

# Ассоциация полиморфизма *rs556621* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Светлана Юрьевна Никулина<sup>1</sup>, Владимир Абрамович Шульман<sup>1</sup>,  
Анна Александровна Чернова<sup>1</sup>, Семен Владимирович Прокопенко<sup>1</sup>,  
Дмитрий Александрович Никулин<sup>1,2</sup>, Ирина Михайловна Платунова<sup>3</sup>,  
Светлана Сергеевна Третьякова<sup>1\*</sup>, Владимир Николаевич Максимов<sup>4</sup>,  
Анна Александровна Гуражева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России. Россия, 660037, Красноярск, ул. Коломенская, 26

<sup>3</sup> Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная 12

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175-1

**Цель.** Изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *rs556621* (G>T) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития, являющихся представителями восточносибирской популяции.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 260 пациентов (157 мужчин и 103 женщины) с ОНМК (средний возраст 57,0 [51,0-62,0]) и 272 представителя (170 мужчин и 102 женщины) контрольной группы (средний возраст 55,0 [51,0-62,0]). Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Пациенты основной группы имели артериальную гипертензию, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемию, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа обследована в рамках международного проекта HAPIEE. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

**Результаты.** Статистически значимых различий частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма *rs556621* (G>T) в подгруппе пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы не выявлено. Частота редкого генотипа ТТ среди пациентов с ОНМК составила 13,3±4,16%, среди здоровых лиц – 8,8±3,37% (p=0,1). Гендерных различий при сравнении частот генотипов и аллелей также не выявлено (p>0,05). Частоты генотипа ТТ были примерно одинаковы в подгруппе пациентов с артериальной гипертензией (13,1±4,22%) и в контрольной группе (7,4±5,25%) (p>0,05). Не наблюдалось статистически значимых различий в частотах редкого генотипа исследуемого полиморфизма в подгруппе пациентов с наджелудочковыми тахикардиями (20,0±14,37%), гиперкоагуляцией (15,9±7,64%) и контрольной группой (8,8±3,37%), p>0,05. Установлена статистически значимая связь редкого генотипа ТТ однонуклеотидного полиморфизма *rs556621* (G>T) с развитием ОНМК у пациентов с дислипидемией и атеросклеротическим поражением коронарных артерий (p=0,041; отношение шансов 1,86, 95% доверительный интервал 1,02-3,41).

**Заключение.** Генотип ТТ однонуклеотидного полиморфизма *rs556621* (G>T) повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с дислипидемией и атеросклерозом брахиоцефальных артерий по сравнению с носителями генотипов GG и GT. Полученные данные рекомендовано учитывать при решении вопроса о назначении гиполипидемической, дезагрегантной, антикоагулянтной терапии.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, *rs556621*.

**Для цитирования:** Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Прокопенко С.В., Никулин Д.А., Платунова И.М., Третьякова С.С., Максимов В.Н., Гуражева А.А. Ассоциация полиморфизма *rs556621* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):634-640. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-634-640

## Association of *rs556621* Polymorphism with Development of Stroke in Patients with Cardiovascular Pathology

Svetlana Yu. Nikulina<sup>1</sup>, Vladimir A. Shulman<sup>1</sup>, Anna A. Chernova<sup>1</sup>, Semen V. Prokopenko<sup>1</sup>, Dmitry A. Nikulin<sup>1,2</sup>, Irina M. Platonova<sup>3</sup>, Svetlana S. Tretyakova<sup>1\*</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>4</sup>, Anna A. Gurazheva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>2</sup> Federal Siberian Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia Kolomenskaya ul. 26, Krasnoyarsk, 660037 Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 n.a. I.S. Berzon  
Instrumentalnaya ul. 12, Krasnoyarsk, 660123 Russia

<sup>4</sup> Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Borisa Bogatkova ul. 175-1, Novosibirsk, 630089 Russia

**Aim.** To study the association of single nucleotide polymorphism *rs556621* (G>T) with development of stroke in patients of the East Siberian population with cardiovascular pathology and risk factors.

