

Аллельные варианты полиморфизма rs1800801 у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1,2}, С.В. Прокопенко¹, Д.А. Никулин^{1,3}, И.М. Платунова², С.С. Третьякова³, А.А. Семенчуков¹, О.В. Марилловцева¹, В.Н. Чернов¹, В.Н. Максимов⁴, А.А. Гуражева⁴

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия;

³ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

✉ tretyakova-svet@mail.ru

Аннотация

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

Материал и методы. В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (157 мужчин и 103 женщины) и 272 пациента контрольной группы (170 мужчин и 102 женщины). У пациентов основной группы присутствовали следующие сердечно-сосудистая патология и факторы риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Всем пациентам проведено клинико-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica для Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

Результаты. В результате проведенного исследования ни в одной из анализируемых групп и подгрупп не было выявлено статистически значимых ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма rs1800801 (C>T) с ОНМК.

Заключение. Однонуклеотидный полиморфизм rs1800801 (C>T) не оказывает существенного влияния на развитие ОНМК у лиц восточносибирской популяции вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs1800801.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Аллельные варианты полиморфизма rs1800801 у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. CardioСоматика. 2019; 10 (4): 29–33. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190608

Original Article

Allelic variants of rs1800801 polymorphism in patients with acute cerebrovascular accident

Svetlana Yu. Nikulina¹, Vladimir A. Shulman¹, Anna A. Chernova^{1,2}, Semen V. Prokopenko¹, Dmitrii A. Nikulin^{1,3}, Irina M. Platunova², Svetlana S. Tretyakova³, Aleksei A. Semenchukov¹, Olga V. Marilovtseva¹, Vladimir N. Chernov¹, Vladimir N. Maksimov⁴, Anna A. Gurazheva⁴

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russia;

³Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

⁴Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

✉ tretyakova-svet@mail.ru

Abstract

Aim. To study the association of single-nucleotide polymorphism of rs556621 (G>T) with acute cerebrovascular accident (ACVA) in patients with cardiovascular pathology and risk factors for its development who are members of the East-Siberian population.

Outcomes and methods. The study involved 260 patients with ACVA (157 men and 103 women) and 272 patients of the control group (170 men and 102 women). Patients of the main group have the following cardiovascular pathology and risk factors: arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardia, dyslipidemia, brachiocephalic atherosclerosis, disorders of hemostasis. All patients undergo clinical and instrumental examination and molecular genetic testing examination. Statistical analysis was carried out using a set of Statistica application programs for Windows 7.0, Excel and SPSS 22.

Results. The study revealed no statistically significant associations of genotypes and alleles of polymorphism of rs1800801 (C>T) with ACVA in any of the groups and subgroups.

Conclusions. Single-nucleotide polymorphism of rs556621 (C>T) does not have a significant impact on ACVA in the East-Siberian population regardless of previous cardiovascular pathology and risk factors.

Key words: acute cerebrovascular accident, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs1800801.

For citation: Nikulina S.Yu., Shulman V.A., Chernova A.A. et al. Allelic variants of rs1800801 polymorphism in patients with acute cerebrovascular accident. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (4): 29–33. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190608

Введение

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs1800801 (C>T) расположен на коротком плече хромосомы 12, локализация: chr12:14885854 (GRCh38.p12). Rs1800801 (C>T) является аллельным полиморфизмом гена *Matrix gla protein (MGP)*, кодирующего витамин К-зависимый белок, секретируемый хондроцитами и клетками гладких мышц сосудов. Матричный Gla-белок содержится в стенках артерий и вен, согласно литературным данным, он играет ингибирующую роль в физиологической и эктопической кальцификации, а также участвует в физиологическом и патологическом ангиогенезе [1].

Учитывая основную функцию гена *MGP*, предшествующие исследования полиморфизма rs1800801 были направлены на изучение его связи с поражением коронарных и церебральных артерий для получения возможности использования указанного ОНП в качестве дополнительного фактора риска (ФР) острых сердечно-сосудистых событий у пациентов.

