

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 575.113:616.12-008.331.4+616.857

Роль rs2297518 гена *NOS2* как генетического биомаркера артериальной гипертензии и фенотипа «артериальная гипертензия и головная боль напряжения» (пилотное исследование в Восточной Сибири)

П. В. Алябьева¹, П. А. Резниченко¹, Н. А. Шнайдер^{1, 2},
Д. С. Каскаева¹, М. М. Петрова¹

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 Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алябьева Полина Викторовна,
ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
г. Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
09.09.22 и принята к печати 05.12.22.

Резюме

Оксид азота (NO) играет важную патогенетическую роль в релаксации сосудов и является молекулой кандидатом на роль общего патогенетического звена в развитии артериальной гипертензии (АГ) и головной боли напряжения (ГБН). **Цель исследования** — изучение ассоциации однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs2297518 гена *NOS2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу, с риском развития АГ и клинического фенотипа «АГ + ГБН» у взрослых трудоспособного возраста, проживающих в крупном промышленном городе Восточной Сибири. **Материалы и методы.** Все участники (N = 91) были разделены на две группы наблюдения: группа 1 (пациенты с АГ) — 60 человек, включая основную подгруппу (пациенты с АГ без головной боли) — 30 человек и сопоставимую подгруппу (пациенты с клиническим фенотипом «АГ + ГБН») — 30 человек; группа 2 (контрольная — здоровые добровольцы) — 31 человек. Определение носительства ОНВ rs2297518 гена *NOS2* (локус 17q11.2) осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** Минорная аллель А rs2297518 гена *NOS2* была статистически значимо ассоциирована с высоким риском развития АГ (отношение шансов (ОШ) = 8,43 [95 % доверительный интервал (ДИ): 2,33–30,46], p = 0,000223) и фенотипа «АГ + ГБН» (ОШ = 5,44 [95 % ДИ: 1,46–20,21], p = 0,006) по сравнению с контрольной группой. При анализе ассоциации гетерозиготного генотипа GA rs2297518 гена *NOS2* также была выявлена его статистически значимая ассоциация с высоким риском развития АГ (ОШ = 8,17 [95 % ДИ: 2,03–32,79], p = 0,001). **Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало, что минорная аллель А ОНВ rs2297518 (26096597 G > A) гена *NOS2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу (iNOS), может рассматриваться как клинически значимый генетический биомаркер, в первую очередь, АГ в европейской популяции Восточной Сибири. В тоже время будущие исследования могут уточнить роль этого ОНВ как генетического биомаркера фенотипа «АГ + ГБН».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, головная боль напряжения, оксид азота, генетический биомаркер, *NOS2*, iNOS, rs2297518

Для цитирования: Алябьева П. В., Резниченко П. А., Шнайдер Н. А., Каскаева Д. С., Петрова М. М. Роль rs2297518 гена *NOS2* как генетического биомаркера артериальной гипертензии и фенотипа «артериальная гипертензия и головная боль напряжения» (пилотное исследование в Восточной Сибири). *Артериальная гипертензия*. 2022;28(6):699–709. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-699-709

The role of the rs2297518 of *NOS2* gene as a genetic biomarker of arterial hypertension and “arterial hypertension and tension-type headache” phenotype (the pilot study in East Siberia)

P. V. Alyabyeva¹, P. A. Reznichenko¹, N. A. Shnayder^{1, 2},
D. S. Kaskaeva¹, M. M. Petrova¹

¹ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Polina V. Alyabyeva,
V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka str.,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: polina-moscaleva@yandex.ru

Received 9 September 2022;
accepted 5 December 2022.

Abstract

Nitric oxide (NO) plays an important pathogenetic role in vascular relaxation and is a candidate molecule of a common pathogenetic link in the development of arterial hypertension (AH) and tension-type headache (TTH). **Objective** of the study was to study the association of the single nucleotide variant (SNV) rs2297518 of the *NOS2* gene with the risk of developing AH and clinical “AH + TTH” phenotype in adults living in a large industrial city of Eastern Siberia. **Design and methods.** All participants (N = 91) were divided into two groups: group 1 (patients with AH) — 60 people, including the main subgroup (patients with AH without headache) — 30 people and a comparable subgroup (patients with clinical phenotype “AH + TTH”) — 30 people; group 2 (control — healthy volunteers) — 31 people. Carriage of the SNV rs2297518 gene *NOS2* (locus 17q11.2) was determined using real-time polymerase chain reaction. **Results.** The minor allele A rs2297518 of the *NOS2* gene was statistically significantly associated with a high risk of developing AH (odds ratio (OR) = 8,43 [95% confidence interval (CI): 2,33–30,46], p = 0,000223) and phenotype “AH + TTH” (OR = 5,44 [95% CI: 1,46–20,21], p = 0,006) compared with the control group. The heterozygous genotype GA rs2297518 of the *NOS2* gene also was statistically significantly associated with a high risk of developing AH (OR = 8,17 [95% CI: 2,03–32,79], p = 0,001). **Conclusions.** The study demonstrated that the minor allele A of the SNV rs2297518 (26096597 G > A) of the *NOS2* gene, which encodes the inducible NO-synthase (iNOS), can be considered as a clinically significant genetic biomarker, first of all, of AH in the Caucasian population of Eastern Siberia. At the same time, future studies may clarify the role of this SNV as a genetic biomarker of the “AH + TTH” phenotype.