**Material and methods.** The study involved 260 patients (157 men and 103 women) with stroke (mean age 57.0 [51.0-62.0]) and 272 patients (170 men and 102 women) of the control group (mean age 55.0 [51.0-62.0]). The examination of the main group included: collection of complaints, anamnesis, clinical examination, computed tomography of the brain, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of extracranial brachiocephalic arteries, daily blood pressure and heart rate monitoring, analysis of the blood coagulation system. The patients of the main group have arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardias, dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, disorders of the hemostatic system. The control group was studied in the framework of the HAPIEE international project. Molecular genetic research was performed by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** There were no statistically significant differences in the frequencies of genotypes and single nucleotide polymorphism *rs556621* alleles (G>T) in the subgroup of patients with stroke and those in the control group. The frequency of the rare TT genotype among patients with stroke was  $13.3\% \pm 4.16$ , among healthy individuals –  $8.8 \pm 3.37\%$  ( $p=0.1$ ). Gender differences when comparing the frequencies of genotypes and alleles were also not detected ( $p>0.05$ ). The frequencies of the TT genotype were approximately the same in the subgroup of patients with arterial hypertension ( $13.1\% \pm 4.22$ ) and in the control group ( $7.4 \pm 5.25\%$ ;  $p>0.05$ ). No significant differences were observed in the frequencies of the rare genotype of the studied polymorphism in the subgroup of patients with supraventricular tachycardias ( $20.0 \pm 14.37\%$ ), hypercoagulability ( $15.9 \pm 7.64\%$ ) and the control group ( $8.8 \pm 3.37\%$ ),  $p>0.05$ . A statistically significant relationship was found between the rare genotype TT of single nucleotide polymorphism *rs556621* (G>T) and the development of stroke in patients with dyslipidemia and atherosclerotic lesions of the coronary arteries ( $p=0.041$ ; odds ratio 1.86, 95% confidence interval 1.02-3.41).

**Conclusion.** The genotype of TTs of single nucleotide polymorphism *rs556621* (G>T) increases the risk of developing stroke in patients with dyslipidemia and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries compared with carriers of the GG and GT genotypes. The obtained data are recommended to be considered when prescribing lipid-lowering and antithrombotic therapy.

**Keywords:** stroke, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, *rs556621*.

**For citation:** Nikulina S.Y., Shulman V.A., Chernova A.A., Prokopenko S.V., Nikulin D.A., Platunova I.M., Tretyakova S.S., Maksimov V.N., Gurazheva A.A. Association of *rs556621* Polymorphism with Development of Stroke in Patients with Cardiovascular Pathology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):634-640. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-634-640

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tretyakova-svet@mail.ru

Received/Поступила: 13.05.2019

Accepted/Принята в печать: 24.06.2019

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) *rs556621* (G>T) локализован на коротком плече 6 хромосомы, локус 6p21.1. Наиболее близко к указанному полиморфизму расположены гены *CDC5L* и *SUPT3H*. Предполагаемым механизмом реализации действия полиморфизма в развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является кардиогенная эмболия [1].

В 2012 г. были опубликованы результаты геном-ассоциированного исследования факторов риска ишемического инсульта (ИИ). В исследование было включено 1162 случая ишемического инсульта и 1244 здоровых лиц населения Австралии. В результате исследования был идентифицирован новый локус восприимчивости к ИИ в локусе 6p21.1 (полиморфизм *rs556621*; отношение шансов [ОШ]=1,62;  $p=3,9 \times 10^{-8}$ ) [2].

