБС (рис. 1) для всей выборки исследуемых, что отображалось в виде восходящей кривой, ставшей уже классическим доказательством роли ХС в развитии атеросклероза [11] (рис. 1).

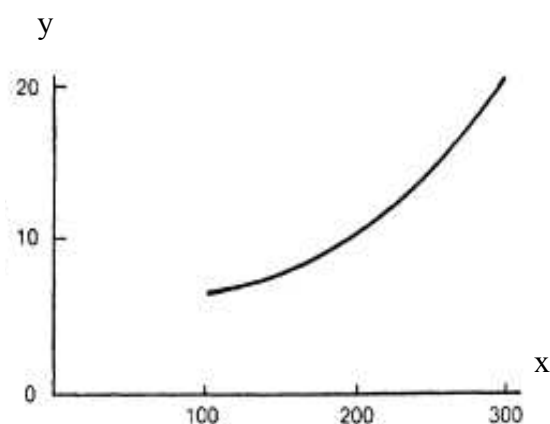


Рис. 1. Соотношение между уровнем холестерина сыворотки крови и частотой развития ИБС: ось x – уровень холестерина сыворотки крови; мг/дл, ось y – число случаев ишемической болезни сердца на 1000 участников/год.

Обращало на себя внимание то, что частота развития ИБС при уровне ХС крови 300 мг/дл (7,8 ммоль/л) в 2 раза превышает таковую при уровне ХС крови 200 мг/дл (5,2 ммоль/л). Позже позитивная корреляция между уровнем ХС крови и риском развития ИБС была подтверждена и другими эпидемиологическими исследованиями, наиболее значимым из которых было Исследование Множественных Факторов Риска, где было задействовано 361622 участника [12]. В этом исследовании число смертельных исходов вследствие ИБС прогрессивно увеличивалось, начиная с уровня ХС сыворотки крови выше 200 мг/дл (5,2

ммоль/л), и при уровне ХС 300 мг/дл (7,8 ммоль/л) риск смерти возрастал в 4 раза. Кроме того, отмечена корреляция между уровнем ХС крови и развитием ИБС вследствие изменения образа питания и гиполипидемической терапии [13].

В свете этих исследований, многие клиницисты и эпидемиологи убедились, что уровень ХС крови – пригодный маркер для прогнозирования развития ИБС. Дополнительным подтверждением этого послужило обнаружение факта, что уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) также прямо коррелирует с частотой развития ИБС [14]. Более того, уровень ХС ЛПНП в молодом возрасте может отражать вероятность развития ИБС в старшем возрасте, поддерживая идею, что соотношение между ХС ЛПНП и развитием ИБС (атеросклероза) следует рассматривать как непрерывный процесс, начинающийся в ранние годы жизни [15]. Современные стандарты диагностики и лечения атеросклероза, по крайней мере в США, рассматривают достижение оптимального уровня ХС ЛПНП сыворотки крови в качестве главной цели при проведении гиполипидемической терапии [16].

В 50-х-60-х годах прошлого столетия было отмечено, что люди с высоким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) сыворотки крови меньше подвержены ИБС, чем таковые с низким уровнем ЛПВП. Но только после публикации результатов Кооперативного Исследования Липопротеинов и Фремингемского Исследования Сердца уровень ХС ЛПВП отмечен в качестве важного фактора, связанного с атеросклерозом [17,18]. Позднее было показано, что повышение уровня ХС ЛПВП на 1 мг/дл ассоциируется с понижением риска развития ИБС на 2% у мужчин и на 3% у женщин [19]. Сегодня меры по повышению уровня ХС ЛПВП являются одним из стратегических направлений в борьбе с атеросклерозом.

Роль триацилглицеринов (ТГ) как независимого фактора риска атеросклероза противоречива, и, несмотря на имеющиеся доказательства, по-прежнему остаются сомнения в независимой природе взаимоотношений между уровнем ТГ и развитием атеросклероза [20].