Key words: arterial hypertension, comorbidity, tension-type headache, nitric oxide, genetic biomarker, *NOS2*, iNOS, rs2297518

For citation: Alyabyeva PV, Reznichenko PA, Shnayder NA, Kaskaeva DS, Petrova MM. The role of the rs2297518 of *NOS2* gene as a genetic biomarker of arterial hypertension and “arterial hypertension and tension-type headache” phenotype (the pilot study in East Siberia). *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2022;28(6):699–709. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-699-709

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [1]. АГ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно в амбулаторном звене здравоохранения (в работе врачей общей врачебной практики, терапевтов и кардиологов).

В мире АГ страдает около трети взрослого населения, и только четверть из этих пациентов достигают целевых цифр артериального давления (АД). Это втрое увеличивает сердечно-сосудистую смертность [1], ставя АГ в ряд основных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых катастроф [2]. Основная причина этой «эпидемии» основывается на современном образе жизни со сниженной физической активностью и нерациональным питанием. Кроме того, высокая распространенность АГ в мировой популяции может быть связана и с низкой комплаентностью пациентов с АГ к приему гипотензивных лекарственных средств, отсутствием регулярного самоконтроля АД, а также оценкой пациентами с АГ уровня своего АД только по сопутствующим субъективным симптомам (главным из которых является головная боль) [3]. Важно заметить, что согласно последнему пересмотру классификации головных болей (2018) [4], головная боль, связанная с АГ, относится к категории 10 — Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза (раздел вторичных головных болей). При этом такая головная боль может возникать только в случае быстрого и значимого подъема АД, а в остальных случаях это расценивается как первичная головная боль — в первую очередь, как головная боль напряжения (ГБН), которая является коморбидным состоянием АГ. В этих случаях имеет место клинический фенотип «АГ + ГБН» [5].

Современная медицинская наука развивается в направлении персонализированной и превентивной медицины. Это объясняет поиск клинических и генетических предикторов клинических фенотипов, объединяющих АГ с одним или более коморбидных ей расстройств [6]. Среди этих фенотипов одним из распространенных, но при этом наименее изученных с точки зрения генетической предрасположенности, является фенотип «АГ + ГБН» [5, 7–9].

Одним из ключевых механизмов развития АГ является эндотелиальная дисфункция [10, 11]. Оксид азота (NO) играет важную роль в эндотелиальной релаксации сосудов. При этом NO участвует в регуляции тонуса как крупных, так и мелких резистивных артерий [12]. NO, продуцируемый эндотелиальными клетками посредством ферментов NO-синтаз

(NOS), вызывает вазодилатацию и АГ, а также обладает антитромботическим и антиатеросклеротическим эффектами [13]. Кроме того, NO является важной сигнальной молекулой, которая участвует в регуляции работы центральной нервной системы и нейротрансмиссии, включая высвобождение норадреналина и дофамина [14, 15]. Также высокие уровни NO участвуют в процессах нейропротекции и защиты широкого диапазона клеток организма от гибели [16].

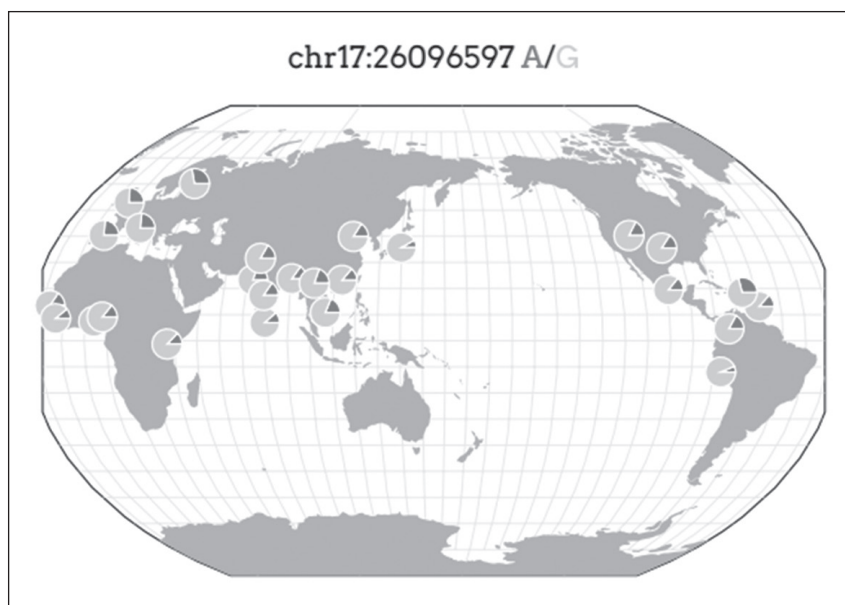
Продукция NO катализируется группой ферментов семейства NOS, среди которых наиболее изучены три изоформы: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Эти изоформы кодируются генами *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*, соответственно [14]. В изучении проблемы генетической предрасположенности к развитию АГ большее внимание уделялось nNOS [10, 17] и eNOS [10, 18–21]. Например, A. Levinsson и соавторы (2014) [17] показали, что носительство минорной аллели rs3782218 гена *NOS1*, кодирующего nNOS, снижает риск развития АГ. А прогностическая роль rs1799983 гена *NOS3*, кодирующего eNOS, в развитии АГ была показана G. T. Rossi и соавторами (2003) [18] в Итальянской популяции, C. Men и соавторами (2011) [19] в Китайской популяции, S. Gamil и соавторами (2017) [20] в Суданской популяции, S. Nasserredine и соавторами (2018) [21] в Марокко и другими.