Крупное исследование генетических маркеров ишемического инсульта было проведено среди представителей голландской популяции. 10 ОНП в 8 различных локусах было изучено у 1375 пациентов с ишемическим инсультом и его подтипами (атеросклероз крупных артерий, заболевания мелких сосудов и кардиоэмболический инсульт) и у 1533 лиц контрольной группы. Методом многопараметрической логистиче-

ской регрессии была подтверждена связь ИИ с локусами 16q22 и 4q25. Остальные локусы, в том числе и 6p21.1, не показали статистически значимых ассоциаций с ИИ [3].

Изучение ассоциации полиморфизма *rs556621* с ишемическим инсультом было проведено в китайской популяции в исследовании случай-контроль, в котором приняли участие 659 пациентов с ИИ и 650 лиц контрольной группы. Вариант *rs556621* был связан с повышенным риском инсульта (доминантная модель: ОШ=1,42; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,01-1,99;  $p=0,010$ ; рецессивная модель: ОШ=1,40; 95%ДИ 1,05-1,86;  $p=0,003$ ). При разделении пациентов на подгруппы по полу были выявлены статистически значимые ассоциации между TT генотипом *rs556621* и повышенным риском инсульта у женщин (ОШ=2,36; 95%ДИ 1,28-4,36;  $p=0,006$ ). В подгруппе мужчин значимых ассоциаций выявлено не было [4].

Литературные данные о *rs556621* немногочисленны. Не во всех исследованиях подтверждена роль указанного полиморфизма в развитии инсульта, что может быть обусловлено этническими особенностями исследуемых групп пациентов. Кроме того, в опубли-

кованных работах не проанализирована сердечно-сосудистая патология, присутствующая у пациентов до возникновения ОНМК.

Цель исследования: изучить ассоциацию ОНП *rs556621* (G>T) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, являющихся представителями восточно-сибирской популяции.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа, русские, коренные жители г. Красноярск) и 272 пациента контрольной группы (русские, коренные жители г. Новосибирск). 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, утвержденное Этическим комитетом КрасГМУ (протокол №29 от 18.01.2011 г.). Характеристика изучаемых групп представлена в табл. 1.

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследовании в КМКБ №20 им. И.С. Берзона г. Красноярск. Обследование лиц

основной группы включало: сбор жалоб, анамнез, клинический осмотр, компьютерную томографию (КТ) головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию (ЭХОКС), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и 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) имел место повторный ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ишемической болезни сердца (ИБС). Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была артериальная гипертензия (АГ). Нарушения сердечного ритма (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе, фибрилляции предсердий, были вы-

**Table 1. Characteristics of the studied groups**

**Таблица 1. Характеристика изучаемых групп**

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	Мужчины	Женщины	Все	Мужчины	Женщины	Все
n (%)	157(60,4)	103(39,6)	260	170(62,5)	102(37,5)	272
Возраст, лет	56,5[51,0; 62,0]	57,0[51,0; 62,0]	57,0[51,0; 62,0]	55,0[51,0; 62,0]	55,0[51,0; 62,0]	55,0[51,0; 62,0]
<b>ССЗ</b>						
АГ, n (%)	153(58,8)	96(36,9)	249(95,7)	98(36,0)	79(29,0)	177(65,0)
НРС, n (%)	20(7,7)	11(4,2)	31(11,9)	-	-	-
<b>Факторы риска</b>						
Дислипидемия, n (%)	94(36,1)	66(25,4)	160(61,5)	-	-	-
Атеросклероз БЦА, n (%)	94(36,1)	66(25,4)	160(61,5)	-	-	-
Гиперкоагуляция, n (%)	53(20,4)	37(14,2)	90(34,6)	-	-	-
Отягощенный наследственный анамнез по ОНМК, n (%)	19(7,3)	9(3,5)	28(10,8)	-	-	-
<b>Тип ОНМК</b>						
Ишемический, n (%)	123(47,3)	76(29,2)	199(76,5)	-	-	-
Геморрагический, n (%)	28(10,8)	23(8,8)	51(19,6)	-	-	-
Смешанный, n (%)	6(2,3)	4(1,5)	10(3,8)	-	-	-
Повторный, n (%)	13(5,0)	6(2,3)	19(7,3)	-	-	-
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное						
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, НРС – нарушения ритма сердца, БЦА – брахиоцефальные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения						

явлены у 31 пациента. Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, отягощенный наследственный анамнез по ОНМК (табл. 1).

