

# Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции

Ершова А.И.<sup>1</sup>, Мешков А.Н.<sup>1</sup>, Куценко В.А.<sup>1,2</sup>, Вяткин Ю.В.<sup>1,2</sup>, Киселева А.В.<sup>1</sup>, Сотникова Е.А.<sup>1</sup>, Лимонова А.С.<sup>1</sup>, Гарбузова Е.В.<sup>1</sup>, Муромцева Г.А.<sup>1</sup>, Зайченко М.<sup>3</sup>, Жарикова А.А.<sup>1,2</sup>, Раменский В.Е.<sup>1,2</sup>, Белова О.А.<sup>4</sup>, Рачкова С.А.<sup>4</sup>, Покровская М.С.<sup>1</sup>, Шальнова С.А.<sup>1</sup>, Бойцов С.А.<sup>5</sup>, Драпкина О.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Московская область, Долгопрудный; <sup>4</sup>ОБУЗ "Кардиологический диспансер". Иваново; <sup>5</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить информативность шкал генетического риска (ШГР) ишемической болезни сердца (ИБС), ранее разработанных на европейских популяциях, у представителей российской популяции.

**Материал и методы.** В работу вошли 1685 чел. из эпидемиологического исследования ЭССЕ-Иваново. У 3,1% лиц была верифицирована ИБС. Ежегодно в течение 8 лет наблюдения оценивали коронарную комбинированную конечную точку. Проводили секвенирование следующего поколения с использованием таргетной панели. Применяли логистический регрессионный анализ, оценку площади под ROC-кривой (AUC), в многофакторной модели учитывали возраст, пол и статус курения.

**Результаты.** Из 16 ШГР, включенных в анализ, только 2 ШГР продемонстрировали статистическую значимость в однофакторном анализе связи с ИБС (наибольшая AUC — 0,577). В многофакторной модели оценки отношения шансов наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 стандартное отклонение (SD) для 6 исследуемых ШГР получена значимая связь с ИБС: отношение шансов варьировало в диапазоне 1,31-1,47. Две ШГР продемонстрировали значимые различия по частоте ИБС между группами, соответствующими верхнему и нижнему квинтилям. Зарегистрировано 45 конечных точек. Отношение рисков наступления конечной точки при увеличении ШГР на 1 SD с учетом кофакторов преодолело статистическую значимость для 9 анализируемых ШГР и находилось в диапазоне 1,36-1,54.

**Заключение.** Впервые в России проведена валидация 16 ШГР ИБС, ранее разработанных на выборках, включающих лиц евро-

пейского происхождения. Результаты были воспроизведены только для нескольких исследуемых ШГР ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, шкала генетического риска, генетическое тестирование, валидация.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 15/11-2023

Рецензия получена 06/12-2023

Принята к публикации 14/12-2023



**Для цитирования:** Ершова А.И., Мешков А.Н., Куценко В.А., Вяткин Ю.В., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Муромцева Г.А., Зайченко М., Жарикова А.А., Раменский В.Е., Белова О.А., Рачкова С.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3856. doi:10.15829/1728-8800-2023-3856. EDN VMUPKW

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Вяткин Ю.В. — с.н.с. лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, программист Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0002-9056-8796, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Сотникова Е.А. — с.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Лимонова А.С. — н.с. лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Гарбузова Е.В.\* — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Жарикова А.А. — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, старший преподаватель факультета биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Раменский В.Е. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики Института персонализированной терапии и профилактики, в.н.с., доцент, факультета биоинженерии и биоинформатики Института перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем МГУ имени М.В. Ломоносова, в.н.с., ORCID: 0000-0001-7867-9509, Белова О.А. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Рачкова С.А. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-0833-8201, Покровская М.С. — к.б.н., в.н.с., руководитель Лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Бойцов С.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

## Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population

Ershova A. I.<sup>1</sup>, Meshkov A. N.<sup>1</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1,2</sup>, Vyatkin Yu. V.<sup>1,2</sup>, Kiseleva A. V.<sup>1</sup>, Sotnikova E. A.<sup>1</sup>, Limonova A. S.<sup>1</sup>, Garbuzova E. V.<sup>1</sup>, Muromtseva G. A.<sup>1</sup>, Zaichenoka M.<sup>3</sup>, Zharikova A. A.<sup>1,2</sup>, Ramensky V. E.<sup>1,2</sup>, Belova O. A.<sup>4</sup>, Rachkova S. A.<sup>4</sup>, Pokrovskaya M. S.<sup>1</sup>, Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Boytsov S. A.<sup>5</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>National Medical Research Center for therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University. Moscow; <sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). Moscow region, Dolgoprudny; <sup>4</sup>Cardiology Dispensary. Ivanovo; <sup>5</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the information content of genetic risk scores (GRSs) for coronary artery disease (CAD), previously developed on European populations, in representatives of the Russian population.

**Material and methods.** The work involved 1685 people from the ESSE-Ivanovo epidemiological study. CAD was verified in 3,1% of individuals. The coronary composite endpoint was assessed annually during 8-year follow-up. Next generation sequencing was performed using a targeted panel. Logistic regression analysis and area under the ROC curve (AUC) were used. Age, sex, and smoking status were taken into account in the multivariate model.