В то же время роль iNOS недостаточно изучена, хотя эта изоформа является наиболее важной не только с иммунологической точки зрения [22], но и может играть потенциально важную роль в развитии этого фенотипа и в разработке новых персонализированных подходов к его терапии [10].

Основная функция iNOS — это борьба с неблагоприятными факторами окружающей среды за счет индуцибельного повышения ее экспрессии в иммунокомпетентных клетках (в основном, в тонком и толстом кишечнике, почках, печени, легких, сосудах) [14, 23]. Несмотря на то, что NO является свободным радикалом, он не токсичен как таковой. Однако, реагируя с супероксидом, он образует пероксинитрит, который представляет собой высококорреактивный свободный радикал, оказывающий негативное воздействие на ткани. Этот механизм лежит в основе защиты органов и тканей, когда iNOS начинает активироваться и производить NO в высоких концентрациях, блокируя негативные эффекты пероксинитрита [10, 24].

Ген *NOS2*, кодирующий iNOS, локализован на длинном плече хромосомы 17 (локус 17q11.2) [25]. Низкофункциональный однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs2297518 (позиция: chr17:27769571 (GRCh38.p13 (NC_000017.11)) гена *NOS2*, приводящий к за-

Рисунок. География частоты носительства однонуклеотидного варианта rs2297518 гена *NOS 2* в мире [26]



мене гуанина на аденин — миссенс-вариант в экзоне (g.2087, 26096597 G > A, рис. [26]), и, как следствие, к замене аминокислоты серина на лейцин (S (Ser) > L (Leu)) в кодоне 608 (NP_000616.3: p.Ser608Leu) [25], может приводить к снижению функциональной активности iNOS, отсутствию ожидаемого физиологического, индуцированного воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, синтеза NO и недостаточной блокировке негативного воздействия высокоактивных свободных радикалов на органы и ткани человека, включая периферические и церебральные сосуды. Частота мажорной аллели G в европейской и восточно-азиатской популяциях составляет 0,801872 и 0,8746 соответственно, а минорной аллели А — 0,198128 и 0,1254 соответственно, согласно ALFA проекту [25]. А по данным проекта 1000Genomes, частота мажорной аллели G в европейской и восточно-азиатской популяциях составляет 0,7684 и 0,8482 соответственно, а минорной аллели А — 0,2316 и 0,1518 соответственно [25]. Однако клиническое значение ОНВ rs2297518 гена *NOS2* при мультифакторных заболеваниях, включая АГ и ГБН, недостаточно изучено, хотя отмечается повышение научного интереса к этому биомаркеру с 2006 года, когда было опубликовано первое исследование его роли в оксидативном стрессе [27]. К 2022 году проведено около 60 ассоциативных генетических исследований ОНВ rs2297518 гена *NOS2* [25], посвященных проблеме атеросклероза [28], тромбозов [28], оксидативного стресса [27, 29], АГ [7, 8, 9], первичных головных болей [30, 31, 32], депрессии [33], воспаления [34, 35, 36], нейродегенерации [37], старения [38] и другому. Ассоциатив-

ные генетические исследования роли этого ОНВ как биомаркера первичных головных болей пока одиночные, но демонстрируют его потенциальную предиктивную роль при кластерной головной боли [32] и мигрени [30, 31, 39], но при исследовании его роли в развитии ГБН и фенотипа «АГ + ГБН» нами не найдено [10].

Это объясняет потенциально важную роль этого ОНВ как генетического биомаркера АГ и ее коморбидных состояний (фенотипов), включая первичную головную боль [10, 39] и актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — изучение ассоциации ОНВ rs2297518 гена *NOS2*, кодирующего индуцибельную NO-синтазу, с риском развития АГ и клинического фенотипа «АГ + ГБН» у взрослых трудоспособного возраста, проживающих в крупном промышленном городе Восточной Сибири.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках комплексной темы «Клинико-генетические предикторы фенотипа ГБН + АГ» (рег. № 122030300108–6 от 03.03.2022). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 101/2020 от 31.10.2020) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Работа выполнена на базе центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные техноло-

гии» и кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в рамках договора о научном сотрудничестве с Институтом персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. Срок выполнения исследования: октябрь 2020 года — июль 2022 года. Тип исследования: observational, открытое, cross-sectional.

Размер выборки рассчитывался по методу номограммы Альтмана с использованием онлайн-калькулятора MedStatistic, доступного по электронному адресу <https://medstatistic.ru/>. Использовали уровень значимости (альфа) 5 % (0,05) и мощность (1-бета) 90 % (0,9). Величина ожидаемой частоты явления в основной группе (развитие ГБН у больных АГ, то есть развитие фенотипа «АГ + ГБН») составила 59,2 % (с учетом проведенного нами ранее метаанализа [40]). Величина ожидаемой частоты явления в контрольной группе (отсутствие головной боли у больных АГ) составила 15,0 % (с учетом результатов метаанализа [40]). Величина стандартизированной разницы равнялась 0,91. Так, по номограмме Альтмана количество изучаемых случаев должно быть не менее 26 в каждой группе. Показатель отсева для этого исследования был выбран равным 10 %. Таким образом, размер выборки каждой группы должен был составлять не менее 29 участников в каждой, чтобы выявить различия между группами.

Для контроля систематической ошибки выборки использовались следующие меры: определялась генеральная совокупность и основа целевой выборки (список лиц, включенных в выборку); согласовывалась основа выборки с генеральной совокупностью (насколько это возможно); опросы и обследование участников исследования были максимально короткими, информативными, понятными и доступными; выгода участников исключалась.