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [5]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, вес, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля артериальная гипертензия имела место у 177 пациентов. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали (табл. 1).

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в НИИ терапии и профилактической медицины г. Новосибирска методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась с применением статистического пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc.). 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 отношение шансов. 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  $\chi^2$ . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, <http://www.oege.org/>).

## Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП *rs556621* (G>T) среди пациентов с ОНМК и лиц конт-

**Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of single-nucleotide polymorphism *rs556621* (G>T) in patients with stroke and control group**

**Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма *rs556621* (G>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы**

Генотипы	Пациенты с ОНМК (n=256)	Контроль (n=272)	p
<b>Генотипы</b>			
GG	101(39,5)	113(41,5)	p=0,62
GT	121(47,3)	135(49,6)	p=0,59
TT	34(13,3)	24(8,8)	p=0,10
<b>Аллели</b>			
Аллель G	323(63,1)	361(66,4)	p=0,27
Аллель T	189(36,9)	183(33,6)	
<b>Суммарные аллели</b>			
GG	101(39,5)	113(41,5)	p=0,62
GT+TT	155(60,5)	159(58,5)	
TT	34(13,3)	24(8,8)	p=0,10
GG+GT	222(86,7)	248(91,2)	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения			

рольной группы представлено в табл. 2. При анализе распределения частот генотипов и аллелей ОНП *rs556621* (G>T) в группе пациентов с ОНМК и в контрольной группе статистически значимых различий получено не было (табл. 2).

Также не было выявлено гендерных особенностей в распределении частот генотипов и аллелей изученного полиморфизма. В подгруппе мужчин с ОНМК распространенный генотип GG был выявлен у 42,5±7,8% пациентов, гетерозиготный генотип GT – у 44,4±7,9% пациентов, редкий генотип TT – у 13,1±5,3% пациентов. В контрольной группе мужчин генотипы распределились следующим образом: GG – 39,4±7,3% обследованных, GT – 52,9±7,5% пациентов, TT – 13,0±3,9% пациентов ( $p>0,05$ ). Частота распространенного аллеля G среди мужчин с ОНМК составила 64,7±5,3%, среди мужчин контрольной группы – 65,9±5,0%. Редкий аллель T встречался у мужчин с ОНМК в 35,3±5,3% случаев, у мужчин контрольной группы – в 34,1±5,0% случаев ( $p=0,75$ ).

В подгруппе женщин с ОНМК генотип GG полиморфизма *rs556621* (G>T) наблюдался у 35,0±9,2% пациентов с ОНМК и у 45,1±9,7% пациентов контрольной группы, генотип GT выявлен у 51,5±9,6% женщин с ОНМК и у 44,1±9,6% женщин группы контроля, генотип TT присутствовал у 13,6±6,6% женщин с ОНМК и у 10,8±6,0% женщин контрольной группы ( $p>0,05$ ). Частота аллеля G в подгруппе женщин с

ОНМК составила 60,7±6,7%, в контрольной группе – 67,2±6,4%, аллель Т выявлен у 39,3±6,7% женщин с ОНМК и у 32,8±6,4% женщин группы контроля (p=0,17).

