

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.12-008.331.1

Ассоциация полиморфизма rs12204590 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией

С. Ю. Никулина¹, В. А. Шульман¹, А. А. Чернова¹,
С. В. Прокопенко¹, Д. А. Никулин^{1,3}, И. М. Платунова⁴,
С. С. Третьякова¹, А. А. Семенчуков¹,
О. В. Мариловцева¹, А. Н. Келеменева¹,
В. Н. Максимов², А. А. Гуражева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия

⁴ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона», Красноярск, Россия

Контактная информация:

Третьякова Светлана Сергеевна,
КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-
Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.05.19 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одним из наиболее серьезных осложнений артериальной гипертензии (АГ). Для улучшения стратификации риска ОНМК могут использоваться генетические маркеры заболевания. Согласно литературным данным, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs12204590 (T > A) является новым потенциальным генетическим маркером ОНМК, однако в опубликованных исследованиях не оценивалась сердечно-сосудистая патология, присутствующая у пациентов до возникновения ОНМК. **Цель исследования** — изучить ассоциацию ОНП rs12204590 (T > A) с развитием ОНМК у пациентов с АГ и без АГ, являющихся представителями восточно-сибирской популяции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст 57,0 [51,0–62,0] лет) и 272 пациента контрольной группы (возраст 55,0 [51,0–62,0] лет). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. АГ диагностирована у 249 пациентов основной группы и у 177 пациентов контрольной группы. У пациентов основной группы присутствовали следующие факторы риска развития ОНМК: пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Всем лицам, участвующим в исследовании, проведено клинико-

инструментальное и молекулярно-генетическое исследование. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22. **Результаты.** Подтверждена связь генотипа ТА ОНП rs12204590 (T > A) с развитием ОНМК в общей группе пациентов, а также в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК. Установлена ассоциация генотипа АА с ОНМК у лиц мужского пола. Ассоциации исследуемого полиморфизма с факторами риска ОНМК не выявлено. **Заключение.** Генотип ТА ОНП rs12204590 (T > A), по сравнению с генотипами ТТ и АА, снижает риск развития ОНМК, в том числе у пациентов с АГ. Генотип АА ОНП rs12204590 (T > A) повышает риск развития ОНМК у лиц мужского пола.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, rs12204590, наджелудочковая тахикардия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз

Для цитирования: Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Марилотцева О. В., Келеменева А. Н., Максимов В. Н., Гуражева А. А. Ассоциация полиморфизма rs12204590 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):549–556. doi:

Association of rs12204590 polymorphism with the development of stroke in hypertensive patients

S. Yu. Nikulina¹, V. A. Shulman¹, A. A. Chernova¹,
S. V. Prokopenko¹, D. A. Nikulin^{1,3}, I. M. Platunova⁴,
S. S. Tretyakova¹, A. A. Semenchukov¹,
O. V. Marilovtseva¹, A. N. Kelemenewa¹,
V. N. Maksimov², A. A. Gurazheva²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine of the Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named after I. S. Berzona, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Svetlana S. Tretyakova,
Krasnoyarsk State Medical University
named after professor
V. F. Voyno-Yasenetsky,
1 Partizan Zheleznyak street,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Received 15 May 2019;
accepted 15 July 2019.

Abstract

The stroke is one of the most serious complications of arterial hypertension (HTN). Genetic markers of the disease can be used to improve the risk stratification. According to the literature data of single nucleotide polymorphism (SNP) rs12204590 (T > A) is a new potential genetic marker for stroke, however, in published studies, cardiovascular pathology preceding stroke was not assessed. **Objective.** To study the association of SNP rs12204590 (T > A) with the development of stroke in patients of the East Siberian population with HTN and without HTN. **Design and methods.** The study involved 260 patients with stroke (age 57,0 [51,0–62,0] years) and 272 patients of the control group (age 55,0 [51,0–62,0] years). Among stroke survivors there were 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. 249 patients of the main group and 177 patients of the control group had HTN. The following risk factors for the development of stroke were present in the main group: paroxysmal supraventricular tachycardias, dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, disorders of the hemostasis system. All participants underwent clinical, instrumental and molecular genetic research. Statistical analysis was carried out using the programs Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22.