Целевая выборка включала 91 участника европейского происхождения трудоспособного возраста, проживающего в Красноярске — крупном промышленном городе Восточной Сибири.

Все участники (N = 91) были разделены на две группы наблюдения: группа 1 (пациенты с АГ) — 60 человек (средний возраст — $53,15 \pm 6,4$ лет), включая основную подгруппу (пациенты с АГ без головной боли) — 30 человек (средний возраст — $53,6 \pm 7,1$ лет) и сопоставимую подгруппу (пациенты с клиническим фенотипом «АГ + ГБН») — 30 человек (средний возраст — $52,7 \pm 5,7$ лет); группа 2 (контрольная — здоровые добровольцы) — 31 человек (средний возраст — $52,7 \pm 6,7$ лет). Группы

и подгруппы были сопоставимы между собой по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Критерии включения в группу 1 ($n_1 = 60$): больные с установленным диагнозом гипертоническая болезнь 1–2-й степени, I–III стадии; среднего возраста (45–65 лет), жители города Красноярска, соблюдавшие и выполнившие протокол настоящего исследования. Диагноз гипертонической болезни устанавливался на основании критериев Клинических рекомендаций Российского общества кардиологов (2020) [41], диагноз ГБН — на основании критериев Международной классификации головных болей III пересмотра (2018) [4]. Критерии исключения из исследования: пациенты с симптоматической АГ, коморбидные соматические заболевания (сахарный диабет, хроническая болезнь почек), возраст до 45 лет и старше 65 лет; жители других регионов Сибири и России; низкий комплаенс участника.

Определение носительства ОНВ rs2297518 гена NOS2 (локус 17q11.2) осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием диагностического оборудования Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) и технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems, США).

У пациентов в асептических условиях брали кровь из кубитальной вены в объеме 10 мл в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор этлендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК из 0,1 мл взвеси лейкоцитов осуществляли сорбционным методом с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103–20, «АмплиПрайм», Россия) согласно инструкции производителя. К 100 мкл лейкоцитарной взвеси, перенесенной в пробирку объемом 1,5 мл типа «Эппендорф» с замком, добавляли 300 мкл лизирующего раствора, после чего инкубировали при комнатной температуре 10 минут. В каждую пробирку вносили по 25 мкл универсального сорбента, перемешивали с использованием центрифуги-вортекса Multi-Spin MSC-6000 (BioSan, Латвия), для связывания ДНК с сорбентом инкубировали в штативе в течение 2 минут при комнатной температуре и повторяли процедуру, увеличив инкубацию до 5 минут. Универсальный сорбент осаждали на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) в течение 30 секунд при скорости вращения 5000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли с помощью медицинского отсасывателя (ОМ-1, Россия) отдельным наконечником для каждого образца во избежание контаминации. Для очищения универсального сорбента от клеточных дериватов в каждую пробирку вносили по 300 мкл раствора для отмывки

№ 1, тщательно перемешивали с помощью центрифуги-вортекса и осаждали путем центрифугирования в течение 30 секунд при скорости 5000 об/мин, супернатант удаляли отсасывателем, используя отдельный наконечник для каждого образца. Процедуру отмывки повторяли двукратно, внося по 500 мкл раствора для отмывки № 2 в каждую пробирку, центрифугировали 30 секунд при скорости вращения 10000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли из каждой пробы отдельным наконечником. Для подсушивания универсального сорбента пробирки с открытой крышкой помещали в термостат ТЕРМО 24–15 (Biokom, Россия) на 10 минут при температуре 65 °С. Для элюирования ДНК в пробирки добавляли по 50 мкл ТЕ-буфера, ресуспендировали и инкубировали в термостате в течение 5 минут при температуре 65 °С, периодически встряхивая на вортексе. Для удаления освобожденного от ДНК сорбента пробирки центрифугировали 1 минуту при скорости вращения 12000 об/мин. Надосадочную жидкость, содержащую ДНК, переносили в чистые маркированные пробирки и хранили при температуре –20 °С.

Для rs2297518 гена *NOS2* производилась детекция двух аллельных вариантов, где: G — это мажорная (распространенная или часто встречающаяся) аллель; A — это минорная (редкая) аллель (рис. [26]). Соответственно, изучаемые генотипы обозначались следующим образом: гомозиготный генотип по мажорной аллели — GG (гуанин/гуанин), гетерозиготный генотип — GA (гуанин/аденин), гомозиготный генотип по минорной аллели — AA (аденин/аденин).

По результатам исследования в программе Excel (Microsoft, США, 2013) была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM, США, 2013) и онлайн-калькулятора «Медицинская статистика», доступного по электронному адресу <https://medstatistic.ru/>, проведена статистическая обработка полученных результатов.

Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для количественных показателей в случае нормального распределения показателя (возраст) рассчитывали среднее значение со среднеквадратическим отклонением; для количественных показателей в случае ненормального распределения показателя (все остальные сравниваемые признаки) — медиану и перцентили (Me [Q25; Q75]); для качественных показателей — абсолютные и относительные показатели с указанием процентных долей и ошибок долей.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы непараметрической статисти-

стики — критерий Манна–Уитни, параметрической статистики — t-критерий Стьюдента. Межгрупповые различия признавались как статистически значимые при значении $p < 0,05$. Достоверность различий между показателями трех независимых выборок (в случае ненормального распределения показателя) оценивали по непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса. В случае статистически значимой разницы проводилось последующее попарное сравнение. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2).