### **Артериальная гипертензия**

В 1948 году считалось, что высокое артериальное давление необходимо для усиления тока крови через суженные в результате атеросклероза артерии пожилых людей и что это является нормальным явлением при старении. В результате на лабильную и систолическую артериальную гипертензии, по меньшей мере у пожилых, не обращали внимания. Фремингемское исследование развенчало это заблуждение и показало, что артериальное давление прямо ассоциируется с ИБС, невзирая на лабильность течения артериальной гипертензии [21]. Также было установлено, что изолированная систолическая гипертензия является значимым прогнозирующим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [22], а уровень систолического и диастолического артериального давления коррелирует с конечным исходом этих заболеваний. Так, в возрасте 40-70 лет повышение систолического артериального давления на каждые 20 мм. рт. ст. или диастолического на 10 мм.рт.ст. выше нормы удваивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [23]. Кроме того, Фремингемское Исследование Сердца установило степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, имеющих уровень артериального давления 130-139/85-89 мм.рт.ст. По сравнению с участниками исследования, у которых уровень артериального давления находился в оптимальных пределах, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был в 2,5 раза выше для женщин и в 1,6 раза для мужчин [24].

### **Сахарный диабет**

Как показали результаты Фремингемского исследования, сахарный диабет ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, поражения периферических артерий в 2-4 раза [25]. Отмечено, что сахарный диабет – более строгий фактор риска сердечно-сосудистой патологии для женщин, нежели чем для мужчин. Не только наличие сахарного диабета, но и его продолжительность является фактором риска смертности в результате ИБС [26]. Кроме того, у женщин, в отличие от муж-

чин, нарушение гликемии натощак повышает риск развития ИБС в 1,7 раза [27].

Сахарный диабет является составной частью метаболического синдрома. Относительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с увеличением числа составных компонентов метаболического синдрома. В «Исследовании Потомков» коэффициент риска для сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с одним или двумя компонентами метаболического синдрома был равен 1,48, с тремя и более компонентами – 3,99 по сравнению с контрольной группой. Среди женщин коэффициент риска был более 3,39 при наличии одного или двух компонентов и равен 5,95 при наличии трех и более компонентов [28].

### **Возраст**

Фремингемское исследование показало, что абсолютный риск развития ИБС повышается с возрастом у мужчин и женщин [29]. Высокий уровень ЛПНП ассоциируется с повышенным риском развития ИБС во всех возрастных группах вплоть до 82-летнего возраста, а уровень ЛПВП негативно коррелирует с развитием ИБС в возрастной группе 49-82 лет [29]. Большинство исследований указывает на то, что меры первичной профилактики ИБС оправданы в возрасте 65-75 лет [30]. Первичную профилактику ИБС в возрастной группе старше 75 лет следует проводить более осторожно, чем у молодых, но исключать ее нельзя. Так, отказ от курения желателен в любом возрасте, а лечение систолической гипертензии даже у стариков снижает риск развития ИБС и инсультов [31]. С другой стороны, снижение уровня ХС сыворотки крови в возрасте старше 75 лет с целью первичной профилактики ИБС вряд ли целесообразно. [30].

### **Курение**

Курение табака – важный фактор риска развития ИБС. Согласно патоморфологическим исследованиям Фремингемского исследования курение ускоряет развитие коронарного атеросклероза [30]. Результаты Фремингемского исследования показали, что курение – мощный

фактор риска развития именно инфаркта миокарда, нежели стенокардии напряжения [32]. К тому же большое значение имеет тот факт, что отказ от курения быстро ведет к снижению риска развития инфаркта миокарда [33].

### ***Ожирение***

Ожирение – хроническое метаболическое заболевание, которое ассоциируется с повышением смертности от ИБС, сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии, некоторых видов рака. Ожирение также является независимым фактором риска общей смертности от всех видов причин, что установлено Фремингемским Исследованием Сердца уже 45 лет назад [34]. Недавние исследования показали, что повышенный индекс массы тела в детстве ассоциируется с повышением риска развития ИБС в зрелом возрасте [35].

### ***Образ жизни***

Со времени первого исследования, проведенного Д. Моррисом в 1953 году, целый ряд эпидемиологических исследований подтвердило связь между малоподвижным образом жизни и ИБС [36]. Относительный риск смерти от ИБС для людей, ведущих малоподвижный образ жизни, по сравнению с активными людьми составляет 1,9.

### ***Семейный анамнез***

Фремингемское Исследование Сердца подтвердило факт, что ИБС – «семейное заболевание» и наличие сердечно-сосудистых заболеваний у родителей является независимым фактором риска для их детей. Так, наличие в анамнезе у близких родственников перенесенного инфаркта миокарда удваивает риск его развития для мужчин и примерно на 70% повышает риск для женщин [28]. Достоверная корреляционная связь между родителями и их детьми существует и для артериальной гипертензии.

