

# Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы

А.Н.Мешков<sup>✉</sup>, Н.В.Щербакова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения Российской Федерации. По этой причине выявление и лечение лиц с высоким риском развития ИБС являются одними из важных направлений профилактической медицины. Однако дальнейшее развитие профилактической медицины в XXI в., по-видимому, невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. Вклад наследственности в развитие ИБС, по данным исследований, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях больных с ИБС, варьирует от 30 до 80%. Тем не менее фактор отягощенной наследственности совершенно не учитывается в основных системах стратификации риска развития ИБС и ее осложнений. В настоящее время молекулярно-генетическая диагностика рекомендована для обнаружения моногенных форм ИБС и моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как семейная гиперхолестеринемия, наследственный дефицит аполипопротеина С-II и др. В то же время генетическое тестирование полигенных форм ИБС не рекомендовано, поскольку, несмотря на выявление на сегодняшний день большого количества генов и однонуклеотидного полиморфизма (SNP – Single nucleotide polymorphism), ассоциированных с ИБС, каждый по отдельности генетический вариант имеет слабое влияние на развитие ИБС, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких SNP в единую систему оценки риска, так называемую шкалу генетического риска. В данном обзоре представлена современная информация о молекулярно-генетических основах ИБС и возможностях генетической диагностики предрасположенности к ее развитию.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, факторы риска, наследственность, SNP, шкала генетического риска.

<sup>✉</sup> meshkov@lipidclinic.ru

**Для цитирования:** Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 22–26.

## Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem

A.N.Meshkov<sup>✉</sup>, N.V.Shcherbakova

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

Coronary heart disease (CHD) remains the leading cause of morbidity and mortality in the adult population of the Russian Federation. For this reason, detection and treatment of people at high risk for coronary heart disease are some of the important areas of preventive medicine. However, further development of preventive medicine in the XXI century., Seems to be impossible without the use of personal data on the patient's genetics. The contribution of heredity in the development of coronary heart disease, according to research carried out on mono- and dizygotic twins in the families of patients with coronary artery disease, ranges from 30 to 80%. Nevertheless the family history factor is completely ignored in the major risk stratification systems for coronary artery disease and its complications. Currently, molecular genetic diagnosis is recommended for the detection of monogenic forms of ischemic heart disease and monogenic diseases with a high risk of CHD, such as familial hypercholesterolemia, a hereditary deficiency of apolipoprotein C-II and others. At the same time, genetic testing polygenic CHD forms is not recommended because, despite revealing today a large number of genes and the SNP, associated with coronary artery disease, each individual genetic variant has little effect on the development of coronary heart disease, says a very small share of heredity in the development of the disease and thus has limited predictive value. One solution to improve the predictive value of genetic testing is to combine the information of several SNP in a single risk assessment system of the so-called genetic risk scale. In this review of the current information about the molecular and genetic basis of coronary heart disease and the possibility of genetic diagnosis of predisposition to its development.

**Key words:** coronary heart disease, atherosclerosis, risk factors, heredity, the SNP, scale genetic risk.

<sup>✉</sup> meshkov@lipidclinic.ru

**For citation:** Meshkov A.N., Shcherbakova N.V. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 22–26.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения Российской Федерации [1, 2]. По этой причине выявление и лечение лиц с высоким риском развития ИБС являются одними из важных направлений профилактической медицины. Идентификация главных факторов риска развития ИБС была получена в крупных проспективных когортных исследованиях, таких как The Framingham Heart Study и The Seven Countries Study. Это модифицируемые факторы риска (ФР) – дислипидемия, повышенное артериальное давление, курение, и немодифицируемые – мужской пол, возраст и отягощенная наследственность. Вклад наследственности в развитие ИБС, по данным исследований, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях пациентов с ИБС, варьирует от 30 до 80% [3, 4]. Однако фактор отягощенной наследственности совершенно не учитывается как в основных системах стратификации риска развития ИБС и ее ослож-