Нами были сопоставлены частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в подгруппах пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и в контрольной группе лиц, не имеющих АГ. Статистически значимых результатов в сравниваемых подгруппах получено не было. Так, частота генотипа GG в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила 40,0±6,13%, в контрольной группе пациентов без АГ и ОНМК – 34,7±9,57% (p=0,37). Частота генотипа GT среди пациентов с АГ и ОНМК составила 46,9±6,25%, среди лиц контрольной группы – 57,9±9,93% (p=0,07). Генотип TT среди пациентов с АГ и ОНМК встречался с частотой 13,1±4,22%, в группе контроля – 7,4±5,25% (p=0,14). У 63,5±4,26% пациентов с АГ и ОНМК был выявлен аллель G, у 36,5±4,26% пациентов – аллель T. Частота аллеля G в группе контроля составила 63,7±6,84%, аллеля T – 36,3±6,84% (p=0,95).

При анализе частот генотипов и аллелей полиморфизма rs556621 (G>T) среди пациентов с нарушениями сердечного ритма, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы были получены следующие результаты (рис. 1). Генотип GG в подгруппе пациентов с

НРС и ОНМК встречался с частотой 46,7±17,85%, в контрольной группе – с частотой 41,5±5,86% (p=0,59). Генотип GT был выявлен у 33,3±16,87% пациентов с НРС и ОНМК и у 49,6±5,94% пациентов контрольной группы (p=0,09). Генотип TT присутствовал у 20,0±14,31% пациентов с НРС и ОНМК и у 8,8±3,37% лиц группы контроля (p=0,05). Частота аллеля G в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК составила 63,3±12,19%, в контрольной группе – 66,4±3,97%. Частота аллеля T в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК составила 36,7±12,9%, в контрольной группе – 33,6 в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК – 3,97 (p=0,64). Таким образом, статистически значимых различий при анализе данных подгрупп получено не было.

Распределение частот генотипов ОНП rs556621 (G>T) среди пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы представлено на рис. 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей редкого генотипа TT в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА (15,3±5,63%) по сравнению с контрольной группой (8,8±3,37%; p=0,041; ОШ 1,86, 95%ДИ: 1,02-3,41). В отношении генотипов GG и GT в данных подгруппах статистически значимых результатов получено не было (рис. 1). Аллель G среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК встречался с частотой 60,8±5,4%, среди