**Results.** Of the 16 GRSs included in the analysis, only 2 GRSs demonstrated significance in the univariate analysis of association with CAD (highest AUC — 0,577). In a multivariate model, with an increase by 1 standard deviation (SD) for the 6 studied GRSs, a significant association with CAD was obtained — the odds ratio varied in the range of 1,31-1,47. The two GRSs demonstrated significant differences in the incidence of CAD between the groups corresponding to the upper and lower quintiles. Forty-five endpoints were registered. The risk ratio for the end point with an increase in GRS by 1 SD, taking into account cofactors, exceeded statistical significance for the 9 analyzed GRS and was in the range of 1,36-1,54.

**Conclusion.** For the first time in Russia, 16 CAD GRSs, previously developed on European samples, was validated. The results were reproduced only for a few of the studied CAD GRSs.

**Keywords:** coronary artery disease, genetic risk score, genetic testing, validation.

**Relationships and Activities:** none.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Vyatkin Yu. V. ORCID: 0000-0002-9056-8796, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Garbuzova E. V.\* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Zaichenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Rachkova S. A. ORCID: 0000-0003-0833-8201, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

**Received:** 15/11-2023

**Revision Received:** 06/12-2023

**Accepted:** 14/12-2023

**For citation:** Ershova A. I., Meshkov A. N., Kutsenko V. A., Vyatkin Yu. V., Kiseleva A. V., Sotnikova E. A., Limonova A. S., Garbuzova E. V., Muromtseva G. A., Zaichenoka M., Zharikova A. A., Ramensky V. E., Belova O. A., Rachkova S. A., Pokrovskaya M. S., Shalnova S. A., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3856. doi:10.15829/1728-8800-2023-3856. EDN BMUPKW

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, ШГР — шкала генетического риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, AUC — area under the curve (площадь под ROC-кривой), GWAS — genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций), NGS—next-generation sequencing (секвенирование следующего поколения), SD — стандартное отклонение, UK Biobank — биобанк Соединенного Королевства.

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Выявление лиц с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) остается важной потребностью общественного здравоохранения.
- Для оценки индивидуальной предрасположенности к ИБС могут быть использованы шкалы генетического риска (ШГР).
- ШГР позволяют оценивать риск задолго до развития заболевания, а, следовательно, способствуют своевременному и эффективному проведению профилактических мероприятий.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России проведена валидация 16 ШГР ИБС, разработанных на популяциях европейского происхождения.

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- Identifying individuals at high risk of coronary artery disease (CAD) remains an important public health need.
- Genetic risk scores (GRSs) can be used to assess individual susceptibility to CAD.
- GRS allow risk assessment long before the development of the disease, and, therefore, contribute to the timely and effective implementation of preventive measures.

#### What might this study add?

- For the first time in Russia, 16 CAD GRSs developed on European population was validated.

## Введение

В последние годы получает развитие метод полигенной оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, при котором суммируются эффекты множества вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и оценивается генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Данный метод реализуется в виде создания шкал генетического риска (ШГР) развития заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз [1].

Известно, что вклад наследуемости в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) составляет от 40 до 60% [2, 3]. Выявление спектра ВНП, характеризующего вклад в развитие ИБС, позволит выявлять лиц, предрасположенных к этому заболеванию, в любой момент времени, еще до развития первых признаков атеросклероза, а, следовательно, своевременно начинать профилактику заболевания. За последние годы разработан целый ряд ШГР, ассоциированных с ИБС и включающих от нескольких ВНП до нескольких миллионов ВНП.

Так, Ganna A, et al. (2013) разработали несколько ШГР, в частности, ШГР на основе 395 ВНП, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и ШГР из 46 ВНП, специфичных для ИБС. Авторы сообщают, что как общая ШГР, так и ИБС-специфичная ШГР были достоверно связаны с риском ИБС – отношение рисков (ОР) для верхнего квартиля против нижнего составило 1,54 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,25–1,92) и 1,52 (95% ДИ: 1,24–1,87), соответственно для большей и меньшей ШГР ( $p < 0,001$ ). Обе ШГР улучшали стратификацию риска. Математическое моделирование прогноза позволило рассчитать, что добавление ШГР, ассоциированной с ИБС, к традиционной оценке сердечно-сосудистого риска позволит предотвратить 1 случай ИБС на 318 человек с промежуточным риском [4].

Tikkanen E, et al. (2013) продемонстрировали улучшение С-статистики (С-индекс 0,856 vs 0,851,  $p = 0,002$ ) для прогнозирования ИБС с помощью ШГР из 28 ВНП при добавлении генетической информации к традиционным факторам риска (ФР) и семейному анамнезу ИБС. В исследование были включены 24124 участника из 4-х финских популяционных когорт. Было продемонстрировано, что 12% человек из группы промежуточного риска могли быть переклассифицированы в сторону более высокого риска с помощью созданной ШГР [5].

В работе Khera A, et al. (2016), включающей 55685 участников из 4 исследований: ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), WGHs (Women's Genome Health Study), BioImage и MDCS (Malmö Diet and Cancer Study), изучалась связь ШГР из 50 ВНП и образа жизни участников с развитием ИБС [6]. Было показано, что генетические

факторы и образ жизни были независимо связаны с предрасположенностью к ИБС. Среди участников с высоким генетическим риском здоровый образ жизни способствовал снижению ОР развития ИБС на 46% по сравнению с теми, кто нарушал правила здорового образа жизни. Результаты исследования наглядно продемонстрировали потенциальный вклад профилактических мероприятий у лиц с высоким генетическим риском [6].