нений, таких как американская Framingham и европейская SCORE, так и в ряде других менее известных [5]. Дальнейшее развитие профилактической медицины в XXI в., по-видимому, невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. В пользу подобного соображения свидетельствует, с одной стороны, ограниченность современных систем стратификации риска в предсказании вероятности развития мультифакториальных заболеваний, таких как ИБС и ее осложнения, а с другой – прогресс в области генетики человека в последние два десятилетия. Секвенирование первого генома человека и последовавшее за ним стремительное развитие технологий, вызвавших существенное снижение стоимости генетического анализа и ускорение сроков его проведения, сделали возможным широкое внедрение методов генетической диагностики в научных исследованиях и практической медицине [6]. В ближайшем будущем необходим переход от краткосрочных моделей профилактики к оценке пожизненного риска развития заболеваний, связанных с

атеросклерозом сердечно-сосудистой системы уже при рождении человека [7]. В данном обзоре представлена современная информация о молекулярно-генетических основах ИБС и возможности генетической диагностики предрасположенности к ее развитию. Информативная предназначена как для практикующих врачей (терапевтов, кардиологов, кардиохирургов), так и научных сотрудников.

### Молекулярно-генетические основы развития ИБС Моногенные формы ИБС

Первые исследования в области генетики развития ИБС выявили гены, мутации которых вызывают моногенные формы ИБС (*ST6GALNAC5*, *CYP27A1*, *MEF2A* и *LRP6*), и моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС, такие как семейная гиперхолестеринемия – СГХС (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), наследственный дефицит аполипопротеина С-II и ряд других (более подробно можно ознакомиться в обзоре X.Dai и соавт.) [8]. Однако если большинство указанных моногенных заболеваний встречается редко, то в случае с СГХС все обстоит иначе – это одно из самых частых наследственных заболеваний с частотой в открытых популяциях 1 случай на 200 [9].

СГХС – наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеинов (ЛП), характеризующееся высоким содержанием в плазме крови ЛП низкой плотности (ЛПНП), наличием кожных и сухожильных ксантом и высоким риском раннего развития ИБС. СГХС может быть обусловлена мутациями нескольких генов: гена рецептора к ЛПНП – *LDLR*, гена аполипопротеина В-100, гена *PCSK9*, кодирующего конвертазу. Изменения в этих генах имеют доминантный тип наследования и проявляются клинически как гетеро- и гомозиготные формы СГХС, а изменения в гене *LDLRAP1* имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная форма СГХС [9, 10]. Гетерозиготная форма СГХС считается одним из самых частых наследственных заболеваний с частотой 1 случай на 200 в открытой популяции. Гомозиготная форма СГХС является не только более тяжелой, но и значительно более редкой – 1 случай на 1 млн населения. Клинические критерии СГХС включают в себя: высокий уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП плазмы крови, семейный анамнез ГХС, особенно случаи ГХС у детей, отложение холестерина в экстравакулярных тканях в виде ксантом сухожилий или липоидной дуги роговицы и раннее развитие ИБС у пациента или его родственников [9, 10].

ГХС у больных с гетерозиготной формой СГХС отмечается с рождения, и ее выраженность нарастает с возрастом. В целом уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП у этих пациентов вдвое выше, чем у здоровых людей, триглицериды не повышены, а уровень холестерина ЛП высокой плотности обычно снижен. И по этой причине ИБС является основной причиной смерти больных с гетерозиготной формой СГХС. Стандартизованный показатель смертности мужчин и женщин в возрастной группе 20–74 года повышен в 4–8 раз. Анализ выживаемости в российских семьях с СГХС показал, что без лечения выживаемость лиц обоего пола была существенно снижена, особенно среди мужчин. Медиана: у мужчин 53 (95% доверительный интервал 49,2–56,8) и у женщин 62 года (95% доверительный интервал 59,2–64,8) [11, 12].

Таким образом, СГХС представляет важную проблему для здравоохранения, поскольку без ранней диагностики и своевременного лечения большинство пациентов трудоспособного возраста становятся инвалидами или умирают. Генетическая диагностика является «золотым стандартом» в диагностике моногенных заболеваний. Выявление патогенной мутации в 1 из 3 генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* становится основанием для постановки диагноза гетерозиготной формы СГХС. В рекомендациях European Society of Cardio-

logy/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) 2016 г. по лечению дислипидемий генетическая диагностика рекомендована для постановки диагноза СГХС и при проведении каскадного скрининга в семьях пациентов с СГХС (класс I, уровень C) [9].

### Гены, ассоциированные с развитием ИБС

Исследования ассоциаций кандидатных генов и полногеномный анализ ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies), проведенные на больших выборках больных, а также метаанализы на основе этих исследований установили большое количество генных локусов, связанных с развитием ИБС. В 2013 г. были опубликованы данные крупного метаанализа объединенных научных групп The CARDIoGRAMplusC4D Consortium. В анализ были включены данные из исследований геномных ассоциаций на 63 746 пациентах с ИБС и 130 681 – без ИБС. Было выявлено 104 однонуклеотидных полиморфизма (SNP – Single nucleotide polymorphism) из 46 генных локусов, независимо ассоциированных с ИБС. Из 46 генных локусов 12 были связаны с липидным обменом, 5 – с уровнем артериального давления. Функция других генных локусов ранее была неизвестна. Пациенты с сахарным диабетом типа 2 имели в 1,5–2 раза повышенный риск развития ИБС, тем не менее из 46 генных локусов ни один не был ассоциирован с развитием сахарного диабета типа 2 или связан с метаболизмом глюкозы [13].

В 2015 г. данные The CARDIoGRAMplusC4D Consortium были объединены с данными проекта The 1000 Genomes Project и был проведен новый метаанализ данных, направленный на выявление новых генных локусов, ассоциированных с ИБС, и определение роли редких вариантов в геноме в развитии ИБС.

В анализ вошли данные 60 801 пациента с ИБС и 123 504 больных без ИБС. Всего анализировались ассоциации с развитием ИБС 6,7 млн частых SNP и 2,7 млн редких SNP. Было обнаружено 202 SNP в 109 генных локусах, ассоциированных с развитием ИБС [14].

Однако, несмотря на обнаружение на сегодняшний день большого количества генов и SNP, ассоциированных с ИБС, каждый по отдельности генетический вариант имеет слабое воздействие на развитие ИБС, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность [15]. И как следствие, в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний генетическое тестирование предрасположенности к развитию ИБС не рекомендовано (класс III, уровень B) [5]. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких SNP в единую систему оценки риска, часто называемую как шкала генетического риска (ШГР). Создание ШГР в настоящее время стало полезным инструментом для прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на основе генетических данных [16].

### Мультилокусные ШГР развития ИБС Принципы создания ШГР

По сути создание ШГР включает в себя определение списка SNP, входящих в ШГР, и суммирование количества неблагоприятных аллелей по этим SNP у каждого пациента. Наиболее распространенный метод суммирует количество неблагоприятных аллелей риска, так что физическое лицо имеет (0, 1 или 2) по каждому локусу. Альтернативная схема присваивает гетерозиготному состоянию (т.е. Aa) значение 0, гомозиготному состоянию без риска – значение (-1) и гомозиготному состоянию с максимальным риском – значение (1). В более сложных вариантах ШГР могут применяться индивидуальные коэффициенты

для каждого SNP, повышая или снижая вклад SNP в сумму общего риска.

### Выбор SNP

Первый шаг по созданию ШГР – это выбор SNP, ассоциированных с риском развития заболевания. Хотя ранние ШГР развития ССЗ включали SNP из ассоциативных исследований среди генов-кандидатов [17, 18], большинство современных ШГР включает SNP, ассоциация которых с заболеванием выявлена в исследованиях полногеномных ассоциаций (GWAS). Стандартом считается использование SNP, ассоциированных с заболеванием со значением достоверности ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ), полученным в крупных исследованиях полногеномных ассоциаций и метаанализах на их основе, таких как приведенные нами. Как правило, исследования на основе метаанализов также включают в себя фазу репликации, что еще больше усиливает надежность выводов. Выбор SNP из крупного метаанализа считается «золотым стандартом», менее предпочтительна стратегия выбора SNP из одиночного исследования полногеномных ассоциаций, в случаях если метаанализ по данному заболеванию не проводился. Подавляющее большинство ШГР включает в себя только частые SNP (с частотой минорного аллеля более 5%), поскольку метаанализ, как правило, не имеет достаточную мощность для выявления эффектов от более редких вариантов [16].