В европейской популяции была доказана ассоциация редкого аллеля ОНП rs1800801 с уменьшением количества и выраженности кальцификации коронарных артерий по данным мультидетекторной компьютерной томографии (КТ) по сравнению с носителями распространенного аллеля. Однако статистически значимые связи были получены только в подгруппе мужчин [2].

В ретроспективном когортном исследовании в группе из 134 пациентов, находящихся на гемодиализе, были исследованы связи между полиморфизмами T-138C rs1800802 и G-7A rs1800801 гена *MGP* и прогрессированием кальцификации сосудов по данным мультидетекторной КТ. Множественный регрессионный анализ показал, то генотип CC-полиморфизма rs1800802 (T-138C) является одним из ФР прогрессирования артериальной кальцификации. В отношении полиморфизма rs1800801 (G-7A) статистически значимых результатов получено не было [3].

Исследование полиморфизмов гена *MGP* в иранской популяции не выявило значимых ассоциаций с выраженностью атеросклероза коронарных артерий. У 182 пациентов были проведены коронароангиография и исследование генотипов полиморфизмов rs1800801, rs1800802 и rs1800799 методом полимеразной цепной реакции. Авторы приходят к выводу, что указанные полиморфизмы не играют значимой роли в развитии стеноза коронарных артерий [4].

Проспективное исследование среди лиц европейского происхождения, включавшее 222 пациентов, перенесших ишемический инсульт, подтвердило ассоциацию между ОНП rs1800801 и риском повторной окклюзии в данной группе пациентов (отношение шансов 15,25; 95% доверительный интервал 2,23–104,46; $p=0,006$) [5].

Полиморфизм rs1800801 (G>A) был исследован у лиц украинской популяции с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАИ). В исследовании приняли участие 170 пациентов с ИАИ и 124 здоровых пациента. Частоты распространенного гомозиготного, гетерозиготного и редкого гомозиготного генотипов составили соответственно 35,9, 48,8 и 15,3% для пациентов с ИАИ и 43,5, 50,0 и 6,5% – для контрольной группы ($p=0,051$). Статистически

значимые различия в частотах полиморфизма rs1800801 (G>A) были выявлены только в подгруппе женщин с ИАИ ($p=0,022$) [6].

Таким образом, результаты опубликованных исследований полиморфизма rs1800801 немногочисленны и противоречивы. Привлекают внимание исследования ассоциации rs1800801 с ишемическим инсультом, однако в приведенных работах отсутствует анализ сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

Цель исследования – изучить ассоциацию ОНП rs556621 (G>T) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ФР ее развития, являющихся представителями восточносибирской популяции.

Материал 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, утвержденное этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол №29 от 18.01.2011). Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], контрольной – от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Среди пациентов, перенесших ОНМК, – 157 мужчин (возраст 56,5 [51,0–62,0] года) и 103 женщины (возраст 57,0 [51,0–62,0] года). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст 55,0 [51,0–62,0] года) и 102 женщины (возраст 55,0 [51,0–62,0] года).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследовании в КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона». Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, КТ головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование 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 ФР 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. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs1800801 (C>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы Frequency distribution of genotypes and alleles of SNP of rs1800801 (C>T) among patients with ACVA and persons of the control group							
Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=257)			Контроль (n=271)			p*
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
СС	119	46,3	6,10	131	48,3	5,95	0,64
СТ	114	44,4	6,07	118	43,5	5,90	0,85
ТТ	24	9,3	3,56	22	8,1	3,25	0,61
Аллели							
Аллель С	352	68,5	4,02	380	70,1	3,85	0,57
Аллель Т	162	31,5	4,02	162	29,9	3,85	
Суммарные аллели							
СС	119	46,3	6,10	131	48,3	5,95	0,64
СТ+ТТ	138	53,7	6,10	140	51,7	5,95	
ТТ	24	9,3	3,56	22	8,1	3,25	0,61
СС+СТ	233	90,7	3,56	249	91,9	3,25	

*p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.
Note. SNP – single nucleotide polymorphism, ACVA – acute cerebrovascular accident.