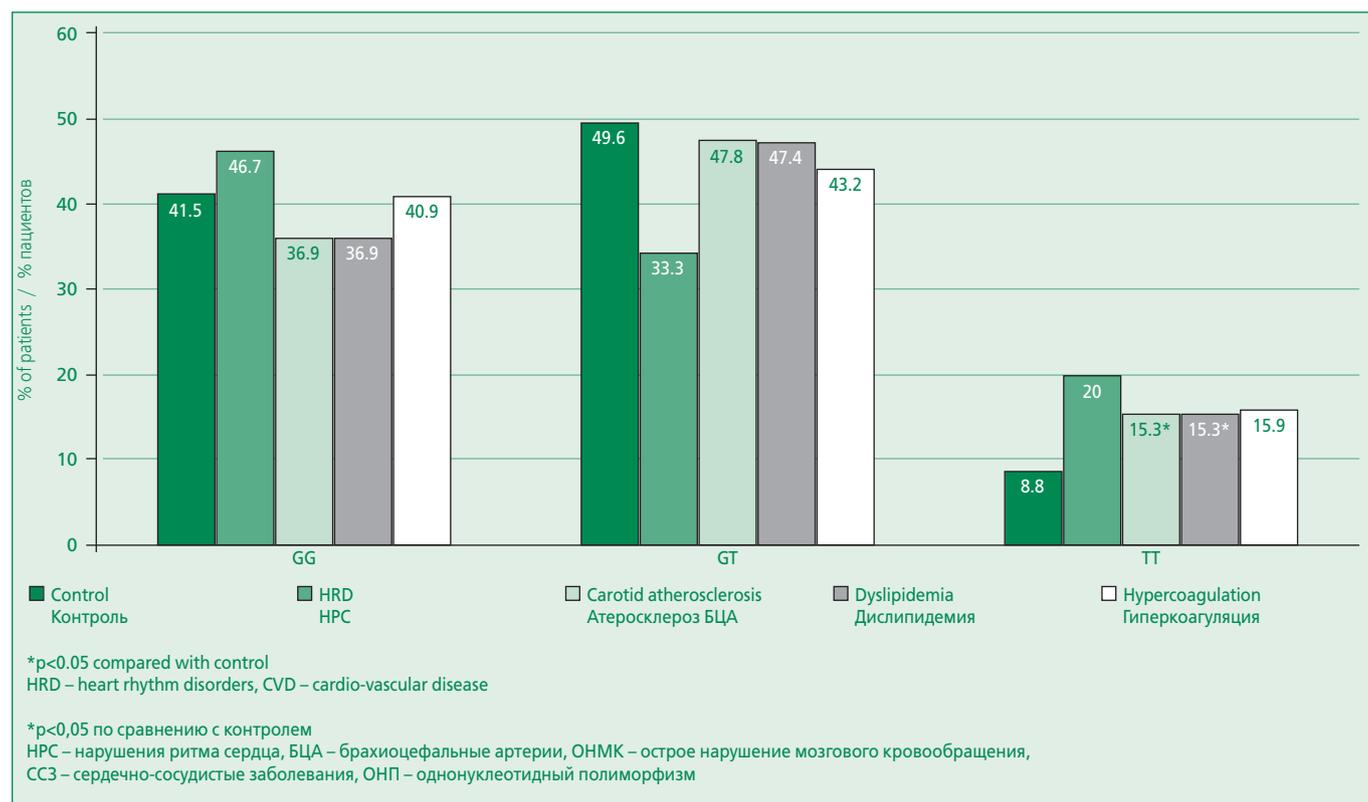


Figure 1. Frequency distribution of single-nucleotide polymorphism rs556621 (G> T) genotypes among patients with CVD/risk factors who have undergone stroke and persons from the control group

Рисунок 1. Распределение частот генотипов ОНП rs556621 (G>T) среди пациентов с ССЗ/факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы

лиц контрольной группы – с частотой  $66,4 \pm 3,97\%$ . Аллель Т был выявлен у  $39,2 \pm 5,4\%$  пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, и у  $33,6 \pm 3,97\%$  пациентов группы контроля ( $p=0,10$ ).

Аналогичные результаты были получены при анализе частот генотипов и аллелей в подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы, так как практически все пациенты с атеросклерозом БЦА на момент обследования имели нарушения липидного обмена (рис. 1).

Нами были дополнительно проанализированы частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs556621 (G>T) в подгруппе пациентов с нарушением гемостаза, перенесших ОНМК, и среди лиц контрольной группы без нарушения системы гемостаза и ОНМК, так как гиперкоагуляция является важным фактором риска развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов. В подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией частота генотипа GG составила  $40,9 \pm 10,27\%$ , генотипа GT –  $43,2 \pm 10,35\%$ , генотипа TT –  $15,9 \pm 7,64\%$ . В контрольной группе генотип GG был выявлен у  $41,5 \pm 5,86\%$  пациентов ( $p=0,92$ ), генотип GT – у  $49,6 \pm 5,94\%$  пациентов ( $p=0,29$ ), генотип TT – у  $8,8 \pm 3,37\%$  пациентов ( $p=0,06$ ). Аллель G присутствовал у  $62,5 \pm 7,15\%$  пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК против  $66,4 \pm 3,97\%$  у пациентов контрольной группы. Частота аллеля Т составила  $37,5 \pm 7,15\%$  в подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК, и  $33,6 \pm 3,987\%$  – в группе контроля ( $p=0,35$ ). Статистически значимых различий при анализе частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в данных подгруппах выявлено не было.