Распределение генотипов по исследуемым полиморфным аллельным вариантам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. При попарном сравнении частот генотипов использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Риск развития фенотипа «АГ + ГБН» оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Настоящее исследование частоты носительства мажорных и минорных аллелей ОНВ rs2297518 гена *NOS2* среди жителей крупного промышленного города Восточной Сибири (город Красноярск) продемонстрировало, что выборка согласовывалась с равновесием Харди–Вайнберга во всех группах наблюдения: основная группа (АГ) — $\chi^2 = 0,37$, $p = 0,83$; сопоставимая группа (АГ + ГБН) — $\chi^2 = 0,405$, $p = 0,82$; контрольная группа — $\chi^2 = 0,08$, $p = 0,96$. Для оценки полученных данных использовались две модели: мультипликативная и общая/аддитивная, для оценки частот аллелей и генотипов соответственно.

Частота носительства аллелей и генотипов rs2297518 гена *NOS2* представлена в таблице 1.

Частота носительства минорной аллели A rs2297518 гена *NOS2* была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами: в 6,25 раз в основной группе (АГ без головной боли) по сравнению с контрольной группой и в 4,5 раза в сопоставимой группе (АГ + ГБН) по сравнению с контрольной группой: 30,0 % против 4,8 % ($p = 0,000233$) и 21,7 % против 4,8 % ($p = 0,006$) соответственно.

Частота носительства гетерозиготного генотипа GA была статистически значимо выше в основной группе (АГ без головной боли) по сравнению с контрольной группой (46,7 % против 9,7 %, $p = 0,001$) и в сопоставимой группе (АГ + ГБН) по сравнению с контрольной группой (30,0 % против 9,7 %, $p = 0,046$). Построение рецессивной модели, то есть сравнение частот носительства гомозиготно-

Таблица 1

**ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО
ВАРИАНТА RS2297518 ГЕНА NOS2 В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Аллели, генотипы	АГ	АГ + ГБН	Контроль
G	42 (70,0%)	47 (78,3%)	59 (95,2%)
A	18 (30,0%)	13 (21,7%)	3 (4,8%)
GG	14 (46,7%)	19 (63,3%)	28 (90,3%)
GA	14 (46,7%)	9 (30,0%)	3 (9,7%)
AA	2 (6,6%)	2 (6,7%)	0 (0%)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ГБН — головная боль напряжения.

Таблица 2

**ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРИАНТА
RS2297518 ГЕНА NOS2**

Аллели, генотипы	χ^2	p	ОШ, абс.	95 % ДИ
«АГ» против «Контроль»				
G	13,547	0,000223*	0,12	0,03–0,43
A			8,43	2,33–30,46
GG	13,772	0,001*	0,09	0,02–0,38
GA			8,17	2,03–32,79
AA			–	–
«АГ + ГБН» против «Контроль»				
G	7,578	0,006*	0,18	0,05–0,67
A			5,44	1,46–20,21
GG	6,709	0,035*	0,19	0,05–0,75
GA			4,0	0,96–16,61
AA			–	–
«АГ» против «АГ + ГБН»				
G	1,087	0,297	1,55	0,68–3,54
A			0,65	0,28–1,47
GG	1,845	0,398	1,97	0,7–5,54
GA			0,49	0,17–1,41
AA			1,0	0,13–7,6

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ГБН — головная боль напряжения.

го генотипа AA по минорной аллели, не представлялось возможным, так как среди представителей контрольной группы в исследуемой выборке не было идентифицировано носителей рецессивного гомозиготного генотипа AA.

Риски развития АГ и фенотипа «АГ + ГБН» среди наблюдаемых пациентов представлены в таблице 2. Минорная аллель A rs2297518 гена NOS2 была статистически значимо ассоциирована с высоким риском развития АГ (ОШ = 8,43 [95 % ДИ: 2,33–30,46], $p = 0,000223$) и фенотипа «АГ + ГБН»

(ОШ = 5,44 [95 % ДИ: 1,46–20,21], $p = 0,006$) по сравнению с контрольной группой. При анализе ассоциации гетерозиготного генотипа GA rs2297518 гена NOS2 также была выявлена его статистически значимая ассоциация с высоким риском развития АГ (ОШ = 8,17 [95 % ДИ: 2,03–32,79], $p = 0,001$) и фенотипа АГ + ГБН (ОШ = 4,0 [95 % ДИ: 0,96–16,61], $p = 0,035$) по сравнению со здоровыми добровольцами, хотя ассоциация этого генотипа с развитием фенотипа «АГ + ГБН» была на нижней границе статистической значимости.

Также было проведено сравнение частот носительства мажорной и минорной аллелей ОНВ rs2297518 гена *NOS2* между гипертензивными пациентами без головной боли и с ГБН (основная и сопоставимая группы). Однако статистически значимых межгрупповых различий в частоте носительства как мажорной G (70,0% против 78,3%), так и минорной A (30,0% против 21,7%) аллелей не найдено ($p = 0,297$). При оценке частот генотипов между наблюдаемыми группами участников настоящего исследования статистически значимых различий также не было ($p = 0,398$) как для гетерозиготного генотипа GA (46,7% против 30,0%), так и для гомозиготных генотипов GG (46,7% против 63,3%) и AA (6,6% против 6,7%) соответственно.

Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование ассоциации ОНВ rs2297518 гена *NOS2* с развитием АГ на территории Восточной Сибири. Ранее проведенные нами тематические обзоры [10, 39] продемонстрировали, что ассоциативные генетические исследования роли iNOS и аллельных вариантов кодирующего этот фермент гена *NOS2* в развитии АГ и первичных головных болей пока одиночные, а их результаты противоречивые. Возможно, противоречивость результатов ранее проведенных ассоциативных генетических исследований обусловлены этнической и расовой неоднородностью выборок, а также различными климато-географическими условиями регионов проживания включенных в эти исследования участников.