артериальная гипертензия – 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 ФР ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [3]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиографию покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля АГ имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и ФР их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН г. Новосибирска методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica для 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 веро-

ятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [7, 8].

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>).

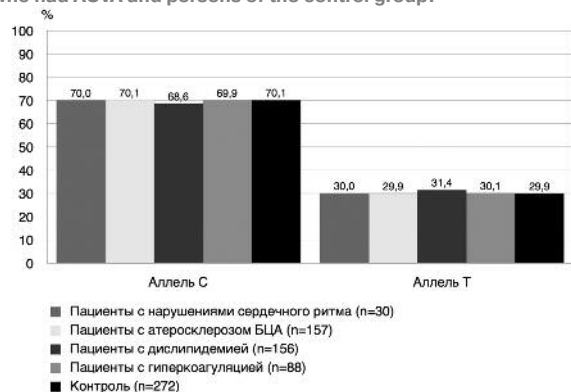
Результаты

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей ОНП rs1800801 (C>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлены в таблице. Статистически значимых различий ни по одному генотипу и аллелям в исследуемых группах выявлено не было.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в подгруппе мужчин с ОНМК мужчин контрольной группы статистически значимых различий также получено не было. Частоты генотипов СС и СТ были примерно одинаковы в двух подгруппах (45,5±7,86% и 47,6±7,51%, $p=0,69$, для генотипа СС в основной и контрольной подгруппах соответственно; 42,9±7,82% и 46,5±7,50%, $p=0,51$, для генотипа СТ). В отношении редкого генотипа ТТ наблюдалась тенденция к преобладанию носителей генотипа ТТ в подгруппе мужчин с ОНМК (11,7±5,07%) по сравнению с контролем (5,9±3,54%). Однако различия не были статистически значимы ($p=0,06$). Частота аллеля С в подгруппе мужчин с ОНМК составила 66,9±5,26%, в группе мужчин контрольной группы – 70,9±4,83%, частота аллеля Т среди мужчин с ОНМК составила 33,1±5,26%, среди мужчин контрольной группы – 29,1±4,83% ($p=0,27$).

В подгруппе женщин с ОНМК генотипы ОНП rs1800801 (C>T) распределились следующим образом: частота генотипа СС – 47,6±9,64%, генотипа СТ – 46,6±9,63%, генотипа ТТ – 5,8±4,52%. В контрольной группе женщин частота генотипа СС составила 49,5±9,75%, генотипа СТ – 38,6±9,49%, генотипа ТТ – 11,9%. Результаты статистически незначимы ($p>0,05$). Аллель С в подгруппе женщин с ОНМК встречался с

Распределение частот аллелей ОНП rs1800801 (C>T) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ФР, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.
Frequency distribution of alleles of SNP rs1800801 (C>T) among patients with cardiovascular pathology and risk factors who had ACVA and persons of the control group.



частотой $10,9 \pm 6,20\%$, в группе контроля – $68,8 \pm 6,39\%$, частота аллеля Т среди женщин с ОНМК – $29,1 \pm 6,20\%$, среди женщин контрольной группы – $31,2 \pm 6,39\%$ ($p=0,65$).

Нами были проанализированы частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800801 (C>T) в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и в контрольной группе пациентов без АГ и ОНМК. В подгруппе пациентов с АГ и ОНМК $47,6 \pm 6,24\%$ пациентов являлись носителями генотипа СС, $43,5 \pm 6,20\%$ пациентов – носителями генотипа СТ, $8,9 \pm 3,57\%$ – носителями генотипа ТТ. В группе контроля генотип СС встречался у $48,4 \pm 10,05\%$ пациентов, генотип СТ – у $45,3 \pm 10,10\%$, генотип ТТ – у $6,3 \pm 4,89\%$. Статистически значимых результатов установлено не было ($p=0,88$, $p=0,77$, $p=0,43$ для генотипов СС, СТ и ТТ соответственно). Частота аллеля С в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила $69,3 \pm 4,08\%$, в контрольной группе – $71,1 \pm 6,45\%$, частота аллеля Т в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК – $30,7 \pm 4,08\%$, в контрольной группе – $28,9 \pm 6,45\%$ ($p=0,66$).