### ***Генетические факторы***

Для оценки роли генетических факторов в развитии многофакторного заболевания

большую практическую ценность представляет исследование полиморфных маркеров в генах-кандидатах, продукты которых вовлечены в патогенез исследуемого заболевания.

Развитие методов высокоэффективного генотипирования привело к использованию сотен и тысяч полиморфных маркеров в рамках одного исследования. В генетической эпидемиологии такие исследования известны как широкогеномные исследования ассоциаций (GWA, genome-wide association), или как полногеномные исследования ассоциаций (WGA, whole genome association). В этих исследованиях изучаются многие общие генетические варианты у различных людей, чтобы обнаружить взаимосвязь какого-либо генетического варианта с фенотипическим признаком. Обычно эти исследования фокусируются на ассоциации между полиморфизмом по одному нуклеотиду и фенотипическому признаку. С 2006 года Национальным институтом Сердца, легких и крови (США) проводится генотипирование трех поколений участников Фремингемского Исследования Сердца. Данное исследование, известное как SHAR–проект (Single nucleotide polymorphism Heath Association Resource), включает 550 тысяч полиморфизмов генов по одному нуклеотиду и около 10000 участников. Фенотипический компонент исследования включает более 16800 переменных, а также факторы риска, параметры доклинических и клинических проявлений атеросклероза. Полученные генотипические и фенотипические данные собираются в виде базы данных и после их обработки будут доступны исследователям всего мира на вебсайте NCBI dbGaP (database of genotype and phenotype).

Как отметил заместитель директора Фремингемского Исследования Сердца, доктор медицинских наук Кристофер Дж. О'Доннелл: «Результаты нового исследования обращают наше внимание на специфические генетические признаки и позволяют нам глубже понять причины, по которым многие люди из разных социальных слоев имеют нарушения уровня холестерина и других липидов крови, что вызывает у них развитие заболеваний сердца. В нашей работе интересно то, что мы

движемся от единичного открытия к глубокому пониманию того, как генетические нарушения приводят к нарушениям обмена липидов и способствуют развитию болезней сердца».

В общем, к 2012 году проведенные полногеномные ассоциативные исследования, включая и данные Фремингемского Исследования Сердца, обнаружили более 30 генетических локусов, ассоциированных с ишемической болезнью сердца, более 30 локусов, ассоциированных с артериальной гипертензией, 95 генетических локусов, ассоциированных с уровнем липидов крови, более 30 локусов, ассоциированных с сахарным диабетом второго типа и индексом массы тела [37].

### **Факторы риска и прогнозирование развития ИБС**

Сердечно-сосудистые заболевания являются результатом комплекса влияний генетических факторов и факторов окружающей среды. Одним из достижений Фремингемского Исследования Сердца явилась разработка и развитие нового статистического метода анализа развития мультифакторных заболеваний. Это позволило разработать метод оценки индивидуального риска развития ИБС согласно уровню выраженности различных факторов риска.

Используемая сегодня система оценки риска развития ИБС впервые была опубликована в 1998 году и представляет собой упрощенную модель прогнозирования развития ИБС в ближайшие 10 лет [38]. В этой модели учитываются семь факторов риска: возраст, пол, уровни ХС и ХС ЛПВП сыворотки крови и систолического артериального давления, наличие сахарного диабета и факта курения табака. Этот алгоритм подсчета риска развития ИБС затем был адаптирован Европейским и Британским Обществами сердечно-сосудистых заболеваний для собственных руководств по предупреждению ИБС. Приемлемая точность в прогнозировании риска развития ИБС с помощью Фремингемской шкалы оценки продемонстрирована в различных популяциях США, Австралии и Новой Зеландии. Хотя отмечено достоверное завышение риска в по-

пуляциях Китая и некоторых стран Европы, после рекалибровки система подсчета баллов может быть использована в различных популяциях [39]. Фремингемская система оценки риска развития ИБС не берет в расчет некоторые другие факторы риска, как например уровни ТГ, липопротеина (а), гомоцистеина. Однако количественный вклад этих новых факторов риска в развитие ИБС не достаточно хорошо определен, а некоторые из них пока недоступны для широкого использования в рутинной клинической практике. Тем не менее каждый из новых факторов риска, вероятно, вносит свой независимый вклад в развитие ИБС и в будущем оценка риска может быть улучшена путем внедрения этих факторов риска в оценочные таблицы.

