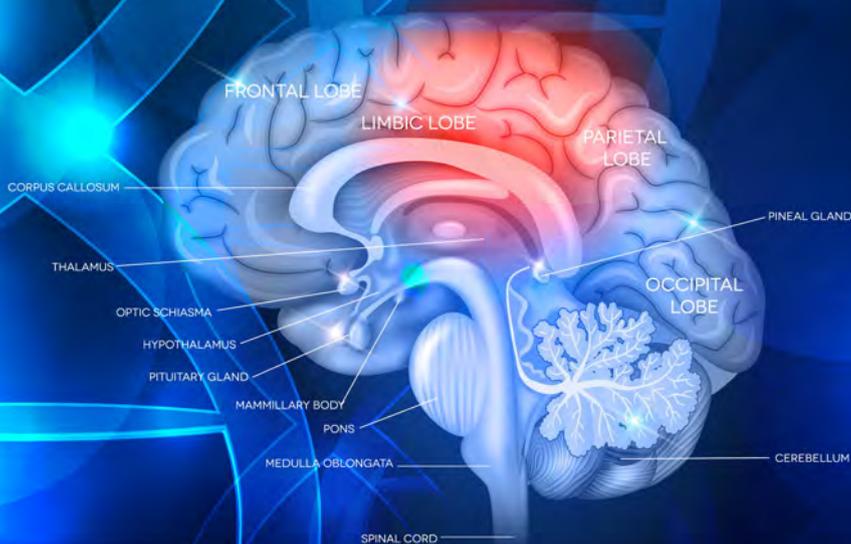


Никулина С.Ю., Чернова А.А.,  
Прокопенко С.В., Никулин Д.А., Платунова И.М.,  
Шульман В.А., Максимов В.Н.

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



Красноярск  
2019



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

**С. Ю. Никулина, А. А. Чернова, С. В. Прокопенко,  
Д. А. Никулин, И. М. Платунова, В. А. Шульман, В. Н. Максимов**

# **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Красноярск  
2019

УДК 616.831-005-02:575(035.2)

ББК 56.127.7,31

Г34

Авторы: д.м.н., профессор С.Ю. Никулина; д.м.н., профессор А.А. Чернова ;  
д.м.н., профессор С. В. Прокопенко; к. м. н., асс. Д. А. Никулин;  
к. м. н. И. М. Платунова; д.м.н., профессор В.А. Шульман;  
д. м. н., профессор В.Н. Максимов

Рецензенты: д.м.н., заведующий первичным сосудистым отделением  
государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская  
клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города  
Москвы», доктор медицинских наук Д. А. Затейщиков, д.м.н., профессор,  
заведующий кафедрой нервных болезней Иркутского государственного  
медицинского университета Ю.Н. Быков

Генетические предикторы развития острого нарушения мозгового  
кровообращения: монография / С. Ю. Никулина, А. А. Чернова,  
С. В. Прокопенко, Д. А. Никулин, И. М. Платунова, В. А. Шульман,  
В. Н. Максимов. – Красноярск: КрасГМУ, 2019. – 149 с.

**ISBN 978-5-94285-168-2**

Монография вносит существенный вклад в восполнение пробелов  
фундаментальной медицины – клинической неврологии, внутренней  
медицины, клинической и молекулярной генетики. В монографии  
раскрывается концепция генетических маркеров, определяющих  
возникновение заболеваний острого нарушения мозгового  
кровообращения.

**ISBN 978-5-94285-168-2**

© ФГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-  
Ясенецкого Минздрава России, 2019

© Никулина С.Ю., Чернова А.А., Прокопенко С. В.,  
Никулин Д.А., Платунова И.М., Шульман В.А.,  
Максимов В.Н., 2019

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	-	артериальная гипертония
АД	-	артериальное давление
ГБ	-	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	-	гипертрофия левого желудочка
ДИ	-	доверительный интервал
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИИ	-	ишемический инсульт
ИМ	-	инфаркт миокарда
МФЗ	-	мультифакториальное заболевание
ОИМ	-	острый инфаркт миокарда
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОНМК	-	острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП	-	однонуклеотидный полиморфизм
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ИФ-1	-	интерферон 1 типа
ОШ	-	отношение шансов
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РААС	-	ренин-аниотензин-альдостероновая система
ФП	-	фибрилляция предсердий
ФР	-	факторы риска
ХМ	-	холтеровское мониторирование
ЭхоКГ	-	эхокардиография
ACE	-	angiotensin I converting enzyme
ALOX5AP	-	arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein
АРОЕ	-	apolipoprotein E
ARSG	-	arylsulfatase G
ATP2B1	-	ATPase, Ca <sup>++</sup> transporting, plasma membrane 1
BCAT1	-	branched chain amino-acid transaminase 1, cytosolic
CD93	-	CD93 molecule
CI	-	Confidence Interval
CDKN2A, CDKN2B	-	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2B
CSK	-	c-src tyrosine kinase
CSMD1	-	CUB and Sushi multiple domains 1
CYP11B2	-	cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2
CYP17A1	-	cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1
FGB	-	fibrinogen beta chain
FGF5	-	fibroblast growth factor 5
F12	-	coagulation factor XII (Hageman factor)