Results. The association of TA genotype SNP rs12204590 (T > A) with the development of stroke was confirmed in the main group, as well as in the subgroup of HTN patients who had stroke. An association of the AA genotype with stroke was found in males. Associations of the studied polymorphism with the risk factors for stroke were not identified. **Conclusions.** The TA genotype rs12204590 (T > A) reduces the risk of acute stroke compared to the genotypes TT and AA, which is also observed in HTN patients. The AA SNP genotype rs12204590 (T > A) increases the risk of developing stroke in males.

Key words: stroke, hypertension, rs12204590, supraventricular tachycardia, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis

For citation: Nikulina SYu, Shulman VA, Chernova AA, Prokopenko SV, Nikulin DA, Platunova IM, Tretyakova SS, Semenchukov AA, Marilovtseva OV, Kelemenova AN, Maksimov VN, Gurazheva AA. Association of rs12204590 polymorphism with the development of stroke in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):

Введение

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs12204590 (T > A) расположен в локусе 6p25.3, в межгенной некодирующей области РНК (LINC01394). Эффекты реализации действия данного полиморфизма связывают с наиболее близко расположенным геном — геном транскрипционного фактора FOXF2.

Транскрипционные факторы семейства FOX играют важную роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в процессах роста, развития, дифференцировки и функционирования клеток. Многочисленные исследования подтверждают роль генов FOX в онкогенезе, они участвуют в формировании новообразований различного происхождения, в том числе нейроэктодермального [3]. Экспериментальные исследования на животной модели показали, что FOXF2 участвует в процессах дифференцировки сосудистых клеток головного мозга [1], однако до недавнего времени в литературе отсутствовали данные об ассоциации полиморфизмов гена FOXF2 с цереброваскулярными заболеваниями.

В 2016 году были опубликованы результаты крупного полногеномного исследования полиморфизмов, ассоциированных с инсультом, в 18 популяционных группах, включающих 84961 пациента, из которых 4348 перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Авторы проанализировали аллельные варианты, ассоциированные с ОНМК и его подтипами (ишемический, кардиоэмболический) по данным наиболее крупных известных исследований. В результате исследования была подтверждена связь семи из восьми известных ранее локусов с ишемическим инсультом, а также идентифицирован новый локус 6p25 (rs12204590, около FOXF2), связанный с риском развития инсульта: отношение шансов (ОШ) = 1,08, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5–1,12, = 1,48 × 10 (–8). Кроме того, установлено, что аллель риска развития инсульта rs12204590 ассоциирован с поражением мелких сосудов головного мозга по данным

магнитно-резонансной томографии у пациентов без инсульта (n = 21079; p = 0,0025). Предполагаемым механизмом реализации действия FOXF2 является нарушение процессов дифференцировки клеток головного мозга [1].

С. Н. Shi с соавторами (2017) изучили роль полиморфизмов, расположенных вблизи или в гене FOXF2 (в том числе ОНП rs12204590), в развитии ишемического инсульта в китайской популяции. В исследование «случай–контроль» было включено 803 пациента с ишемическим инсультом и 803 человека контрольной группы. В результате исследования не было установлено значимой ассоциации между полиморфизмом rs12204590 и ишемическим инсультом [2].

Таким образом, роль полиморфизма rs12204590 (T > A) в развитии инсульта подтверждена в европейской популяции, но не в азиатской, при этом в приведенных исследованиях не учитывалась сердечно-сосудистая патология, присутствующая у пациентов до возникновения ОНМК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи ОНП rs12204590 (T > A) с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями в других популяциях.

Цель исследования — изучить ассоциацию ОНП rs12204590 (T > A) с развитием ОНМК у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и без АГ, являющихся представителями восточно-сибирской популяции.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения

в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет (57,0 [51,0–62,0] лет), возраст пациентов контрольной группы — от 37 до 68 лет (55,0 [51,0–62,0] лет). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин (возраст 56,5 [51,0–62,0] лет) и 103 женщины (возраст 57,0 [51,0–62,0] лет). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст 55,0 [51,0–62,0] лет) и 102 женщины (возраст 55,0 [51,0–62,0] лет).

Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и суточное мониторирование сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы было направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ишемической болезни сердца. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, были выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта НАРИЕЕ [5]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физиче-

ской активности, состояние психического здоровья), оценку антропометрических показателей (роста, массы тела, окружностей талии и бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления (АД), оценку липидного профиля, опрос для выявления стенокардии напряжения (Rose), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля АГ имела место у 177 пациентов, из них у 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как ОШ. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [6, 7].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди-Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Значения частот представлены как процентные доли и стандартные ошибки доли.