В подгруппе пациентов с нарушениями сердечного ритма, перенесших ОНМК, $50,0 \pm 17,89\%$ пациентов являлись носителями генотипа СС, $40,0 \pm 17,53\%$ пациентов – носителями генотипа СТ, $10,0 \pm 10,74\%$ – носителями генотипа ТТ. Частоты генотипов полиморфизма rs1800801 (C>T) в группе контроля представлены в таблице. При сравнении частот генотипов ОНП в подгруппе пациентов с нарушениями сердечного ритма и ОНМК и в контрольной группе статистически значимых результатов получено не было ($p=0,86$, $p=0,71$, $p=0,72$ для генотипов СС, СТ и ТТ соответственно). Различия частот аллелей в сравниваемых группах также были незначимы ($p=0,99$); см. рисунок.

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, у $49,7 \pm 7,82\%$ пациентов был выявлен генотип СС, $40,8 \pm 7,69\%$ – генотип СТ, $9,6 \pm 4,6\%$ – генотип ТТ. Частоты генотипов полиморфизма rs1800801 (C>T) в группе контроля представлены в таблице. При сравнении частот генотипов ОНП в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК и в контрольной группе статистически значимых результатов получено не было ($p=0,79$, $p=0,57$, $p=0,61$ для генотипов СС, СТ и ТТ соответственно). Различия частот аллелей в сравниваемых группах также были незначимы ($p=0,99$); см. рисунок.

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотипы полиморфизма rs1800801 (C>T) распределились следующим образом: частота

генотипа СС составила $47,4 \pm 7,84\%$, генотипа СТ – $42,3 \pm 5,90\%$, генотипа ТТ – $10,3 \pm 4,76\%$. Частоты генотипов полиморфизма rs1800801 (C>T) в группе контроля представлены в таблице. При сравнении частот генотипов ОНП в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК и в контрольной группе статистически значимых результатов получено не было ($p=0,86$, $p=0,80$, $p=0,45$ для генотипов СС, СТ и ТТ соответственно). Частоты аллелей ОНП rs1800801 (C>T) в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК и в контрольной группе представлены на рисунке, различия статистически незначимы ($p=0,64$).

Среди пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, $47,7 \pm 10,44\%$ пациентов являлись носителями генотипа СС, $44,3 \pm 10,38\%$ пациентов – носителями генотипа СТ, $8,0 \pm 5,65\%$ пациентов – носителями генотипа ТТ. Частоты генотипов полиморфизма rs1800801 (C>T) в группе контроля представлены в таблице. При сравнении частот генотипов ОНП в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК и в контрольной группе статистически значимых результатов получено не было ($p=0,92$, $p=0,89$, $p=0,96$ для генотипов СС, СТ и ТТ соответственно). Различия частот аллелей в сравниваемых группах также были незначимы ($p=0,95$); см. рисунок.

Обсуждение

В результате проведенного исследования ни в одной из анализируемых групп и подгрупп не было выявлено статистически значимых ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма rs1800801 (C>T) с ОНМК. Согласно литературным данным связь rs1800801 (C>T) с ОНМК подтверждена только у лиц европейской популяции [5]. Другие опубликованные исследования включали небольшие выборки пациентов и не показали значимых ассоциаций. В популяции жителей Украины у лиц женского пола с ОНМК преобладал редкий генотип ТТ по сравнению с контролем [6], в настоящем исследовании частота генотипа ТТ среди женщин с ОНМК была ниже, чем в контрольной группе. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований с расширением выборки пациентов для установления роли полиморфизма rs1800801 (C>T) в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии в разных этнических группах.