GPIba	-	glycoprotein Ib (platelet), alpha polypeptide
GWAS	-	genome-wide association studies
HIF1a	-	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor)
HNRPUL1	-	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U-like 1
LPL	-	lipoprotein lipase
LOC100132798	-	taste receptor type 2 member 50-like
MTHFR	-	methylenetetrahydrofolate reductase
NOS2, NOS3	-	nitric oxide synthase 2, inducible; nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)
NOTCH3	-	notch 3
OR	-	odds ratio
OR13G1	-	olfactory receptor, family 13, subfamily G, member 1
PAI-1	-	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1
PALLD	-	palladin, cytoskeletal associated protein
PDE4D	-	phosphodiesterase 4D, cAMP-specific
PON1, PON2	-	paraoxonase 1 и 2
SNP	-	single nucleotide polymorphism
STK39	-	serine threonine kinase 39
TAS2R50	-	taste receptor, type 2, member 50
ZNF627	-	zinc finger protein

Монография соответствует основным направлениям развития научных исследований РАМН на 2011-2015 гг. по комплексным проблемам медицины РФ, (утверждено Постановлением Президиума РАМН №330 от 22.12.2011 г., Протокол 16, п. 2): «Решение задач идентификации генотипических и средовых факторов риска для широко распространенных заболеваний, оценка уровня генетического полиморфизма в общих группах населения РФ, определение значений отдельных генов, их полиморфизма и вариаций их экспрессии в проявлении индивидуальных генотипов», в соответствии с задачами разработки методологии оценки риска генетических нарушений, сформулированными Научным Советом РАМН по медицинской генетике (изучение молекулярной организации генома человека и его разнообразия по нормальным и патологическим генам, изучение роли и механизма действия генетических факторов в этиологии и патогенезе наследственных и мультифакториальных заболеваний, разработка на этой основе эффективных методов диагностики, лечения и профилактики). Выполненная работа соответствует перспективным направлениям научных исследований, сформулированным в «Прогнозе научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 года», в части работ по созданию баз данных клинико-ассоциированных нуклеотидных полиморфизмов, генов, влияющих на эффективность фармакотерапии. Исследования, направленные на изучение молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний, осуществление диагностики патологии нервной системы на доклинической стадии и персонализированного подхода в медицине соответствуют стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации (Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. № 281. Научная платформа "Неврология").

## Современные представления о генетических предикторах острого нарушения мозгового кровообращения

Этиологические факторы развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) весьма разнообразны. Выделяют корригируемые (нарушение синтеза холестерина, повышение артериального давления, образ жизни: курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность и др.) и не корригируемые (наследственная обусловленность, пол, возраст) факторы риска (ФР) развития инсультов. Учитывая то, что корригируемые ФР возникновения ОНМК хорошо изучены, в последние годы все большую актуальность приобретает исследование генетических аспектов предрасположенности к инсульту.

Церебральный инсульт – это мультифакторное полигенное заболевание, предрасположенность к которому определяется аллельными вариантами генов, детерминирующими риск развития болезни при взаимодействии с определенными внешними факторами. Среди генов-кандидатов, способных определить предрасположенность к ОНМК, принято выделять несколько групп: гены системы гемостаза, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), продукции оксида азота, гены гомоцистеинового и липидного обмена.