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs12204590 (T > A) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в таблице. Установлено статистически значимое снижение числа носителей генотипа ТА в группе пациентов с ОНМК по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$). Также наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей редкого генотипа АА в группе пациентов

Таблица

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS12204590 (Т > А) СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n = 255)			Контроль (n = 271)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
ТТ	7	2,7	2,01	3	1,1	1,25	p* = 0,17
ТА	83	32,5	5,75	114	42,1	5,88	p = 0,02
АА	165	64,7	5,87	155	57,2	5,89	p = 0,07
Аллели							
Аллель	97	19,0	3,41	120	22,1	3,48	p = 0,22
Аллель	413	81,0	3,41	424	77,9	3,48	
Суммарные аллели							
ТТ	7	2,7	2,01	3	1,1	1,25	p* = 0,17
ТА + АА	248	97,3	2,01	268	98,9	1,25	
АА	165	64,7	5,87	155	57,2	5,89	p = 0,07
ТТ + ТА	90	35,3	5,87	116	42,8	5,89	

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

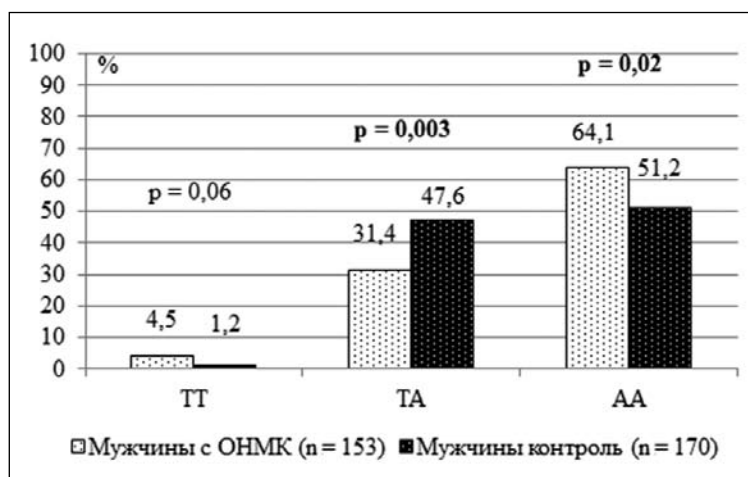
с ОНМК по сравнению с контролем, но результаты не были статистически значимы ($p = 0,07$) (табл.).

При анализе распределения частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в подгруппе мужчин с ОНМК и среди мужчин контрольной группы установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа АА в подгруппе мужчин с ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,020$; ОШ 1,70, 95 % ДИ: 1,09–2,66), а также статистически значимое снижение числа носителей генотипа ТА среди мужчин с ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,003$). В отношении генотипа ТТ

статистически значимых различий получено не было (рис. 1). Частота аллеля Т в подгруппе мужчин с ОНМК составила $20,3\% \pm 4,50$, в контрольной группе — $25,0\% \pm 4,60$. Аллель Т в подгруппе мужчин с ОНМК встречался с частотой $79,7\% \pm 4,50$, среди мужчин контрольной группы — с частотой $75,0\% \pm 4,60$ ($p = 0,15$).

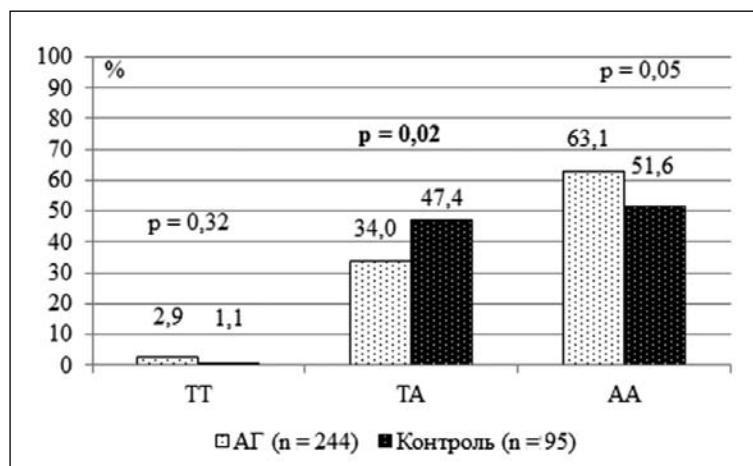
При анализе распределения частот генотипов и аллелей в подгруппе женщин с ОНМК и женщин контрольной группы статистически значимых различий получено не было. Так, генотип ТТ встречался у 1 женщины группы контроля, среди женщин