Используя результаты недавних полногеномных ассоциативных исследований, сотрудники Фремингемского Исследования Сердца создали систему подсчета очков генетического риска, включающую 13 генетических полиморфизмов, ассоциированных с инфарктом миокарда и другими проявлениями ИБС. Показано, что эта система подсчета очков достоверно ассоциирована с развитием ИБС, но обеспечивает только незначительный прирост информации к прогнозированию риска развития ИБС, когда она добавляется к стандартным факторам риска. С другой стороны, эта система явно ассоциируется с высоким уровнем кальция в коронарных артериях [40].

За последние годы ряд исследований подтвердили благоприятный эффект здорового образа жизни и низкого значения суммы баллов факторов риска ИБС на конечные исходы этого заболевания и продолжительность жизни [28]. Эти исследования предполагают, что предупреждение появления факторов риска ИБС уже с самого раннего возраста может быть ключом к долголетию. Так, в Фремингемском Исследовании Сердца показано, что оптимальными показателями здоровья для лиц в возрасте 50 лет являются артериальное давление менее 120/80 мм.рт.ст., уровень ХС сыворотки крови менее 4,7 ммоль/л, отсутствие сахарного диабета и отказ от курения [41]. Главными факторами риска были признаны вторая стадия артериальной гипертен-

зии, гиперхолестеринемия (уровень ХС более 6,2 ммоль/л), курение и наличие сахарного диабета. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включающих инфаркт миокарда, стенокардию, мозговые инсульты и хроническую сердечную недостаточность, в течение оставшихся лет жизни, начиная с возраста в 50 лет, составляет только 5,2% для мужчин и 8,2% для женщин при отсутствии главных факторов риска. В то же время для мужчин и женщин, имеющих два и более главных фактора риска, вышеуказанный риск составляет 68,9% и 50,2%, соответственно. К тому же мужчины и женщины при отсутствии главных факторов риска имеют среднюю продолжительность жизни, как минимум на 10 лет больше, чем таковые с двумя и более факторами риска. В другом проекте Фремингемского исследования на выборке из 2531 мужчины и женщины возраста 40-50 лет изучалась возможность дожить до 85 и более лет. В общем 35,7% наблюдаемых дожили до 85 лет и 22% из них не имели заболеваний, обуславливающих главные причины смертности. Факторами, ассоциированными с такой продолжительностью жизни, были: 1) женский пол, 2) низкое систолическое артериальное давление, 3) низкий уровень ХС сыворотки крови, 4) нормальная толерантность к глюкозе, 5) отказ от курения и 6) высокий уровень образования. К тому же факторы, ассоциирующиеся с возможностью дожить до 85 лет без развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, деменции и рака, были идентичны. В то же время, если в зрелом возрасте имелись нарушения четырех из шести вышеуказанных факторов, то менее 5% мужчин и только 15% женщин доживают до возраста 85 лет [42].

### Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что результаты Фремингемского Исследования Сердца открыли огромный потенциал для первичной профилактики ИБС. Несмотря на впечатляющие результаты вторичной профилактики ИБС, связанные с внедрением в клиническую практику статинов, именно исполь-

зование мероприятий первичной профилактики путем модификации основных факторов риска ИБС среди всего населения, начиная с молодых лет жизни, позволит существенно снизить частоту развития ИБС и увеличить продолжительность жизни.