В работе Pereira A, et al. (2018) представлена ШГР из 31 ВНП, ассоциированная с ИБС. В исследование было включено 2888 португальцев, из которых 1566 чел. имели ИБС [7]. Было показано, что для ROC-кривой, построенной на основе оценки сердечно-сосудистого риска с помощью традиционных ФР, площадь под ROC-кривой (AUC — Area Under the Curve) была равна 0,72, а при добавлении показателя генетического риска AUC увеличилась до 0,74, что свидетельствует об улучшении классической модели оценки риска при включении генетических данных [7].

В исследовании Elliott J, et al. (2020), в котором в ШГР включили >1 млн ВНП, было получено преимущество сочетанной оценки разных факторов и генетических данных для прогнозирования развития ИБС у 352660 чел. [8]. С-индекс для оценки с помощью только ШГР составил 0,61 (95% ДИ: 0,60–0,62), для модели, учитывающей ФР, — 0,76 (95% ДИ: 0,75–0,77), при добавлении к последней модели ШГР С-индекс увеличился до 0,78 (95% ДИ: 0,77–0,79) [8].

В работе Inoue M, et al. (2018) была создана ШГР из 1,7 млн ВНП, ассоциированных с ИБС; проанализировав 480 тыс. чел., авторы выявили 4-кратное ( $OR = 4,17$ , 95% ДИ: 3,97–4,38) увеличение риска для лиц из верхнего квинтиля ШГР по сравнению с нижним квинтилем [9].

В масштабном исследовании Khera A, et al. (2018) проводилась разработка и валидация ШГР с целью выявления лиц, имеющих риск развития заболевания, сопоставимый с риском у носителей определенных мутаций моногенных заболеваний [10]. Для разработки этих шкал использовались данные биобанка Соединенного Королевства (UK Biobank). Наибольшей предсказательной способностью по выявлению риска ИБС обладала ШГР, включающая 6630150 ВНП. Было установлено, что 8% населения имеют как минимум 3-кратный риск развития ИБС. И такая распространенность в 20 раз превышает частоту носительства редких моногенных мутаций с сопоставимым риском [10]. В другой работе Khera A, et al. (2019), проведя полногеномное секвенирование и применив описанную выше ШГР из >6 млн ВНП, сравнили лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в возрасте до 55 лет (2081 чел.), и группу контроля (3761 чел.) [11]. Риск развития раннего ИМ был одинаков у лиц

с семейной гиперхолестеринемией и у тех, у кого значение ШГР находилось на уровне верхних 5 перцентилей в распределении значений ШГР [11].

Опубликованные в настоящее время ШГР обладают невысокой, но статистически значимой прогностической ценностью в отношении риска развития ИБС. При этом исследователи отмечают, что для каждой популяции, вероятно, есть свой набор ВНП, наиболее точно характеризующих риск развития комплексного заболевания, в связи с чем требуется валидация ШГР с учетом этнических особенностей [12]. Данные о разработке ШГР, ассоциированной с ИБС, на выборке представителей российской популяции в литературе отсутствуют, в связи с чем целесообразным представляется оценить информативность ранее опубликованных ШГР на российской популяционной выборке.

Цель работы — исследование прогностической ценности ранее опубликованных ШГР ИБС, разработанных на выборках, включающих лиц европейского происхождения, у представителей российской популяции.

## Материал и методы

**Выборка исследования.** В исследование вошли участники исследования АТЕРОГЕН-Иваново [13]. АТЕРОГЕН-Иваново — субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), проводимого в Ивановской области (ЭССЕ-Иваново) [14]. Для анализа демографических и клинических характеристик участников исследования использовали данные, полученные во время анкетирования и обследования в рамках ЭССЕ-Иваново сразу после включения в исследование (в 2012–2013 гг) [14].

У лиц с диагнозом ИБС, согласно данным анкеты ЭССЕ-РФ (т.е. у лиц с эпидемиологическим диагнозом ИБС), проводили верификацию ИБС (196 чел.): у лиц с ИМ согласно положительному ответу на вопрос "Говорил ли вам врач, что у Вас имеется/имелся ИМ" и у лиц с ИБС согласно опроснику Роуза [15] в анкете ЭССЕ-РФ. На первом этапе была проанализирована медицинская документация пациентов с эпидемиологическим диагнозом ИБС. При наличии медицинской документации, подтверждающей наличие в анамнезе ИМ, реваскуляризации или коронароангиографии с данными о значимой атеросклеротической бляшке (со стенозом  $\geq 50\%$ ) диагноз ИБС считали верифицированным. Диагноз ИМ устанавливали по данным медицинских документов в соответствии с 3-м универсальным определением ИМ [16]. Участники исследования, для которых отсутствовала медицинская информация, подтверждающая наличие ИБС, были приглашены на визит к кардиологу для оценки предтестовой вероятности ИБС и далее принятия решения о методе дообследования: тредмил-тест, стресс-эхокардиография или мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий. Двум пациентам с противопоказаниями для тредмил-теста и стресс-эхокардиографии была проведена МСКТ коронарных артерий в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Таблица 1

Перечень ШГР, включенных в анализ

ШГР	Количество ВНП, представленных в публикации	Количество генотипированных ВНП
Svennson T, et al. (2017) [17, 18]	50	43
Pereira A, et al. (2017) [7]	33	32
Hindieh W, et al. (2016) [19]	30	20
Ganna A, et al. (2013) [4]	387	386
Christiansen M, et al. (2017) [20]	46	39
Tikkanen E, et al. (2013) [5]	28	28
Antiochos P, et al. (2016) [21]	153	153
Antiochos P, et al. (2016) [21]	37	37
Antiochos P, et al. (2016) [21]	52	52
Theriault S, et al. (2018) [22]	182	179
Ripatti S, et al. (2010) [23]	13	12
Thanassoulis O, et al. (2012) [24]	13	13
Thanassoulis O, et al. (2017) [24]	29	27
Thanassoulis O, et al. (2012) [24]	102	85
Khera A, et al. (2016) [6]	50	34
Mega J, et al. (2015) [25]	27	26

Примечание: ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ШГР — шкала генетического риска.