Рисунок 1. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs12204590 (Т > А) среди мужчин с острым нарушением мозгового кровообращения и мужчин контрольной группы



Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рисунок 2. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма гена rs12204590 (Т > А) среди пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и лиц контрольной группы без артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения



Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

с ОНМК данный генотип отсутствовал ($p = 0,32$). Генотип ТА был выявлен у $34,3\% \pm 9,21$ женщин с ОНМК и у $32,4\% \pm 9,08$ женщин контрольной группы ($p = 0,77$). Частота генотипа АА среди женщин с ОНМК составила $65,7\% \pm 9,21$, среди женщин контрольной группы — $66,7\% \pm 9,15$ ($p = 0,88$). Частоты аллелей были одинаковы в сравниваемых подгруппах: $17,2\% \pm 5,17$ для аллеля Т и $82,8\% \pm 5,17$ для аллеля А ($p = 1,00$).

Нами были проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (А > Т) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

В подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, установлено статистически значимое снижение числа носителей генотипа ТА по сравнению с лицами контрольной группы без АГ и ОНМК ($p = 0,02$). В отношении генотипов ТТ и АА статистически значимых результатов получено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей редкого генотипа АА в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,05$) (рис. 2). Частота аллеля Т в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила $19,9\% \pm 3,54$, в контрольной группе — $24,7\% \pm 6,14$, частота аллеля А в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила $80,1\% \pm 3,54$, в контрольной группе — $75,3\% \pm 6,14$ ($p = 0,16$).

В подгруппе пациентов с нарушениями сердечного ритма, перенесших ОНМК, частоты генотипов и аллелей распределились следующим образом: генотип ТТ — $3,3\% \pm 6,42$, генотип ТА — $33,3\% \pm 16,87$, генотип АА — $63,3\% \pm 17,24$, аллель Т — $20,0\% \pm 10,12$, аллель А — $80,0\% \pm$

$10,12$. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (Т > А) в контрольной группе представлены в таблице. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов и аллелей получено не было: $p = 0,31$ для генотипа ТТ, $p = 0,36$ для генотипа ТА, $p = 0,52$ для генотипа АА, $p = 0,71$ для аллелей Т и А.

Среди пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, $1,8\% \pm 2,01$ пациентов являлись носителями генотипа ТТ, $32,9\% \pm 7,13$ пациентов — носителями генотипа ТА, $65,3\% \pm 7,22$ пациентов — носителями генотипа АА. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (Т > А) в контрольной группе представлены в таблице. Статистически значимых результатов получено не было, однако наблюдалась тенденция, характерная для основной группы — снижение числа носителей генотипа ТА и увеличение числа носителей генотипа АА в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,36$ для ТТ, $p = 0,06$ для ТА, $p = 0,09$ для АА). Частота аллеля Т в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК составила $18,3\% \pm 4,14$, частота аллеля А — $81,7\% \pm 4,14$ ($p = 0,18$).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: генотип ТТ — $1,9\% \pm 2,18$, генотип ТА — $32,5\% \pm 7,4$, генотип АА — $65,6\% \pm 7,5$. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (Т > А) в контрольной группе представлены в таблице. Наблюдалась тенденция, аналогичная подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА: снижение числа носителей генотипа ТА и увеличение числа носителей генотипа АА в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК по сравне-

нию с контролем ($p = 0,48$ для ТТ, $p = 0,05$ для ТА, $p = 0,09$ для АА). Частота аллеля Т в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК составила $18,2\% \pm 4,31$, частота аллеля А — $81,8\% \pm 4,31$ ($p = 0,18$).

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, $3,4\% \pm 3,83$ пациента являлись носителями генотипа ТТ, $35,6\% \pm 10,06$ пациентов — носителями генотипа ТА, $60,9\% \pm 10,25$ пациентов — носителями генотипа АА. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (Т > А) в контрольной группе представлены в таблице, различия статистически не значимы ($p = 0,14$ для генотипа ТТ, $p = 0,29$ для генотипа ТА, $p = 0,54$ для генотипа АА). Частота аллеля Т в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК составила $21,3\% \pm 6,08$, частота аллеля А — $78,7\% \pm 6,08$ ($p = 0,82$).