Заключение

ОНП rs1800801 (C>T) не оказывает существенного влияния на развитие ОНМК у лиц восточносибирской популяции вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и ФР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Работа поддержана грантом Президента РФ МД-58887.2018.7.

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

Литература/References

1. Gheorghe SR, Craciun AM. Matrix Gla protein in tumoral pathology. *Clujul Med* 2016; 89 (3): 319–21. DOI: 10.15386/cjmed-579/
2. Crosier MD, Booth SL, Peter I et al. Matrix Gla protein polymorphisms are associated with coronary artery calcification in men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2009; 55 (1): 59–65.

3. Yoshikawa K, Abe H, Tominaga T et al. Polymorphism in the human matrix Gla protein gene is associated with the progression of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (6): 882–9. DOI: 10.1007/s10157-013-0785-9
4. Najafi M, Roustazadeh A, Amirfarhangi A, Kazemi B. Matrix Gla protein (MGP) promoter polymorphic variants and its serum level in stenosis of coronary artery. *Mol Biol Rep* 2014; 41 (3): 1779–86. DOI: 10.1007/s11033-014-3027-7
5. Del Río-Espínola A, Fernández-Cadenas I, Rubiera M et al. CD40-1C>T polymorphism (rs1883832) is associated with brain vessel reocclusion after fibrinolysis in ischemic stroke. *Pharmacogenomics* 2010; 11 (6): 763–72. DOI: 10.2217/pgs.10.44
6. Harbutzova Vlu, Matlaí OI, Ataman luO et al. The polymorphism of matrix Gla-protein gene in ischemic atherothrombotic stroke patients. *Fiziol Zh* 2012; 58 (5): 14–21.
7. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб: Питер, 2001. [Borovikov V.P. STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'iutere. SPb.: Piter, 2001 (in Russian).]
8. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. Пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова; 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Petri A, Sebin K. Nagliadnaia meditsinskaiia statistika: uchebnoe posobie. Per. s angl.; pod red. V.P. Leonova; 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
9. 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.

Информация об авторах / Information about the authors

Никulina Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., и.о. ректора, проректор по учебной работе, зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>

Шульман Владимир Абрамович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: shulman36@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1968-3476>

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №1, ст. науч. сотр. Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач функциональной диагностики КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». E-mail: anechkachernova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>

Прокопенко Семен Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: s.v.proc.58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>

Никulin Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nevrogkma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1591-035X>

Платунова Ирина Михайловна – канд. мед. наук, врач-невролог КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». E-mail: gkb20@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-3079>

Третьякова Светлана Сергеевна – канд. мед. наук, лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: tretyakova-svet@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-3001>

Семенчиков Алексей Алексеевич – науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ст. преподаватель каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: semlex@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-8680>

Мариловцева Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: olguha83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-2367>

Чернов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. кафедры-клиники ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: chemovortstom@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. E-mail: medik11@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3157-7019>

Гуражева Анна Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. E-mail: annapalna1@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2019

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6968-7627>

Vladimir A. Shulman – D. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: shulman36@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1968-3476>

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20. E-mail: anechkachernova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-1792>

Semen V. Prokopenko – D. Sci. (Med.), Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: s.v.proc.58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-2586>

Dmitrii A. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Siberian Scientific and Clinical Center. E-mail: nevrogkma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1591-035X>

Irina M. Platonova – Cand. Sci. (Med.), Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20. E-mail: gkb20@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-3079>

Svetlana S. Tretyakova – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: tretyakova-svet@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-3001>

Aleksei A. Semenchukov – Research Officer, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: semlex@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-8680>

Olga V. Marilovtseva – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: olguha83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1323-2367>

Vladimir N. Chernov – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: chemovortstom@mail.ru

Vladimir N. Maksimov – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk State Medical University. E-mail: medik11@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3157-7019>

Anna A. Gurazheva – Research Assistant, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. E-mail: annapalna1@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>