В течение всего периода наблюдения ежегодно проводили сбор конечных точек. В данной работе оценивали коронарную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, новый случай ИБС, реваскуляризация коронарных артерий) за период 2012–2020 гг. Случаи, выявленные при сборе конечных точек, подтверждали на основе данных медицинской документации.

Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Выбор ШГР.** В список отобранных для исследования ШГР, разработанных на европейских популяциях, вошли 16 ШГР, опубликованных до мая 2018 г, когда создавался дизайн использованной в работе диагностической панели для прогнозирования хронических неинфекционных заболеваний (таблица 1) [4–7, 17–25]. В исследование были включены только относительно небольшие ШГР, т.к. генотипирование проводилось с помощью таргетной панели, а не полногеномное секвенирование или генотипирование с использованием высокоплотных микрочипов с последующей импутацией.

**Молекулярно-генетическое тестирование.** Использовали цельную кровь с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты ( $K_2$ -ЭДТА), хранящуюся по регламенту биобанкирования в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов цельной крови с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК определяли на флуориметре eQubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США) или спектрофотометре NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США). Всем участникам исследования



Таблица 2

## Клиническая характеристика исследуемых

Показатель	n=1685
Возраст, лет	50 [40; 57]
Мужской пол, n (%)	629 (37,3)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±6,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,54±1,20
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,42±0,34
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,28±1,14
Триглицериды, ммоль/л	1,23 [0,87; 1,82]
Глюкоза, ммоль/л	5,26 [4,93; 5,67]
Курение в анамнезе, n (%)	308 (18,3)
Текущее курение, n (%)	301 (17,9)
Статинотерапия в анамнезе, n (%)	122 (7,2)
ИБС, n (%)	52 (3,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	35 (2,1)
Артериальная гипертензия, n (%)	1255 (74,5)
Сахарный диабет, n (%)	89 (5,3)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

было выполнено секвенирование следующего поколения (NGS) с использованием таргетной панели, включавшей 16 отобранных для анализа ШГР ИБС. Библиотеки для таргетной панели были приготовлены с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Library (Roche, Швейцария). NGS проводили на приборе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы секвенирования были выполнены в соответствии с протоколами производителей.

**Биоинформатический анализ.** Чтения с парными концами в формате fastq были выровнены на референсный геном GRCh38. Обработка данных и оценка контроля качества выполнялись с помощью специально разработанного пайплайна [26] на базе GATK 3.8 [27]. ШГР вычислены для генотипов каждого образца при помощи суммирования эффектов каждого ВНП ( $\beta$ -коэффициентов) из оригинальных исследований с учетом количества копий аллеля.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводили с помощью среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом<sup>1</sup>. Для оценки отклонения распределения от нормального использовали коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона. Если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию  $<0,2$ , то для него приводили среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). При нарушении хотя бы одного из условий, для параметра приводили медиану и интерквартильный размах ( $Me$  [Q25; Q75]). Качественные показатели были описаны относительными частотами в процентах. Оценку различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводили критерием Манна-Уитни. В работе использовали логистическую регрессию. Для оценки моделей в качестве метрики качества приме-

няли площадь под ROC-кривой (AUC). В многофакторной модели учитывали ключевые традиционные факторы риска ИБС (возраст, пол и курение). Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

В исследование включено 1685 чел., возраст которых составил 50 [40; 57] лет. У 3,1% участников исследования исходно была зарегистрирована ИБС. Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2.

Из 16 ШГР, включенных в анализ, только 2 ШГР преодолели порог статистической значимости в однофакторном анализе связи с ИБС: ШГР Ripatti S, et al. (2010) [23] и ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) [24], состоящая из 13 ВНП (таблица 3). При этом наибольшая полученная AUC составила только 0,577. В многофакторной модели, включающей, помимо ШГР, возраст, пол и курение, 6 ШГР показали значимую связь с ИБС: диапазон полученных значений AUC составил 0,786–0,790 (таблица 3).

В многофакторной модели оценки отношения шансов (ОШ) наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 SD для 6 исследуемых ШГР была получена значимая связь с ИБС (Svennson T, et al. (2017) [17, 18], Christiansen M, et al. (2017) [20], Theriault S, et al. (2018) [22], Ripatti S, et al. (2010) [23], Thanassoulis G, et al. (2012) из 13 и из 102 ВНП [24]), при этом ОШ варьировало в диапазоне 1,31–1,47 (таблица 4).

При сравнении лиц с ИБС и без ИБС по баллам ШГР только для ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) из 13 ВНП были получены статистически значимые различия ( $p=0,02$ ) (таблица 4).

При разделении исследуемой когорты на квинтили в зависимости от балла ШГР, две ШГР продемонстрировали значимые различия по частоте ИБС между верхним и нижним квинтилем: 2,1% (95% ДИ: 0,8–4,5) vs 7,3% (95% ДИ: 4,3–11,4) ( $p=0,005$ ) при анализе с помощью ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) из 13 ВНП и 2,1% (95% ДИ: 0,8–4,3) vs 5,7% (95% ДИ: 3,4–8,7) ( $p=0,026$ ) при применении ШГР Theriault S, et al. (2018) (таблица 4).

За время наблюдения было зарегистрировано 45 конечных точек, из которых 16 — сердечно-сосудистая смерть. ОР наступления коронарной комбинированной конечной точки при увеличении балла ШГР на 1 SD с учетом кофакторов преодолело статистическую значимость для 9-и анализируемых ШГР и находилось в диапазоне 1,36–1,54 (таблица 4).

## Обсуждение

На сегодняшний день широко известно, что ШГР, разработанная на популяции, отличной от исследуемого пациента, может не обладать для него прогностической ценностью, в связи с чем рекомендуется валидация ранее разработанных ШГР

<sup>1</sup> R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2013. <https://www.R-project.org/> (14 November 2023).

Таблица 3

## Прогностическая ценность ШГР в отношении развития ИБС

ШГР, количество ВНП	AUC для однофакторной модели	p	AUC для многофакторной модели	p
Svensson T, et al. (2017) [17, 18], 50	0,547 (0,478–0,616)	0,084	0,786 (0,734–0,838)*	0,03*
Pereira A, et al. (2017) [7], 31	0,539 (0,476–0,601)	0,199	0,782 (0,729–0,836)	0,073
Hindieh W, et al. (2016) [19], 30	0,536 (0,469–0,603)	0,269	0,775 (0,719–0,832)	0,409
Ganna A, et al. (2013) [4], 395	0,543 (0,480–0,607)	0,364	0,778 (0,724–0,833)	0,575
Christiansen M, et al. (2017) [20], 45	0,562 (0,498–0,625)	0,067	0,786 (0,732–0,840)*	0,021*
Tikkanen E, et al. (2013) [5], 28	0,550 (0,482–0,618)	0,061	0,784 (0,731–0,836)	0,096
Antiochos P, et al. (2016) [21], 153	0,537 (0,471–0,602)	0,241	0,777 (0,721–0,832)	0,131
Antiochos P, et al. (2016) [21], 38	0,531 (0,462–0,600)	0,291	0,773 (0,716–0,829)	0,383
Antiochos P, et al. (2016) [21], 53	0,537 (0,471–0,603)	0,173	0,776 (0,720–0,832)	0,163
Theriault S, et al. (2018) [22], 182	0,554 (0,494–0,614)	0,069	0,786 (0,733–0,839)*	0,016*
Ripatti S, et al. (2010) [23], 13	0,540 (0,473–0,607)*	0,027*	0,790 (0,739–0,841)*	0,008*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 102	0,532 (0,464–0,601)	0,125	0,786 (0,731–0,841)*	0,011*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 13	0,577 (0,517–0,636)*	0,025*	0,790 (0,738–0,843)*	0,008*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 29	0,552 (0,486–0,618)	0,077	0,785 (0,731–0,840)	0,066
Khera A, et al. (2016) [6], 50	0,544 (0,478–0,610)	0,148	0,782 (0,729–0,836)	0,058
Mega J, et al. (2015) [25], 27	0,490 (0,425–0,554)	0,544	0,781 (0,727–0,835)	0,210

Примечание: \* — выделены значения, для которых показана достоверная ассоциация, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ШГР — шкала генетического риска, AUC — Area Under the Curve (площадь под ROC-кривой).

у представителей тех этнических групп, у которых планируется ее применять [12]. В настоящем исследовании продемонстрирована в целом низкая предсказательная способность ШГР ИБС (AUC для прогнозирования ИБС  $\leq 0,577$ ), ранее разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. Однако изучаемые ШГР демонстрируют разную предсказательную ценность.

Наилучшие показатели были получены для ШГР Thanassoulis G, et al. (2012) [24] из 13 ВНП. Именно эта ШГР, внося наибольший вклад в развитие ИБС (AUC=0,577), продемонстрировала значимую ассоциацию с ИБС при использовании разных подходов к анализу связи ШГР с ИБС: наибольшее увеличение ОШ наличия ИБС на 1 SD (на 1,47) при сравнении с другими ШГР; наибольший рост (с 2,1 до 7,3%) частоты ИБС у лиц верхнего квинтиля ШГР по сравнению с нижним квинтилем ШГР. Это была единственная ШГР, которая показала статистически значимое отличие по баллам ШГР лиц с ИБС от лиц без ИБС. Данная ШГР не преодолела порог статистической значимости при оценке ОР наступления коронарной комбинированной конечной точки ( $p=0,065$ ), однако увеличение числа ВНП, включенных в ШГР, до 29 позволило достичь статистической значимости. В то же время по другим оцениваемым параметрам (ОШ наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 SD, сравнение лиц с ИБС и без ИБС по баллу ШГР, сравнение лиц нижнего и верхнего квинтилей ШГР по распространенности ИБС) увеличение числа

ВНП, как и в исходной работе, не способствовало повышению прогностической ценности [24].