### Определение индивидуального коэффициента каждого SNP

В ситуации, когда индивидуальные коэффициенты отсутствуют в формуле расчета риска, исследователи исходят из предположения, что каждый SNP имеет одинаковый риск. Тем не менее для большинства комплексных заболеваний вклад каждого SNP варьируется (см. например, [13]). Таким образом, ШГР часто строятся путем ввода в формулу расчета индивидуальных коэффициентов для каждого SNP, определенных по величине эффекта, показанного тем или иным SNP в результате проведения метаанализа, придавая большее значение аллелям с более сильными эффектами. Наличие коэффициентов может увеличить статистическую мощность ШГР по сравнению с простой формулой при условии, что они точно определены [16]. Потенциальным недостатком SNP, выбранных на основе результатов опубликованных метаанализов, является тот факт, что многие метаанализы для комплексных заболеваний были проведены исключительно в европейской популяции, это ограничивает применение ШГР, созданных на их основе в других популяциях. Поскольку влияние SNP в значительной степени связано с конкретной популяцией по целому ряду причин, включая:

- 1) этнические особенности генетической изменчивости;
- 2) различия частот аллеля в этнических группах;
- 3) разные типы неравновесного сцепления этнически специфических SNP.

Именно поэтому использование ШГР наиболее ценно в популяциях, для которых проводился полногеномный анализ ассоциаций. Демографически специфические факторы, такие как возраст, пол и демография, тоже могут быть важными факторами для выбора SNP и их индивидуальных коэффициентов [16].

### Примеры использования ШГР для оценки риска развития ИБС

В крупном проспективном исследовании на финской популяции, включавшем 24 124 пациента без документированной ИБС со средним сроком наблюдения 12 лет, оценивалась добавочная эффективность ШГР, состоявшей из 28 SNP в реклассификации степени риска по сравнению с системой стратификации риска Framingham на развитие ИБС, инфаркта миокарда и ССЗ в целом. Добавление гене-

тической информации к традиционным ФР и семейному анамнезу по развитию ССЗ улучшило оценку риска развития ИБС (С-индекс 0,856 против 0,851;  $p=0,0002$ ) и других конечных точек (ССЗ: С-индекс 0,840 против 0,837;  $p=0,0004$  и инфаркт миокарда: С-индекс 0,859 против 0,855;  $p=0,001$ ). Использование данной ШГР в стандартной популяции из 100 тыс. человек при проведении генетического скрининга среди субъектов со средним риском развития ИБС позволит дополнительно выявить 2144 (12%) пациента высокого риска и потенциально предотвратить 135 случаев ИБС в течение 14 лет [19].

В другом крупном проспективном исследовании на шведской популяции, включавшем 10 612 пациентов без документированной ИБС со средним сроком наблюдения 4,3 года, оценивалась добавочная эффективность ШГР, состоявшей из 46 SNP в реклассификации степени риска по сравнению с системой стратификации риска Framingham на развитие ИБС. Данная ШГР была независимым ФР развития ИБС (отношение шансов 1,52;  $p < 0,001$ ) и позволила установить дополнительно 4,9% пациентов высокого риска ( $p=0,017$ ) [20]. В обоих проспективных исследованиях при использовании моделей с учетом ШГР точность оценки риска развития ИБС повышалась по сравнению с моделями, основанными только на традиционных ФР.

### Заключение

Развитие профилактической медицины в XXI в., по-видимому, невозможно без использования индивидуальных данных о генетике пациента. В пользу этого соображения свидетельствует, с одной стороны, ограниченность современных систем стратификации риска в предсказании вероятности развития мультифакториальных заболеваний, таких как ИБС и ее осложнения, а с другой – прогресс в области генетики человека в последние два десятилетия. Вклад наследственности в развитие ИБС, по данным исследований, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях пациентов с ИБС, варьирует от 30 до 80%. Молекулярно-генетическая диагностика рекомендована для обнаружения моногенных форм ИБС и моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как СГХС, наследственный дефицит аполипопротеина С-II и др. В то же время генетическое тестирование полигенных форм ИБС не рекомендовано, поскольку, несмотря на выявление на сегодняшний день большого количества генов и SNP, ассоциированных с ИБС, каждый по отдельности генетический вариант имеет слабое воздействие на развитие ИБС, объясняет очень малую долю наследственности в развитии заболевания и, таким образом, имеет ограниченную предсказательную ценность. Одним из решений повышения предсказательной ценности генетического тестирования является объединение информации о нескольких SNP в единую систему оценки риска, так называемую ШГР. При использовании моделей с учетом ШГР точность оценки риска развития ИБС повышается по сравнению с моделями, основанными только на традиционных ФР.

### Литература/References

1. Бойцов С.А., Болотова Е.В., Самородская И.В., Иноземцев Е.С. Взаимосвязь региональных уровней смертности от ишемической болезни сердца с социально-экономическими факторами в Российской Федерации. Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 24 (2): 68–73. / Boytsov S.A., Bolotova E.V., Samorodskaya I.V., Inozemtsev E.S. Vzaimosv'яз' regional'nykh urovnei smertnosti ot ishemicheskoi bolezni serdtsa s sotsial'no-ekonomicheskimi faktorami v Rossiiskoi Federatsii. Probl. sots. gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny. 2016; 24 (2): 68–73. [in Russian]
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011 гг.). Кардиология. 2014; 54 (4): 4–9. / Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Dinamika serdchno-sosudistoi smertnosti sredi muzhchin i zhenshchin v sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii (2002–2011 gg.). Kardiologiya. 2014; 54 (4): 4–9. [in Russian]

3. Marenberg ME, Risch N et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330 (15): 1041–6.
4. Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2007; 96 (1): 1–7.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (11): NP1–NP96.
6. Сидонец И.В., Мешков А.Н. Генетические аспекты диагностики в профилактической медицине. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 75–80. / Sidonets I.V., Meshkov A.N. Geneticheskie aspekty diagnostiki v profilakticheskoi meditsine. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (4): 75–80. [in Russian]
7. Antiochos P, Marques-Vidal P, Vollenweider, P. Genetic Scores and Prediction of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Moving From Short-Term to Lifetime Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (21): 2558–9. <https://DOI.org/10.1016/j.jacc.2016.02.077>
8. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol* 2016; 8 (1): 1–23.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.
10. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. Кардиология. 2009; 49 (1): 76–83. / Kukharchuk V.V., Malyshev P.P., Meshkov A.N. Semeinaia giperkholesterinemii: sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i terapii. *Kardiologiya*. 2009; 49 (1): 76–83. [in Russian]
11. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевт. арх.* 2009; 81 (9): 23–8. / Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Semeinaia giperkholesterinemii v Rossii: geneticheskai i fenotipicheskai kharakteristika. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (9): 23–8. [in Russian]
12. Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5 (5): 5–13. / Malyshev P.P., Rozhkova T.A., Solov'eva E.Yu. et al. Razvitie ishemicheskoi bolezni serdtsa pri geterozigotnoi forme semeinoi giperkholesterinemii. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2006; 5 (5): 5–13. [in Russian]
13. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45 (1): 25–33. DOI: 10.1038/ng.2480.
14. Nikpay M, Goel A, Won HH et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015; 47 (10): 1121–30. DOI: 10.1038/ng.3396.
15. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res* 2007; 17 (10): 1520–8.
16. Smith JA, Ware EB, Middha P et al. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Rep* 2015; 2 (3): 180–90.
17. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166 (1): 28–35.
18. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A et al. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring Studies. *Atherosclerosis* 2012; 223 (2): 421–6.
19. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A et al. Genetic Risk Prediction and a 2-Stage Risk Screening Strategy for Coronary Heart Disease Significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (9): 2261–6.
20. Ganna A, Magnusson PKE, Pedersen NL et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (9): 2267–72. <https://DOI.org/10.1161/ATVBAHA.113.301218>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мешков Алексей Николаевич** – канд. мед. наук, рук. лаб. молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: meshkov@lipidclinic.ru  
**Щербакова Наталья Владимировна** – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной генетики ФГБУ ГНИЦ ПМ