Одной из основных причин возникновения ОНМК является тромбоз церебральных артерий. В различных исследованиях показано участие генов, кодирующих компоненты систем гемостаза. Полиморфизм —455G-Аβ фибриногена сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и увеличивает вероятность тромбообразования. Так, Фаворова О. О. и соавт. провели исследование генотипов и частот встречаемости аллелей -148С/Т, -455G/А и -249С/Т полиморфных участков гена *FBG* у больных с ишемическим инсультом. Установлена связь между гомо- и гетерозиготным носительством аллеля -148Т полиморфного участка С-148Т в промоторной области гена β цепи-фибриногена, повышением

уровня фибриногена и функциональной активности тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом и, в меньшей степени, у лиц с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, что позволяет рассматривать носительство аллеля -148Т гена *FGB* как фактор, способствующий развитию инсульта вследствие повышения уровня фибриногена и активации тромбоцитов. Полиморфизм -455A/G $\beta$ -цепи фибриногена изучен у больных с ишемическим инсультом в популяции Китая. Был проведен молекулярно-генетический анализ у 91 больного с ишемическим инсультом, 74 пожилых пациентов без тромбоэмболических событий и 98 относительно здоровых людей в возрасте до 40 лет. Частота аллеля H2 была выше у мужчин с инсультом (22,7%) по сравнению с группой пожилых больных (7,1%). Также китайскими учеными было проведено исследование 86 больных с ишемическим инсультом и гипертонической болезнью, 85 больных без инсульта, но имеющих артериальную гипертензию и 90 относительно здоровых лиц, группа контроля. Аллель А в группе больных с инсультом встречался статистически значимо чаще в сравнении с группами больных с АГ без инсульта и группой здоровых. В популяции больных Венгрии было исследовано 278 больных с ишемическим инсультом и 173 здоровых лиц группы контроля, однако не было обнаружено преобладания ни одного из генотипов. Финляндские ученые провели исследование 399 больных с ишемическим инсультом. Генотипы распределились следующим образом: 64,9% - генотип GG, 31,8% - генотип AG, 3,3% - генотип GG. В логистической регрессионной модели, включающей возраст, пол, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, заболевания периферических артерий и курение как возможные факторы риска, была установлена статистически значимая связь с А аллелем. Японские ученые показали положительную связь между генотипом G / (-455) и ишемическим инсультом у больных с

артериальной гипертензией без влияния других факторов риска. Было проведено обследование 85 больных с ишемическим инсультом и артериальной гипертензией и 84 относительно здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. Результаты показали, что G (-455) аллель может быть независимым фактором риска развития ишемического инсульта в японской популяции. Ученые Нидерландов изучили 125 больных с перенесенным ишемическим инсультом недельной давности и 124 человека группы контроля. Относительный риск развития ишемического инсульта, связанного с уровнем фибриногена в высшей четверти был 3,9 (от 1,9 до 8,4) в течение одной недели и снизился до 1,4 (0,6 до 3,3) через три месяца. Полиморфизм С148Т промоторной области гена  $\beta$ -цепи фибриногена изучен у больных с ОИМ, инсультом и венозными тромбозами. Было проведено исследование 751 больного с ишемическим инсультом и столько же человек группы контроля. Была определена частота аллеля Т среди мужчин, которые имели инфаркт миокарда - 22,7%, инсульт -18,4% и венозную тромбоземболию -17,0%, по сравнению лицами без каких-либо сердечно-сосудистых событий - 21,5%. Относительный риск для любого сосудистого события у мужчин, гомозиготных или гетерозиготных по аллелю Т по сравнению с мужчинами, гомозиготных по аллелю С был 0,94 (95% ДИ 0,76-1,16). Не было установлено доказательств связи между аллелем Т и инфарктом миокарда (относительный риск 1,06; 95% ДИ 0,82-1,36), инсультом (0,87, 0,63-1,21) или венозной тромбоземболией (0,75; 0,51-1,08). Регрессионный анализ с поправкой на использование аспирина и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска не оказали существенного влияния на эти выводы.

Мутации в генах системы гемостаза имеют большое значение для развития тромбогенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Белок PAI-1 — один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы, он ингибирует тканевый и

урокиназный активаторы плазминогена. Гомозиготный вариант 4G полиморфизма —675 4G/5G играет важную роль в предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, является фактором риска развития ишемического инсульта. У лиц, гомозиготных по аллелю T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип TT), отмечаются термолабильность и снижение активности фермента до 35 % от среднего значения. Наличие этой замены сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, что ведет к повышению риска развития венозных тромбозов. По данным ряда авторов, в связи с отсутствием значимых факторов риска острых нарушений мозгового кровообращения ишемического типа наиболее перспективным для определения этиологии инсульта у молодых пациентов является определение мутаций в генах системы гемостаза.