В настоящей работе удалось воспроизвести результаты Theriault S, et al. (2018) [22], которые представили ШГР из 182 ВНП: выявлено значимое повышение ОШ наличия ИБС в 1,37 раза на 1 SD ШГР, при том, что в исходной работе было показано увеличение данного показателя в 1,84 раза, в то же время важно учитывать, что исходно определялось ОШ наличия ранней ИБС [22]. Для других ШГР, для которых были получены статистически значимые данные по ОШ на 1 SD ШГР, в исходных работах данная метрика информативности ШГР отсутствует. Однако сравнение результатов с метаанализом Agbaedeng T, et al. (2021), где объединены результаты 49 исследований по изучению ШГР, ассоциированных с ИБС, у 979286 чел., указывает на то, что при валидации анализируемых в данной работе ШГР получены более низкие показатели ОШ [28]. В работе Agbaedeng T, et al. (2021) риск развития ИБС на 1 SD ШГР достоверно увеличивался в 1,46–1,67 раза, в зависимости от подхода к созданию ШГР, при этом в данной работе ОШ варьировало в диапазоне 1,31–1,47.

Обращает на себя внимание то, что, даже при отсутствии продемонстрированного вклада в развитие ИБС, большая доля изучаемых ШГР продемонстрировала связь с риском наступления коронарной комбинированной конечной точки.

Вопреки сформировавшемуся мнению относительно того, что предсказательная ценность ШГР зависит от количества включенных в нее ВНП [10], в данной работе не прослеживается связь, указыва-

Таблица 4

## Предсказательная способность ШГР

ШГР, количество ВНП	ОШ наличия ИБС при увеличении балла ШГР на 1 SD (с учетом кофакторов)		Сравнение лиц с ИБС и без ИБС по баллу ШГР	Сравнение лиц нижнего и верхнего квантилей ШГР по распространенности ИБС			ОР наступления комбинированной точки при увеличении балла ШГР на 1 SD (с учетом кофакторов)	
	ОШ на 1 SD	p	p	Частота ИБС у лиц в нижнем квантиле ШГР, %	Частота ИБС у лиц в верхнем квантиле ШГР, %	p	ОР на 1 SD	p
Svensson T, et al. (2017) [17, 18], 50	1,31 (1,01-1,69)*	0,041*	0,16	4,17 (2,30-6,89)	6,55 (4,15-9,75)	0,23	1,47 (1,11-1,95)*	0,007*
Pereira A, et al. (2017) [7], 31	1,25 (0,96-1,62)	0,095	0,244	3,59 (1,87-6,19)	4,45 (2,51-7,24)	0,695	1,3 (0,98-1,73)	0,073
Hindieh W, et al. (2016) [19], 30	0,87 (0,66-1,14)	0,315	0,279	6,23 (3,90-9,37)	3,86 (2,07-6,51)	0,217	0,95 (0,7-1,29)	0,749
Ganna A, et al. (2013) [4], 395	1,14 (0,87-1,48)	0,335	0,193	2,97 (1,43-5,39)	4,75 (2,74-7,60)	0,317	1,54 (1,16-2,05)*	0,003*
Christiansen M, et al. (2017) [20], 45	1,39 (1,07-1,81)*	0,015*	0,064	3,56 (1,85-6,14)	5,06 (2,97-7,98)	0,351	1,54 (1,15-2,06)*	0,004*
Tikkanen E, et al. (2013) [5], 28	1,28 (0,99-1,67)	0,063	0,13	3,87 (2,08-6,53)	5,34 (3,20-8,31)	0,463	1,47 (1,09-1,97)*	0,01*
Antiochos P, et al. (2016) [21], 153	1,23 (0,95-1,6)	0,123	0,271	3,86 (2,07-6,51)	5,04 (2,97-7,95)	0,576	1,11 (0,82-1,49)	0,502
Antiochos P, et al. (2016) [21], 38	1,15 (0,89-1,5)	0,285	0,35	4,46 (2,52-7,26)	5,65 (3,44-8,69)	0,598	1,26 (0,94-1,68)	0,117
Antiochos P, et al. (2016) [21], 53	1,23 (0,95-1,6)	0,126	0,268	4,15 (2,29-6,87)	5,36 (3,21-8,33)	0,476	1,31 (0,98-1,75)	0,072
Theriault S, et al. (2018) [22], 182	1,37 (1,06-1,76)*	0,014*	0,103	2,08 (0,84-4,25)*	5,65 (3,44-8,69)*	0,026*	1,5 (1,15-1,96)*	0,003*
Ripatti S, et al. (2010) [23], 13	1,39 (1,09-1,74)*	0,006*	0,227	3,57 (1,86-6,16)	5,07 (2,98-8,00)	0,351	1,5 (1,18-1,91)*	0,001*
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 102	1,43 (1,1-1,88)*	0,008*	0,332	4,78 (2,75-7,64)	6,56 (3,87-10,30)	0,37	1,26 (0,94-1,69)	0,12
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 13	1,47 (1,12-1,95)*	0,007*	0,02*	2,10 (0,77-4,51)*	7,30 (4,31-11,42)*	0,005*	1,33 (0,98-1,81)	0,065
Thanassoulis O, et al. (2012) [24], 29	1,29 (0,99-1,69)	0,058	0,118	3,47 (1,74-6,12)	5,70 (3,07-9,55)	0,29	1,49 (1,11-1,99)*	0,008*
Khera A, et al. (2016) [6], 50	1,29 (0,99-1,67)	0,059	0,183	4,18 (2,30-6,91)	5,06 (2,97-7,98)	0,714	1,36 (1,02-1,82)*	0,035*
Mega J, et al. (2015) [25], 27	1,17 (0,9-1,52)	0,229	0,759	3,26 (1,64-5,77)	4,15 (2,29-6,87)	0,684	1,39 (1,05-1,85)*	0,023*

Примечание: \* — выделены значения, для которых показана достоверная ассоциация, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, ШГР — шкала генетического риска, SD — стандартное отклонение, ОР — отношение рисков.