### Литература

1. Canto, J.G. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the «only 50%» myth / J.G. Canto, A.E. Iskandrian / JAMA. - 2003. - Vol. 290: - 947-949.
2. Kannel, W.B. Adverse consequences of the 50% misconception / W.B. Kannel, R.S. Vasan / Am. J. Cardiol. - 2009. - Vol. 103. - P. 426-427.
3. The Framingham Study: a perspective study of coronary heart disease / A. Kagan [et al.] / A Federation Proceedings / - 1962. - Vol. 21. - P.52-57.
4. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study / W.B. Kannel [et al.] / Am. J. Epidemiol. - 1979. - Vol. 110. - P.281-290.
5. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: Design, Recruitment, and Initial Examination / G.L. Splansky [et al.] / Am J Epidemiol. - 2007. - Vol. 165. - P.1328-1335.
6. Dawber, T.R. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study / T.R. Dawber, G.F. Meadors, F.E. Moore / Am. J. Public Health. - 1951. - Vol. 41. P.279-286.
7. Genetics of the Framingham Heart Study Population / D.R. Govindaraju [et al.] / Adv. Genet. - 2008. - Vol. 62: - P.33-65.
8. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six-year follow-up experience / W.B. Kannel [et al.] / Ann. Int. Med. - 1961. - Vol. 55. - P.33-50.
9. Wilson, P.W. Established risk factors and coronary heart disease: The Framingham Study / P.W. Wilson / A.J.H. - 1994. - Vol.7. - P.7S-12S.
10. The Epidemiology of Coronary Heart Disease -The Framingham Enquiry / T.R. Dawber [et al.] / Ann. Intern. Med. - 1962. - Vol. S5. - P. 265-271.
11. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease / W.B. Kannel [et al.] / Ann. Intern. Med. - 1971. - Vol. 74. - P.1-12.
12. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results / Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group / JAMA. - 1982. - Vol. 248. - P.1465-1477.
13. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association / L. Grundy [et al.] / Circulation. - 1990. - Vol. 81. - P.1721-1733.
14. Kannel, W.B. Cholesterol in the prediction of



- atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study / W.B. Kannel, W.P. Castelli, T. Gordon / *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 90. – P. 85-91.
15. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity / J. Stamler [et al.] / *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P. 311-318.
  16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report / *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P.3143-3421.
  17. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease: the Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study / W.P. Castelli [et al.] / *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 767-772.
  18. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study / T. Gordon [et al.] / *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 2. – P. 707-714.
  19. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies / D.J. Gordon [et al.] / *Circulation.* – 1989. – Vol. 79. – P.8-15.
  20. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies / N. Sarwar [et al.] / *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P.450-458.
  21. Kannel, W.B. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study / W.B. Kannel, P. Sorlie, T. Gordon / *Circulation.* – 1980. – Vol. 61. – P. 1183-1187.
  22. Kannel, W.B. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham study / W.B. Kannel, T.R. Dawber, D.L. McGee / *Circulation.* – 1980. – Vol. 61: – P. 1179-1182.
  23. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality / S. Lewington [et al.] / *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P.1903-1913.
  24. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease / R.S. Vasan [et al.] / *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1291-1297.
  25. Fox, C.S. Cardiovascular Disease Risk Factors, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study / C.S. Fox / *Trends Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 20, N.3: – P. 90-95.
  26. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study / C.S. Fox [et al.] / *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 704-708.
  27. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study / Y.S. Levitzky [et al.] / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. Vol. 51. – P. 264-270.
  28. Heart Disease and Stroke Statistics – 2011 Update A Report From the American Heart Association / V.L. Roger [et al.] / *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P.e18-e209.
  29. Kannel, W.B. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham Study / W.B. Kannel, T. Gordon / *Bull. N. Y. Acad. Med.* – 1978. – Vol. 54. – P. 573-591.
  30. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham: A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk / W.C. Smith [et al.] / *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1876-1887.
  31. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) / SHEP Cooperative Research Group / *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 3255-3264.
  32. Hubert, H.B. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham / H.B. Hubert, T.R. Holford, W.B. Kannel / *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 115. – P. 231-242.
  33. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age / N. Rosenberg [et al.] / *Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1511-1514.
  34. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study / W.B. Kannel [et al.] / *Circulation.* – 1967. – Vol. 35. – P.734-744.
  35. Baker, J.L. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood / J.L. Baker, L.W. Olsen, T.I. Sorensen / *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P.2329-2337.
  36. Berlin, J.A. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease / J.A. Berlin, G.A. Colditz / *Am. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 132. – P.612-628.
  37. O'Donnel, C.J. Genomics of Cardiovascular disease / C.J. O'Donnel, E.G. Nabel / *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365. – P. 2098-2109.
  38. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / P.W.F. Wilson [et al.] / *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1837-1847.
  39. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study / J. Marrugat [et al.] / *J. Epidemiol. Community Health.* – 2007. – Vol. 61. – P. 40-47.
  40. Thanassoulis G. A Genetic Risk Score Is Associated With Incident Cardiovascular Disease and Coronary Artery Calcium / G. Thanassoulis / *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. Vol. 5. – P. 113-121.
  41. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age / D.M. Lloyd-Jones [et al.] / *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 791-798.
  42. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants / D.F. Terry [et al.] / *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53: – P. 1944-1950.