Обсуждение

Расширение спектра известных генетических маркеров инсульта способствует улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [4]. ОНП rs12204590 (Т > А) является новым потенциальным генетическим маркером ОНМК. В доступной литературе опубликованы два масштабных исследования данного полиморфизма, одно из которых подтверждает его ассоциацию с ОНМК, другое — нет. В настоящем исследовании подтверждена связь генотипа ТА с развитием ОНМК в общей группе пациентов, однако при делении пациентов на подгруппы в зависимости от сердечно-сосудистой патологии и факторов риска статистически значимых ассоциаций получено не было. Данная ситуация может быть обусловлена уменьшением числа выборки пациентов при делении ее на подгруппы. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли генотипов ОНП rs12204590 (Т > А) в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии в различных популяциях.

Заключение

Генотип ТА ОНП rs12204590 (Т > А), по сравнению с генотипами ТТ и АА, ассоциирован с более низким риском развития ОНМК, в том числе у пациентов с АГ. Генотип АА ОНП rs12204590 (Т > А) связан с более высоким риском развития ОНМК у лиц мужского пола вне зависимости от наличия АГ.

Финансирование / Financing

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации МД-58887.2018.7. /

This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-58887.2018.7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chauhan G, Arnold CR, Chu AY, Fornage M, Reyahi A, Bis JC et al. Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):695–707. doi:10.1016/S1474-4422(16)00102-2
2. Shi CH, Tang MB, Li SH, Wang ZJ, Liu XJ, Zhao L et al. Association of *FOXF2* gene polymorphisms with ischemic stroke in Chinese Han population. *Oncotarget.* 2017;8(52):89867–89875. doi:10.18632/oncotarget.21263
3. Li X, Wang W, Wang J, Malovannaya A, Xi Y, Li W et al. Proteomic analyses reveal distinct chromatin-associated and soluble transcription factor complexes. *Mol Syst Biol.* 2015;11(1):775. doi:10.15252/msb.20145504
4. Chauhan G, DeBette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12):124. doi:10.1007/s11886-016-0804-z
5. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6:255.
6. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. В.П. Боровиков. СПб: Питер, 2001. 656 с. [Borovikov VP. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. SPb: Peter, 2001. 656 p. In Russian].
7. Петри А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова; 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с. [Petri A, Sabin K. Visual Medical Statistics: study guide: trans. from English; by ed. V.P. Leonov; 3rd ed, Pererab. and add. M.: GEOTAR-Media, 2015. 216 p. In Russian].

Информация об авторах

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, исполняющая обязанности ректора, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Шульман Владимир Абрамович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, председатель Красноярского отделения Российского кардиологического общества;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, старший научный сотрудник Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патофизиологии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, врач функциональной диагностики КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона»;

Прокопенко Семен Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Никулин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-

Ясенецкого, врач-терапевт ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России;

Платунова Ирина Михайловна — кандидат медицинских наук, врач-невролог КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона»;

Третьякова Светлана Сергеевна — кандидат медицинских наук, лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Семенчуков Алексей Алексеевич — научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Мариловцева Ольга Валерьевна — кандидат медицинских наук, лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Келеменева Алина Николаевна — студентка IV курса лечебного факультета КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины;

Гуражева Анна Александровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Author information

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Acting Rector, Vice-Rector for Academic Affairs, Head, Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Vladimir A. Shulman, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Chairman, Krasnoyarsk Branch of the Russian Scientific Society of Cardiology;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 1, Senior Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Specialist of Functional Diagnostics, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 n. a. I. S. Berzon;

Semen V. Prokopenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Dmitry A. Nikulin, MD, PhD, Assistant, Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky, General Practitioner, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

Irina M. Platunova, MD, PhD, Neurologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 n. a. I. S. Berzon;

Svetlana S. Tretyakova, MD, PhD, Laboratory Assistant, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry,

Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Aleksey A. Semenchukov, MD, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Senior Lecturer, Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Olga V. Marilovtseva, MD, PhD, Laboratory Assistant, Russian-Italian Laboratory, Medical Genetics Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Alina N. Kelemenova, 4th-year Student, Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center ICG of the Russian Academy of Sciences;

Anna A. Gurazheva, MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center ICG of the Russian Academy of Sciences.