ющая на то, что чем больше ВНП, тем лучше, в то же время количество ВНП, включенных в исследуемые ШГР, не превышало нескольких сотен.

При создании ШГР имеются две составляющие, влияющие на ее предсказательную способность. Первое — это выбор ВНП, включаемых в ШГР. Второе — это подход к определению  $\beta$ -коэффициентов, или "весов", для каждого из ВНП [29]. ШГР обычно создаются с использованием "весов" из крупных исследований полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS). Заимство-

вание  $\beta$ -коэффициентов из GWAS предполагает, что ВНП оказывают одинаковое влияние на риск заболевания во всех выборках одной и той же этнической принадлежности. Однако GWAS объединяют оценки из нескольких исследований, которые могут различаться по дизайну, диагностическим критериям, применяемым для интересующего заболевания. Даже когда идентифицированные в GWAS "веса" являются истинными, величина их эффекта может различаться в разных популяциях [30]. Предсказательная способность GWAS в выборках лиц неевропейского

происхождения ограничена различиями между популяциями по частотам аллелей и неравновесному сцеплению. Так, например, показано, что точность генетических предсказаний для разных популяций снижается практически линейно по мере увеличения различий между выборками вплоть до неверной интерпретации доброкачественных ВНП как ассоциированных с заболеванием [31]. По мере увеличения размеров выборок в GWAS, которые исчисляются сотнями тысяч, повышается их способность к выявлению редких генетических ассоциаций [32–34]. Крупные исследования с проведением секвенирования показали, что редкие варианты имеют более четкую географическую кластеризацию, чем распространенные варианты [35–37]. Ожидается, что редкие, ассоциированные с заболеваниями, варианты, могут быть применимы только для конкретных популяций [38–39]. Следует заметить, что работы с GWAS или ШГР, ассоциированными с ИБС, выполненными на выборках из российской популяции, ранее опубликованы не были. Большинство имеющихся на сегодняшний день ШГР разработаны на выборках, включающих жителей Европы. Khera AV, et al. (2019) протестировали ШГР, ассоциированную с ИБС и разработанную на представителях британского биобанка UK Biobank, на когорте из США. ШГР позволяла прогнозировать риск ИБС у представителей всех рас, однако наибольшая точность была получена именно для лиц белой расы [11]. На сегодняшний день исследования по репликации полигенных моделей риска в других популяциях продолжаются, разрабатываются стратегии для обеспечения воспроизводимости ШГР, в частности, путем повторного "взвешивания" и корректировки оценок [30]. Patel AP, et al. (2023) применили тактику разработки мультиэтнической ШГР на основе 1,3 млн ВНП. Созданная ШГР продемонстрировала значимую ассоциацию с ИБС не только у европейцев, но и у лиц латиноамериканского, азиатского и африканского происхождения, причем сила ассоциаций превзошла все доступные ранее опубликованные полигенные оценки связи с ИБС (ОШ на 1 SD составил 2,14 (95% ДИ: 2,10–2,19),  $p < 0,001$  [40].

В 2023г Американская коллегия специалистов в области медицинской генетики и геномики опубликовала следующие положения относительно внедрения ШГР в клиническую практику [12]:

1. Оценка полигенного риска с помощью ШГР не позволяет поставить диагноз, но дает вероятностный прогноз повышенного клинического риска;

2. Низкий полигенный риск не исключает значительного риска рассматриваемого заболевания или состояния;

3. Если ШГР разработана на популяции, отличной от тестируемого пациента, то результаты могут иметь низкую прогностическую ценность для пациента;

4. Изолированное тестирование с помощью ШГР не является подходящим тестом для клинических ситуаций, когда имеется или подозревается моногенная этиология;

5. Перед тестированием врач с пациентом должны обсудить показания к определению полигенного риска, пациент должен быть проинформирован о том, как результаты оценки полигенного риска с помощью ШГР могут повлиять на тактику его лечения;

6. Тактика лечения пациента с помощью ШГР должна быть основана на фактических данных, однако в настоящее время имеется ограниченное количество доказательств в поддержку использования ШГР в клинической практике.

Таким образом, ШГР, валидированные у представителей российской популяции, могут потенциально быть применены в клинической практике, но с тем условием, что и врач, и пациент четко понимают ограниченную информативность и надежность полученных с помощью ШГР результатов [12]. Валидация шкал, разработанных на европейских выборках, у представителей российской популяции, представленная в настоящей работе, с одной стороны, является важным звеном в развитии генетики комплексных заболеваний в России, а с другой — ввиду низкой прогностической ценности исследуемых шкал, указывает на то, что пока недостаточно накоплено научных данных, позволяющих внедрить методы генетического исследования для оценки риска развития многофакторных заболеваний в практическое здравоохранение.

**Ограничения исследования.** В исследовании были оценены ШГР с небольшим набором ВНП, не превышающим несколько сотен. Ограничительным моментом для получения статистически значимых результатов мог послужить и небольшой размер выборки больных ИБС.

## Заключение

Впервые в России проведена валидация 16 ШГР ИБС, ранее разработанных на выборках, включающих лиц европейского происхождения. Результаты были воспроизведены только для нескольких исследуемых ШГР ИБС. Валидированные у представителей российской популяции ШГР могут найти потенциальное применение в клинической практике, но с тем условием, что и врач, и пациент четко понимают ограниченную информативность и надежность полученных с помощью ШГР результатов.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



## Литература/References

- Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-72. doi:10.1038/s41596-020-0353-1.
- Wienke A, Herskind AM, Christensen K, et al. The heritability of CHD mortality in danish twins after controlling for smoking and BMI. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8(1):53-9. doi:10.1375/1832427053435328.
- Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20966 Swedish twins. *J Intern Med.* 2002;252(3):247-54. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x.
- Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2267-72. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301218.
- Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2261-6. doi:10.1161/ATVBAHA.112.301120.
- Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2349-58. doi:10.1056/NEJMoa1605086.
- Pereira A, Mendonça MI, Borges S, et al. Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):50-61. doi:10.5935/abc.20180107.
- Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2020;323(7):636-45. doi:10.1001/jama.2019.22241.
- Inouye M, Abraham G, Nelson CP, et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1883-93. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.079.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219-24. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Khera AV, Chaffin M, Zekavat SM, et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized With Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(13):1593-602. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035658.
- Abu-El-Haija A, Reddi HV, Wand H, et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(5):100803. doi:10.1016/j.gim.2023.100803.
- Meshkov AN, Boytsov SA, Ershova AI, et al. The ATHEROGEN-IVANOVO trial "Investigation of the specific features of the development and progression of ATHEROsclerosis at various sites, including those with a view to the GENetic and epigenetic cardiovascular risk factors — the ESSE-IVANOVO substudy" — design, bioinformation analysis algorithms, and exome sequencing results in pilot group patients. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(6):11-20. (In Russ.) Мешков А.Н., Бойцов С.А., Ершова А.И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО "Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска — субисследование ЭССЕ-ИВАНОВО" — дизайн, алгоритм. *Профилактическая медицина.* 2013;16(6):11-20.
- Nauchno-organizatsionnyy komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина.* 2013;16(6):25-34.
- Rose G. Variability of angina. Some implications for epidemiology. *Br J Prev Soc Med.* 1968;22(1):12-5. doi:10.1136/jech.22.1.12.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- Svensson T, Kitlinski M, Engström G, et al. A genetic risk score for CAD, psychological stress, and their interaction as predictors of CAD, fatal MI, non-fatal MI and cardiovascular death. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176029. doi:10.1371/journal.pone.0176029.
- Tada H, Melander O, Louie JZ, et al. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J.* 2016;37(6):561-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv462.
- Hindieh W, Pilote L, Cheema A, et al. Association Between Family History, a Genetic Risk Score, and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Premature Acute Coronary Syndromes. *ATVB.* 2016;36(6):1286-92. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306944.
- Cristiansen MK, Nyegaard Mette, Pedersen LN, et al. A 45-SNP genetic risk score is increased in early-onset coronary artery disease but independent of familial disease clustering. *Atherosclerosis.* 2017;257:172-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.010.
- Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, et al. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: The population-based CoLaus study. *Atherosclerosis.* 2016;244:59-65. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.104.
- Theriault S, Lali R, Chong M, et al. Polygenic Contribution in Individuals With Early-Onset Coronary Artery Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(1):e001849. doi:10.1161/CIRCGEN.117.001849.
- Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet.* 2010;376(9750):1393-400. doi:10.1016/S0140-6736(10)61267-6.
- Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, et al. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(1):113-21. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.961342.
- Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet.* 2015;385(9984):2264-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61730-X.
- Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the Ivanovo region. *Frontiers in genetics.* 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
- Van der Auwera, Geraldine A, O'Connor B. Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra. O'Reilly Media. 2020. p 467. ISBN 9781491975190.
- Agbaedeng TA, Noubiap JJ, Mofo Mato EP, et al. Polygenic risk score and coronary artery disease: A meta-analysis of 979,286 participant data. *Atherosclerosis.* 2021;333:48-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.020.
- Chatterjee N, Shi J, García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016;17(7):392-406. doi:10.1038/nrg.2016.27.

30. Janssens ACJW. Validity of polygenic risk scores: are we measuring what we think we are? *Hum Mol Genet.* 2019;28(R2): R143-50. doi:10.1093/hmg/ddz205.
31. Scutari M, Mackay I, Balding D. Using Genetic Distance to Infer the Accuracy of Genomic Prediction. *PLoS Genet.* 2016;12(9): e1006288. doi:10.1371/journal.pgen.1006288.
32. Muñoz M, Pong-Wong R, Canela-Xandri O, et al. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet.* 2016;48(9): 980-3. doi:10.1038/ng.3618.
33. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421-7. doi:10.1038/nature13595.
34. Wood AR, Esko T, Yang J, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* 2014;46(11):1173-1186. doi:10.1038/ng.3097.
35. Walter K, Min JL, et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature.* 2015;526(7571):82-90. doi:10.1038/nature14962.
36. Gravel S, Henn BM, Gutenkunst RN, et al. Demographic history and rare allele sharing among human populations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(29):11983-8. doi:10.1073/pnas.1019276108.
37. Mathieson I, McVean G. Differential confounding of rare and common variants in spatially structured populations. *Nat Genet.* 2012;44(3):243-6. doi:10.1038/ng.1074.
38. Do R, Kathiresan S, Abecasis GR. Exome sequencing and complex disease: practical aspects of rare variant association studies. *Hum Mol Genet.* 2012;21(R1):R1-9. doi:10.1093/hmg/ddz387.
39. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285-91. doi:10.1038/nature19057.
40. Patel AP, Wang M, Ruan Y, et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. *Nat Med.* 2023;29(7):1793-803. doi:10.1038/s41591-023-02429-x.