## Обсуждение

Полученные результаты исследования не подтвердили ассоциации полиморфизма rs556621 (G>T) с ОНМК в общей группе пациентов-представителей восточносибирской популяции. Не было также выявлено и гендерных различий в распределении частот и аллелей исследуемого полиморфизма. Однако при

анализе сердечно-сосудистой патологии в основной группе пациентов установлена связь редкого генотипа TT ОНП rs556621 (G>T) с развитием ОНМК у пациентов с дислипидемией и атеросклеротическим поражением коронарных артерий (ОШ 1,86; 95%ДИ 1,02-3,41). Полученные результаты не подтверждают основного предполагаемого механизма действия полиморфизма, связанного с кардиогенной эмболией [1], но и не противоречат литературным данным, свидетельствующим об ассоциации ОНП rs556621 (G>T) с развитием ишемического инсульта, в развитии которого важную роль играют нарушения липидного обмена и атеросклеротические процессы. Отсутствие статистической значимости полученных результатов в основной группе пациентов с ОНМК может быть обусловлено ее гетерогенностью относительно имеющейся сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. Для верификации полученных данных необходимо их воспроизведение на больших выборках пациентов.

## Заключение

Генотип TT ОНП rs556621 (G>T) повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с дислипидемией и атеросклерозом БЦА по сравнению с носителями генотипов GG и GT (ОШ 1,86; 95%ДИ 1,02-3,41). Полученные данные рекомендовано учитывать при решении вопроса о назначении пациентам гипополипидемической, дезагрегантной, антикоагулянтной терапии с целью профилактики ОНМК.

**Финансирование:** Работа поддержана грантом президента Российской Федерации МД-58887.2018.7

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnohodova O.P., et al. The role of genetic factors in the formation of individual susceptibility to ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(1):65-75 (In Russ.) [Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии*. 2016;10(1):65-75].
2. Holliday E.G., Maguire J.M., Evans T.J., et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat Genet*. 2012;44(10):1147-51. DOI:10.1038/ng.2397.
3. Hauer A.J., Pulit S.L., van den Berg L.H., et al. A replication study of genetic risk loci for ischemic stroke in a Dutch population: a case-control study. *Sci Rep*. 2017;7:12175. DOI:10.1038/s41598-017-07404-4.
4. Zhang H., Zhai Q., Zhang Z., et al. Association of GWAS-Supported Variants rs556621 on Chromosome 6p21.1 with Large Artery Atherosclerotic Stroke in a Southern Chinese Han Population. *Neuro-molecular Med*. 2017;19(1):94-100. DOI:10.1007/s12017-016-8433-7.
5. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., 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. DOI:10.1186/1471-2458-6-255.
6. Borovikov V.P. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. SPb.: Peter; 2001. (In Russ.) [Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер; 2001].
7. Petri A., Sabin K. *Medical Statistics at a Glance*. 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.

About the Author:

**Svetlana Yu. Nikulina** – MD, PhD, Professor, Acting Rector, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Vladimir A. Shulman** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

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

**Semen V. Prokopenko** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Dmitriy A. Nikulin** – MD, PhD, Assistant, Chair of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; General Practitioner, Federal Siberian Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia

**Irina M. Platunova** – MD, PhD, Neurologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after 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 named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Vladimir N. Maksimov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

**Anna A. Gurazheva** – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Federal Research Center Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

**Никулина Светлана Юрьевна** – д.м.н., профессор, и.о. ректора, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Шульман Владимир Абрамович** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Чернова Анна Александровна** – д.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней №1, с.н.с., Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач функциональной диагностики, КМКБ №20 им. И.С. Берзона

**Прокопенко Семен Владимирович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Никулин Дмитрий Александрович** – к.м.н., ассистент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-терапевт, ФСНКЦ ФМБА России

**Платунова Ирина Михайловна** – к.м.н., врач-невролог, КМКБ № 20 им. И.С. Берзона

**Третьякова Светлана Сергеевна** – к.м.н., лаборант, Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Максимов Владимир Николаевич** – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН

**Гуражева Анна Александровна** – м.н.с., лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН