

# Роль однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена SYNPO2L в развитии фибрилляции предсердий в исследовании на восточносибирской популяции

К.Ю. Шишкова<sup>✉1</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, В.А. Шульман<sup>1</sup>, А.А. Чернова<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>2</sup>, А.А. Гуражева<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;  
<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия  
<sup>✉</sup>tadtaeva93@mail.ru

## Аннотация

**Обоснование.** Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом нарушений сердечного ритма, приводящих к развитию угрожающих жизни состояний, таких как кардиоэмболия, сердечная недостаточность и даже внезапная сердечная смерть. В последние годы генетические аспекты ФП активно обсуждаются. Наибольшее число генетических предикторов ФП было выявлено после полного исследования генома (GWAS). Учитывая, что до настоящего времени в российской популяции не проводилось никаких исследований ассоциации полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 с развитием ФП, данное клиническое исследование является актуальным и представляет интерес для нас.

**Цель.** Установление ассоциаций в развитии ФП с однонуклеотидным полиморфизмом rs10824026 гена SYNPO2L в восточносибирской популяции.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования создан согласно Национальному стандарту Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice), ГОСТ Р 52379-2005. В исследовании используется дизайн «случай–контроль». Основная группа пациентов – больные с известным нарушением ритма сердца по типу ФП (n=106, средний возраст 57,0±9 лет, мужчины – 50,0%, женщины – 50,0%). Группа сформирована с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов: систематическая запись электрокардиограммы (ЭКГ) абсолютно нерегулярные интервалы R–R (OP) и отсутствие отчетливых P-волн при ЭКГ-записи, редуцированные эхокардиоскопии – структурное ремоделирование. Контрольная группа (n=105, средний возраст 57,0±9 лет, мужчины – 50,0%, женщины – 50,0%) была отобрана по возрасту и полу из банка ДНК международных исследований MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in cardiovascular disease) в рамках совместного договора с НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ДНК выделяли путем экстракции фенол-хлороформом. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Помимо прочего среди методов исследования использовались рутинные лабораторные методы, инструментальные данные; инвазивные тактики, такие как коронарная ангиография, чреспищеводная эхокардиоскопия.

**Результаты.** В результате проведения клинико-генетического тестирования обнаружено, что частота G/G-полиморфизма гена SYNPO2L у пациентов с ФП показывает статистически значимое различие. В связи с этим аллель G можно рассматривать как маркер возникновения ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, генетика, нарушение ритма, полиморфизм, гены.

**Для цитирования:** Шишкова К.Ю., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Роль однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена SYNPO2L в развитии фибрилляции предсердий в исследовании на восточносибирской популяции. CardioСоматика. 2019; 10 (4): 34–38. DOI: 10.26442/22217185.2019.4.190722

Original Article

## The role of single-nucleotide polymorphism rs10824026 of the SYNPO2L gene in the development of atrial fibrillation in a study in the East-Siberian population

Kseniia Yu. Shishkova<sup>✉1</sup>, Svetlana Yu. Nikulina<sup>1</sup>, Vladimir A. Shulman<sup>1</sup>, Anna A. Chernova<sup>1</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>2</sup>, Anna A. Gurazheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>✉</sup>tadtaeva93@mail.ru

**Abstract**

**Background.** Atrial fibrillation (AF) is the most common type of heart rhythm disturbance, leading to the development of life-threatening conditions, such as cardio embolism, heart failure, and even sudden cardiac death. In recent years, the genetic aspects of AF have been actively discussed. The largest number of genetic predictors of AF was identified after a full genome-wide association studies (GWAS). Given that so far no studies of the association of rs10824026 polymorphism of chromosome 10q22 with the development of AF have been conducted in the Russian population, we conducted this clinical study.

**Aim.** Checking the associations of the development of AF with the single-nucleotide polymorphism rs10824026 of the SYNPO2L gene in the East-Siberian population.

**Materials and methods.** The study design was formed in accordance with the National Standard of the Russian Federation Good Clinical Practice, GOST P 52379-2005. The study uses design – “case-control”. The main group of patients – patients with known cardiac arrhythmias by the type of AF (n=106, average age 57.0±9 years, men 49.4%, women 50.6%), the group was formed using the criteria of the World Health Organization and the European Society of cardiologists. The control group (n=105, average age 57.0±9 years, men – 50.0%, women – 50.0%) was selected by age and gender from the DNA bank of international studies MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in cardiovascular disease) under a joint agreement with the Research Institute of Therapy and preventive medicine – Novosibirsk. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Among other things, among the research methods, routine laboratory methods were used; instrumental data; and invasive tactics such as CAG.

**Results.** As a result of clinical genetic testing, it was found that the frequency of G/G polymorphism of the SYNPO2L gene in patients with AF shows a statistically significant difference.

**Key words:** atrial fibrillation, genetics, rhythm disturbance, polymorphisms, genes.

**For citation:** Shishkova K.Yu., Nikulina S.Yu., Shulman V.A. et al. The role of single-nucleotide polymorphism rs10824026 of the SYNPO2L gene in the development of atrial fibrillation in a study in the East-Siberian population. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (4):

**Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом нарушений сердечного ритма, что вызывает нарушение его механической функции, приводящей к развитию жизнеугрожающих осложнений, таких как кардиоэмболия, кровоизлияния, дисфункция левого желудочка [1–3].

В последнее время уделяется большое внимание изучению генетических предикторов, способствующих возникновению ФП [4]. В российской и зарубежной литературе представлен ряд исследований, доказывающих генетическую обусловленность развития ФП в семьях, в первую очередь изолированной формы [5]. Наибольшее количество генетических предикторов ФП было выявлено после проведения полногеномного исследования (GWAS) [6, 7].

С помощью GWAS была найдена причина странного парадокса, наблюдающегося в США на протяжении многих лет. Сочетание артериальной гипертонии и ожирения (метаболический синдром) в США значительно чаще встречается у афроамериканцев по сравнению с лицами европеоидной расы (белые американцы). Ожирение является важным, потенциально значимым фактором риска для развития ФП. При имеющемся ожирении риск развития ФП значительно выше. Однако частота встречаемости ФП была на 31,7% выше у европеоидной расы по сравнению с афроамериканцами [8]. Разгадка этого парадокса была получена после анализа данных, полученных в исследовании GWAS. Обнаружились существенные различия между европеоидами и афроамериканцами в полиморфизме rs10824026 хромосомы 10q22 гена SYNPO2L (synaptorodin2 like).

Полученные данные вызвали большой интерес к указанному полиморфизму и его связи с ФП в различных популяциях [9, 10]. Учитывая то, что до настоящего времени в российской популяции не проводилось исследований ассоциации полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 с развитием ФП, мы провели это клиническое исследование. Оно осуществлено на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск с октября 2016 по февраль 2019 г.

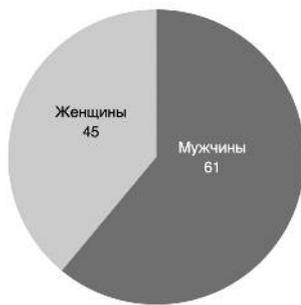
**Материалы и методы**

Дизайн исследования создан по Национальному стандарту Российской Федерации «Надлежащая кли-

ническая практика» (Good Clinical Practice), ГОСТ Р 52379-2005. В исследовании используется дизайн «случай–контроль». Основная группа пациентов – больные с известным нарушением ритма сердца по типу ФП (n=106, средний возраст 57,0±9 лет, мужчины – 50,0%, женщины – 50,0%), группа сформирована с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества кардиологов – European Society of Cardiology – ESC (систематическая запись электрокардиограммы – ЭКГ – абсолютно нерегулярные интервалы R–R и отсутствие отчетливых P-волн при ЭКГ-записи, результаты эхокардиоскопии – ЭхоКС – структурное ремоделирование также приводит к электрической диссоциации кардиомиоцитов и локальным нарушениям проведения, что благоприятствует закреплению и поддержанию аритмии) [11]. Кроме того, ESC в 2010 г. была предложена клиническая классификация EHRA (European Heart Rhythm Association) в зависимости от выраженности симптомов заболевания, которая в 2014 г. претерпела модификацию, и II класс симптомов разделен на 2 степени тяжести (легкую и умеренную). В результате пациенты, имеющие значительное снижение качества жизни в связи с ФП (2b класс), имеют преимущество при выборе стратегии контроля ритма на начальном этапе лечения. Это имеет важное значение, так как среди всего числа пациентов с ФП только менее 50% имеют минимальную симптоматику, и при этом 15–30% испытывают серьезный дискомфорт и ограничение физической активности в связи с клиническими проявлениями заболевания [11]. Контрольная группа (n=105, средний возраст 57,0±9 лет, мужчины – 50,0%, женщины – 50,0%) была отобрана по возрасту и полу из банка ДНК международных исследований MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in cardiovascular disease) в рамках совместного договора с НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Протокол нашего исследования соответствует стандартам и одобрен локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета (Протокол №8 от 25.12.2018). Помимо прочего было разработано информационное согласие на участие в эксперименте, подписанное каждым участником.

**Распределение пола в группе ФП и группе контроля.**  
Sex distribution in the atrial fibrillation group and the control group.



Критерии включения в основную группу:

- лица женского и мужского пола;
- место рождения и основное место проживания – Восточно-Сибирский округ;
- пациенты с подтвержденным диагнозом ФП согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, ESC (систематическая запись ЭКГ – нерегулярные интервалы R–R, наличие F-волны и отсутствие отчетливых P-волн при записи ЭКГ, результаты ЭхоКС описаны выше) [12], Всероссийского научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (2017 г.);
- идиопатическая форма ФП;
- согласие пациента на исследование;
- способность больного выполнять необходимые процедуры.

Также в исследование были включены 3 типа ФП, основанных на классификации ESC: 1-й – пароксизмальная форма (длительность пароксизмов до 7 сут) – 67,9% больных; 2-й – персистирующая (от 7 сут до 1 года) – 26,6% больных; 3-й – длительно персистирующая (от 1 года и более, копирующаяся при помощи медикаментозной или электрической кардиоверсии) – 5,5% больных. Из сопутствующей патологии допускалось наличие гипертонической болезни (ГБ) – у 27,5% нет ГБ, у 72,4% выставлен диагноз ГБ. В исследовании также учитывались следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП) – у 20,1% больных ЛП не расширено и имеет нормальные размеры, у 79,9% – ЛП расширено. С целью исключения вторичной формы ФП всем пациентам проведена коронарная ангиография (КАГ).

Критерии исключения:

- больные с неуточненным диагнозом;
  - вторичная форма ФП.
- Критерии включения в группу контроля:
- соответствие по полу и возрасту основной группе;
  - отсутствие основного заболевания (ФП) и иных нарушений сердечного ритма;
  - место рождения и основное место проживания – Восточно-Сибирский округ;
  - принадлежность к европейской популяции;
  - способность больного выполнять необходимые процедуры;
  - согласие пациента на исследование.
  - отсутствие кровных связей с лицами основной группы пациентов.

Генотипирование инсерционного полиморфизма проводили путем синтеза соответствующего фрагмента ДНК гена SYNPO2L методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа длины продукта. Для генотипирования по rs10824026 гена SYNPO2L использовали праймеры: 5'-GGAAATGCA-

AAGTGTCTCTGTTTC-3'(F) и 5'-TCAAGTAATCTATCTGCCTGCC-3'(R).

Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, по 0,6 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск).

Аmplификацию проводили в следующем температурном режиме: 31 цикл, включающий денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 60°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 единицами активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (EtBr).

Размер продукта амплификации 161 п.н. После проведения рестрикции при генотипе А/А детектировался продукт 161 п.н., при G/G-генотипе – продукты 142 и 19 п.н., при гетерозиготном генотипе А/G все перечисленные продукты: 161, 142, 19 п.н.

Помимо прочего среди методов исследования использовались рутинные лабораторные методы (биохимический анализ крови – креатинин, мочевины, клинический анализ крови, а также гормоны щитовидной железы – тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин); инструментальные данные (ЭКГ, ЭхоКС); и инвазивные тактики, такие как КАГ, чреспищеводная ЭхоКС.

### Статистический анализ

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 22.0., определены частоты генотипов и аллелей изучаемого однонуклеотидного полиморфизма rs10824026 гена SYNPO2L. Мы использовали критерий  $\chi^2$  для вычисления разницы между основной и контрольной группами в распределении полиморфизма А/GSYNPO2L, а также отношение шансов (ОШ) для анализа наличия ассоциации между ФП и наблюдаемыми частотами генотипа в качестве меры риска развития ФП. Средний возраст пациентов на момент забора образца крови составил 57,0 года (52,5; 61,5) – обе группы, здоровые и больные (ФП), по возрастам статистически значимо не отличались ( $p=0,711$  по критерию Манна–Уитни). В качестве уровня значимости использовали  $p<0,05$ .

### Результаты исследования

По полученным данным группа ФП и группа контроля статистически значимо по полу не отличаются –  $p=0,936$ , хи-квадрат Пирсона (табл. 1). В обеих группах (ФП и контроль) лиц мужского пола на  $16\pm 1$  человек больше, чем лиц женского пола (см. рисунок).

В результате генотипирования полиморфизмов гена SYNPO2L у пациентов обеих групп получены следующие результаты (табл. 2): А/А – у 134 (62,6%) человек, А/G – 28 (13,1%), G/G – 38 (17,8%). По генетическим признакам есть статистически значимые различия  $p=0,02$  по критерию хи-квадрат Пирсона. Коэффициент сопряженности составил при этом 0,26 при  $p=0,02$ . Конкретно значимые различия отличаются только в группе G/G по Z-критерию. В результате проведения клинико-генетического тестирования обнаружено, что частота G/G-полиморфизма гена SYNPO2L у пациентов с ФП показывает статистически значимое различие. В связи с этим аллель G можно рассматривать как маркер возникновения ФП.

**Таблица 1. Распределение пола между группами исследования**  
**Table 1. Sex distribution between study groups**

Пол		Группы		
		ФП	контроль	всего
Муж.	Число, n (%)	61 (50,0)	61 (50,0)	122 (100,0)
	Различия между группами, %	57,5	58,1	57,8
Жен.	Число, n (%)	45 (50,6)	44 (49,4)	89 (100,0)
	Различия между группами, %	42,5	41,9	42,2
Всего	Число, n (%)	106 (50,2)	105 (49,8)	211 (100,0)

**Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей A/G-полиморфизма rs10824026 хромосомы 10q22 в группе больных с ФП и в контрольной группе**  
**Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of A/G polymorphism rs10824026 chromosomes 10q22 in the group of patients with AF and in the control group**

		Группы		
		ФП	контроль	всего
A/G	Число, n (%)	11 (35,7)	18 (64,3)	28 (100,0)
	Различия между группами, %	9,2±2,8	17,1±3,6	13,1
A/A	Число, n (%)	66 (49,3)	68 (50,7)	134 (100,0)
	Различия между группами, %	60,6±4,7	64,8±4,6	62,6
G/G $p < 0,05$	Число, n (%)	29 (76,3)	9 (23,7)	38 (100,0)
	Различия между группами, %	26,6±4,2	8,6±2,7	17,8
Всего	Число, n (%)	106 (50,9)	105 (49,1)	214 (100,0)

## Обсуждение

Однонуклеотидный полиморфизм rs10824026 гена SYNPO2L, согласно данным литературы, ранее был включен в исследование в европейских странах, а также в Китае и Латинской Америке.

В своем исследовании The rs3807989 G/A polymorphism in CAV1 is associated with the risk of atrial fibrillation in Chinese Han populations Y. Liu и соавт. выявили 6 новых восприимчивых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) – rs3903239 в PRRX1, rs3807989 в CAV1, rs10821415 в C9orf3, rs10824026 в SYNPO2L, rs1152591 в SYNE2 и rs7164883 в HCN4, к ФП у лиц европейского происхождения, тем не менее достоверных ассоциаций rs10824026 с развитием ФП не обнаружено [9]. Аналогичный результат получили В. Chalazan и соавт. в исследовании развития риска ФП на латиноамериканской популяции [10].

Тем не менее роль генетических вариаций в развитии ФП остается до конца не изученной. В настоящее время твердо установлено, что лица неевропеоидной расы менее склонны к развитию ФП по сравнению с лицами европеоидной. Однако сохраняется ли этот парадокс у пациентов испаноязычного происхождения, пока не ясно.

## Заключение

В результате нашего исследования можно сделать вывод, что генотип GG полиморфизма rs10824026 гена SYNPO2L является риском развития ФП, генотип AG обладает протективным эффектом, а генотип AA не оказывает никакого влияния на развитие ФП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Исследование поддержано грантом ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям), договор №13522ГУ/2018 от 20.07.2018 (код 0040509), конкурс УМНИК 17-б.

## Литература/ References

1. Ослопов ВН, Ослопова Ю.В. 20 лет в поисках гена фибрилляции предсердий. *Практическая медицина*. 2013; 3 (71): 12–4. [Oslopov VN, Oslopova Yu.V. 20 let v poiskakh gena fibrillatsii predserdii. *Prakticheskaja meditsina*. 2013; 3 (71): 12–4 (in Russian).]
2. Chen LY, Benditt DG, Alonso A. Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death. *Circ J* 2014; 78 (11): 2588–93.
3. Postma AV, Dekker LR, Soufan AT et al. Developmental and genetic aspects of atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19 (4): 123–30.
4. Magnani JW, Rienstra M, Lin H et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011; 124 (18): 1893–982.
5. Никулина С.Ю., Шульман ВА, Кузнецова О.О. и др. Клинико-генетические особенности фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 2: 13–8. [Nikulina S.Yu., Shul'man VA, Kuznetsova O.O. i dr. Kliniko-geneticheskie osobennosti fibrillatsii predserdii. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii*. 2008; 2: 13–8 (in Russian).]
6. Ellinor PT, Yi BA, MacRae CA. Genetics of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92 (1): 41–51.
7. Campuzano O, Perez-Serra A, Iglesias A et al. Genetic basis of atrial fibrillation. *Gen Dis* 2016; 3 (4): 257–62.
8. Roberts JD, Hu D, Heckbert SR et al. Genetic investigation into the paradoxical differential risk of atrial fibrillation among blacks and whites. *JAMA Cardiol* 2016; 1 (4): 442–50.
9. Liu Y, Ni B, Lin Y et al. The rs3807989 G/A polymorphism in CAV1 is associated with the risk of atrial fibrillation in Chinese Han populations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38 (2): 164–70.
10. Chalazan B, Mol D, Sridhar A et al. Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort. *PLoS One* 2018; 13 (4).
11. Noberia A, Kumar A, Wylie JV et al. Catheter ablation vs anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581–6.
12. Kirchhof P, Benussi S. и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Рос. кардиолог. журн*. 2017; 7 (147). [Kirchhof P, Benussi S. et al. Rekomendatsii ESC po lecheniiu patientov s fibrillatsiei predserdii, razrabotannye sovместно s EACTS. *Ross. kardiolog. zburn*. 2017; 7 (147): 7–87 (in Russian).]

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Шишкова Ксения Юрьевна** – очный аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: tadtava93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9705-7390>

**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>

**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>

**Kseniia Yu. Shishkova** – Graduate Student, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: tadtava93@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9705-7390>

**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.), Prof., 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>

**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>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2019

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