Так, Z. Zhai и соавторы (2018) [7] изучили роль ОНВ гена *NOS2*, включая rs2297518, в развитии АГ на примере выборки азиатских пациентов (китайская популяция). Согласно результатам исследования, частота носительства минорной аллели A rs2297518 была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой (13,0% против 8,7%, $p < 0,0001$), а частота носительства генотипов AA (7,9% против 4,7%) и GA (10,1% против 7,9%) также была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению с контролем ($p = 0,0006$). Эти результаты согласуются с результатами нашего исследования, поскольку на примере выборки европеоидной расы (сибирская популяция России) была показана статистически значимая ассоциация минорной аллели A ($p = 0,000233$) и гетерозиготного генотипа GA ($p = 0,001$) с развитием АГ.

Кроме того, Z. Zhai и соавторы (2018) [7] выстроили генетические модели, получив статистически значимую ассоциацию rs2297518 с АГ в аддитивной (ОШ = 1,35 [95% ДИ: 1,15–1,57], $p < 0,01$) и доми-

нантной (GG против GA + AA: ОШ = 1,52 [95% ДИ: 1,21–1,91], $p < 0,01$) моделях в азиатской популяции (китайцы). Наше исследование продемонстрировало сопоставимые результаты в европейской популяции (русские, проживающие в Восточной Сибири): нам удалось построить аддитивную генетическую модель (ОШ = 8,17 [95% ДИ: 2,03–32,79], $p = 0,001$).

G. H. Oliveira-Paula и соавторы (2013) [8] показали значимую ассоциацию носительства генотипов rs2297518 с минорной аллелью A (GA и AA) с повышенным риском развития АГ (GG против GA + AA: ОШ = 2,05 [95% ДИ: 1,16–3,75], $p = 0,016$) в бразильской популяции, что сопоставимо с результатами ранее проведенного исследования в китайской популяции [7] и результатами нашего исследования в российской популяции.

В то же время в исследовании S. T. Nikkari и соавторов (2015) [9], проведенном в финской популяции, частота носительства минорной аллели A статистически значимо не отличалась у пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными участниками (9% против 11%, $p = 0,416$). Авторы не обнаружили статистически значимых ассоциаций изучаемых генотипов rs2297518 с развитием АГ (GG против GA + AA (в группе пациентов 50 лет): ОШ = 1,2 [95% ДИ: 0,86–1,69], $p = 0,27$) в Финляндии, в отличие от аналогичных исследований, проведенных в Бразилии [8], Китае [7] и нашего исследования, проведенного в Восточной Сибири (Россия).

Несмотря на повышение интереса исследователей к изучению роли гена *NOS2* и фермента iNOS в развитии АГ, ранее проведенных ассоциативных генетических исследований роли гена *NOS2* и фермента iNOS в развитии ГБН и фенотипа «АГ + ГБН» нами не найдено. Исследование роли ОНВ rs2297518 гена *NOS2* с развитием фенотипа «АГ + ГБН», как нам известно, является первым [10]. Так, ассоциативные генетические исследования некоторых ОНВ гена *NOS2* проводились у пациентов с другими формами первичных головных болей, но не с ГБН. Например, у носителей гаплотипа AA ОНВ rs2297518 и rs2779249 гена *NOS2* был показан более высокий риск развития других первичных головных болей: мигрени (ОШ = 2,65 [95% ДИ: 1,34–5,22], $p = 0,0027$) [30, 31, 39], кластерной головной боли ($\chi^2 = 5,21$; $p = 0,022$) [32].

Нами высказана гипотеза о том, что минорная аллель A rs2297518 гена *NOS2* может быть рассмотрена как генетический предиктор (биомаркер) высокого риска развития не только АГ, но и формирования неблагоприятного с позиции клинических исходов [40] фенотипа «АГ + ГБН». Проведенное нами исследование в целом подтвердило эту гипотезу на примере европейской популяции жителей

крупного промышленного города Восточной Сибири. Хотя следует признать, что статистическая значимость ассоциации носительства минорной аллели А была выше в основной группе (пациенты с АГ без головной боли) по сравнению с сопоставимой группой (пациенты с фенотипом «АГ + ГБН»). Вероятно, продолжение настоящего исследования с увеличением объема выборок позволит получить более достоверные результаты. Кроме того, учитывая этническую неоднородность жителей Восточной Сибири, было бы интересным расширение выборки за счет включения жителей азиатских этнических групп (например, хакасов, тувинцев и других).

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что минорная аллель А ОНВ rs2297518 (26096597 G > A) гена *NOS2*, кодирующего фермент iNOS, может рассматриваться как клинически значимый генетический биомаркер, в первую очередь АГ в европейской популяции жителей Восточной Сибири. В то же время будущие исследования могут уточнить роль этого ОНВ как генетического биомаркера фенотипа «АГ + ГБН».

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность руководителю (доктору медицинских наук Д. В. Дмитренко) и сотрудникам лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России за помощь в проведении генетической диагностики. / The authors express their gratitude to the Head (Doctor of Medical Sciences Dmitrenko D. V.) and the Staff of the Laboratory of Medical Genetics of the V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University for assistance in conducting genetic diagnostics.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено в рамках внутривузовского гранта для поддержки исследований молодых ученых ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (приказ ректора № 462-осн. от 12.07.2021). / The study was carried out within the framework of an intra-university grant to support the research of young scientists of the V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Rector's Order No. 462-osn. dated 12.07.2021).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(1):38–45. doi:10.1038/ajh.2009.191
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
3. Алябьева П. В., Храмченко М. А., Шнайдер Н. А., Каскаева Д. С., Петрова М. М., Насырова Р. Ф. Случай поздней диагностики клинического фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия». *Лечащий врач*. 2022;25(7–8):21–26. doi:10.51793/OS.2022.25.8.003 [Alyabieva PV, Kravchenko MA, Shnaider NA, Kaskaeva DS, Petrova MM, Nasyrova RF. A case of late diagnosis of the clinical phenotype “tension-type headache and arterial hypertension”. *Lechaschi Vrach J*. 2022;25(7–8):21–26. In Russian]. doi:10.51793/OS.2022.25.8.003
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi:10.1177/0333102417738202
5. Петрова М. М., Москалева П. В., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф. Коморбидность артериальной гипертензии и головной боли напряжения. *Кардиология*. 2020;60(10):132–140. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1363 [Petrova MM, Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020;60(10):132–140. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1363
6. Морозова Н. И., Мулерова Т. А., Цыганкова Д. П., Индукаева Е. В., Баздырев Е. Д., Нахратова О. В. и др. Факторы, предрасполагающие к прогрессированию атеросклероза каротидных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(1):37–44. doi:10.20333/25000136-2022-1-37-44 [Morozova NI, Mulerova TA, Tsygankova DP, Indukaeva EV, Bazdyrev ED, Nahratova OV et al. Factors predisposing to carotid atherosclerosis progression in patients with arterial hypertension. *Sib Med Rev*. 2022;(1):37–44. In Russian]. doi:10.20333/25000136-2022-1-37-44
7. Zhai Z, Wang Z, Wang L, Chen S, Ren H, Wang D. Relationship between inducible NOS single-nucleotide polymorphisms and hypertension in Han Chinese. *Herz*. 2017;43(5): 461–465. doi:10.1007/s00059-017-4591-0
8. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Coeli-Lacchini FB, Junior HM, Tanus-Santos JE. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with hypertension and responsiveness to antihypertensive drug therapy. *Gene*. 2013;515(2):391–395. doi:10.1016/j.gene.2012.12.059
9. Nikkari ST, Määttä KM, Kunnas TA. Functional inducible nitric oxide synthase gene variants associate with hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e1958. doi:10.1097/MD.0000000000001958
10. Shnayder N, Petrova M, Moskaleva P, Shesternya P, Pozhilenkova E, Nasyrova R. The role of single-nucleotide variants of NOS 1, NOS 2, and NOS 3 genes in the comorbidity of arterial hypertension and tension-type headache. *Molecules*. 2021;26(1556):1–15. doi:10.3390/brainsci11060753
11. Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д., Яковлева Н. Ф. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010;4(64):7–11 [Popova AA, Berezikova EN, Mayanskaya SD, Yakovleva NF. Mechanism of endothelial dysfunction development. *Sib Med Rev*. 2010;4(64):7–11. In Russian].

12. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. Глава 4. Сердечно-сосудистая система и генерация оксида азота. Москва: ИД Медпрактика-М, 2004. С. 61–76 [Golikov PP. Nitric oxide in emergency diseases. Chapter 4. Cardiovascular system and generation of nitric oxide. Moscow: PH Medpraktika-M; 2004. P. 61–76].
13. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: Recent advances. *Pharmacol Rev*. 2009;61(1):62–97. doi:10.1124/pr.108.000547
14. Nasyrova R, Moskaleva P, Vaiman E, Shnayder N, Blatt N, Rizvanov A. Genetics factors of nitric oxid's system in psychoneurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1604. doi:10.3390/ijms21051604
15. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;52(3):289–290. doi:10.1016/s0920-9964(00)00169-9
16. Hancock DB, Martin ER, Vance JM, Scott WK. Nitric oxide synthase genes and their interactions with environmental factors in Parkinson's disease. *Neurogenetics*. 2008;9(4):249–262. doi:10.1007/s10048-008-0137-1
17. Levinsson A, Olin AC, Björck L, Rosengren A, Nyberg F. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. *Nitric Oxide*. 2014;39:1–7. doi:10.1016/j.niox.2014.03.164
18. Rossi GP, Taddei S, Virdis A, Cavallin M, Ghiadoni L, Favilla S et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):938–945. doi:10.1016/s0735-1097(02)03011-5
19. Men C, Tang K, Lin G, Li J, Zhan Y. ENOS-G894T polymorphism is a risk factor for essential hypertension in China. *Indian J Biochem Biophys*. 2011;48(3):154–157.
20. Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):128. doi:10.1186/s12881-017-0491-7
21. Nassereddine S, Idrissi HH, Habbal R, Abouelfath R, Korch F, Haraka M et al. The polymorphism G894T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):127. doi:10.1186/s12881-018-0638-1
22. Mattila JT, Thomas AC. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns. *Front Immunol*. 2014;5:478. doi:10.3389/fimmu.2014.00478
23. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djurinov D, Odeberg J et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397–406. doi:10.1074/mcp.M113.035600
24. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in headache. Indeed, selective n-NOS and i-NOS inhibitors are already in early clinical development. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):183–190. doi:10.1016/j.nurt.2010.03.006
25. NCBI. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/> (accessed on 8 September 2022).
26. Geography of Genetic Variants Browser. Available online: <http://www.popgen.uchicago.edu/ggv> (accessed on 8 September 2022)
27. Wang L, Wang X, Laird N, Zuckerman B, Stubblefield P, Xu X. Polymorphism in maternal LRP8 gene is associated with fetal growth. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):770–777. doi:10.1086/503712
28. Yi X, Zhu L, Sui G, Li J, Luo H, Yu M et al. Inflammation and endothelial function relevant genetic polymorphisms and carotid plaque in Chinese population. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(9):978–994. doi:10.5551/jat.53074
29. O'Neill S, Brault J, Stasia MJ, Knaus UG. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol*. 2015;6:135–156. doi:10.1016/j.redox.2015.07.009
30. Mansur TOS, Gonçalves FM, Martins-Oliveira A, Speciali JG, Dach F, Lacchini R et al. Inducible nitric oxide synthase haplotype associated with migraine and aura. *Mol Cell Biochem*. 2012;364(1–2):303–308. doi:10.1007/s11010-012-1231-0
31. Gonçalves FM, Luizon MR, Speciali JG, Martins-Oliveira A, Dach F, Tanus-Santos JE. Interaction among nitric oxide (NO)-related genes in migraine susceptibility. *Mol Cell Biochem*. 2012;370(1–2):183–189. doi:10.1007/s11010-012-1409-5
32. Ran C, Michalska JM, Fourier C, Sjöstrand C, Waldenlind E, Steinberg A et al. Analysis of NOS Gene polymorphisms in relation to cluster headache and predisposing factors in Sweden. *Brain Sci*. 2020;11(1):34. doi:10.3390/brainsci11010034
33. Wigner P, Czarny P, Synowiec E, Bijak M, Bialek K, Talarowska M et al. Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression. *Eur Psychiatry*. 2018;48:38–48. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.10.012
34. Wang Y, Huang X, He F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3929–3935. doi:10.3892/etm.2019.8044
35. Yamamoto Y, Kiyohara C, Suetsugu-Ogata S, Hamada N, Nakanishi Y. Biological interaction of cigarette smoking on the association between genetic polymorphisms involved in inflammation and the risk of lung cancer: a case-control study in Japan. *Oncol Lett*. 2017;13(5):3873–3881. doi:10.3892/ol.2017.5867
36. Wang Z, Feng K, Yue M, Lu X, Zheng Q, Zhang H et al. A non-synonymous SNP in the NOS2 associated with septic shock in patients with sepsis in Chinese populations. *Hum Genet*. 2013;132(3):337–346. doi:10.1007/s00439-012-1253-4
37. Paul KC, Sinsheimer JS, Rhodes SL, Cockburn M, Bronstein J, Ritz B. Organophosphate pesticide exposures, nitric oxide synthase gene variants, and gene-pesticide interactions in a case-control study of Parkinson's disease, California (USA). *Environ Health Perspect*. 2016;124(5):570–577. doi:10.1289/ehp.1408976
38. Montesanto A, Crocco P, Tallaro F, Pisani F, Mazzei B, Mari V et al. Common polymorphisms in nitric oxide synthase (NOS) genes influence quality of aging and longevity in humans. *Biogerontology*. 2013;14(2):177–186. doi:10.1007/s10522-013-9421-z
39. Moskaleva PV, Shnayder NA, Petrova MM, Kaskaeva DS, Gavriluk OA, Radostev SV et al. The role of single nucleotide variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in the development of the phenotype of migraine and arterial hypertension. *Brain Sci*. 2021;11(6):753. doi:10.3390/brainsci11060753
40. Москалева П. В., Храмченко М. А., Карпенкова А. Д., Петрова М. М., Шнайдер Н. А. Современные представления о патогенезе головной боли напряжения и о механизмах развития фенотипа «головная боль напряжения и артериальная гипертензия». *Российский неврологический журнал*. 2022;27(2):22–33. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-22-33 [Moskaleva PV, Khranchenko MA, Karpenkova AD, Petrova MM, Shnayder NA. Modern concepts about pathogenesis of the tension-type headache and mechanisms of development of the tension-type headache and arterial hypertension phenotype. *Russ Neuro J*. 2022;27(2):22–33. In Russian]. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-22-33
41. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;3786. In Russian].

Информация об авторах

Алябьева Полина Викторовна — аспирант центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8833-1052, e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru;

Резниченко Полина Анатольевна — студентка 6 курса Лечебного факультета ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5965-4362, e-mail: polina.reznichenko.98@mail.ru;

Шнайдер Наталья Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ведущий научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: naschnaider@yandex.ru;

Каскаева Дарья Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0794-2530, e-mail: dashakas.ru@mail.ru;

Петрова Марина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8493-0058, e-mail: stk99@yandex.ru.

Author information

Polina V. Alyabyeva, Post Graduate Student of Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies” of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-8833-1052, e-mail: polina-moscaleva@yandex.ru;

Polina A. Reznichenko, Student of Medical Faculty of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-5965-4362, e-mail: polina.reznichenko.98@mail.ru;

Natalia A. Shnyder, DSci (Med), Professor, Leading Researcher of Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies” of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Leading Researcher of Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, ORCID: 0000-0002-2840-837X, e-mail: naschnaider@yandex.ru;

Darya S. Kaskaeva, MD, Associate Professor of Department of Outpatient Therapy and Family Medicine of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-0794-2530, e-mail: dashakas.ru@mail.ru;

Marina M. Petrova, DSci (Med), Professor, Head of Department of Outpatient Therapy and Family Medicine of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-8493-0058, e-mail: stk99@yandex.ru.