Гетерозиготное носительство мутации в гене протромбина повышает риск тромбообразования примерно в 3 раза с вероятностью возрастания в 19 раз в возрасте старше 60 лет. Также доказано, что мутантный генотип G20210A гена протромбина ассоциирован с ишемическим инсультом у лиц молодого возраста и у лиц старше 60 лет.

Ряд ученых изучали полиморфизм -7351C>T гена тканевого активатора плазминогена и полиморфизм -675 4G> 5G активатора плазминогена типа 1. В популяции американцев было исследовано 600 больных с ишемическим инсультом (18-69 лет) и 600 относительно здоровых лиц группы контроля. Не было установлено ассоциации между отдельными генетическими вариантами и ишемическим инсультом.

Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в связи с ишемическим инсультом изучены в китайской популяции и российской популяции.

Также изучались гены липидного метаболизма при нарушении мозгового кровообращения. Рядом авторов изучена ассоциация ишемического инсульта с полиморфизмом гена алипопротеина E. Так,

бельгийские ученые выявили ассоциацию между полиморфизмами -219G / T до + 113/C гена ApoE у больных с ишемическим инсультом (n=237) и больных с внутричерепным атеросклерозом (n=326). Степанова С. А. с соавт. выявили ассоциацию полиморфизмов генов аполипопротеина E, бета-фибриногена и химазы у якутов с геморрагическим и ишемическим инсультами. Тайваньские ученые обследовали 143 пациентов с лакунарным инсультом, 114 пациентов с атеротромботическим инсультом и 112 лиц группы контроля и установили связь между полиморфизмом алипопротеина E и подтипами инсультов.

S. Saidi, M. Ferraro; Ch. Kessler изучали связь между полиморфизмом EcoRI гена аполипопротеинаB, полиморфизмом Ser447Ter гена липопротеинлипазы с острым нарушением мозгового кровообращения. Ген липопротеина E изучен в популяции Японии и Якутии. Была доказана связь гена аполипопротеина A с тромбоемболическим инсультом в популяции жителей Китая.

Гены гомоцистеинового обмена у больных с ишемическим инсультом изучались M. Linnebank et al. Выявлена связь гипергомоцистеинемии и наследственных протромботических состояний у больных с ишемическим инсультом. Риск повторного ишемического инсульта у пациентов с повышенным уровнем в плазме крови гомоцистеина связан с генетическим вариантом C677T в гене, отвечающем за синтез метилентетрагидрофолатредуктазы.

Достаточно широко проводились исследования генов, кодирующих NO-синтазу (eNOS), играющую важную роль в формировании чувствительности ткани мозга к ишемии. Sticchi E. et al. изучили роль полиморфизмов 786T>C, -894G>T и 4a/4b гена eNOS в развитии ишемического инсульта. Kullo I. J. et al. выяснили связь полиморфизма гена NOS3 у больных с АГ. Роль полиморфизма гена NOS3 изучена в популяции Китая и Турции. Кольцова Е.А. изучила роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной

NO-синтазы и цитохрома p53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга.

Проведенный комплексный анализ генетической предрасположенности к инсульту у якутов показал вклад в развитие ишемического инсульта носительства сочетаний аллелей и/или генотипов полиморфных участков генов *ACE*, *APOE*, *LPL*, *FGB*, *MTHFR*, *CMA*.

Группой российских ученых обследованы 142 пациента молодого возраста (средний возраст  $36,2 \pm 8,3$  года), перенесших ишемический инсульт, причиной которого послужили диссекция церебральных артерий (у 37 больных), антифосфолипидный синдром — у 55, кардиогенная эмболия — у 11 больных. У 39 больных причина ишемического инсульта (ИИ) осталась неизвестной (криптогенный инсульт). Методом полимеразной цепной реакции исследовали мутации в генах метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови (лейденская мутация). Их частота при диссекции составила соответственно 38% и 3%, при антифосфолипидном синдроме - 55,9 и 13%, при кардиогенной эмболии — 73, 9 и 0%, при инсульте неустановленного генеза — 57, 5 и 0%, в контроле (30 молодых здоровых доноров) — 43%, 0%, 0%. Мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы при кардиогенной эмболии, в гене протромбина при антифосфолипидном синдроме и кардиогенной эмболии, лейденская мутация при антифосфолипидном синдроме встречались чаще, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Частота мутаций при криптогенном инсульте значимо не отличалась от таковой в контроле ( $p > 0,05$ ). Проведенная работа показала, что исследованные мутации не имеют значения в генезе криптогенного инсульта. Мутация в гене протромбина и лейденская мутация могут усиливать тромбогенный потенциал при антифосфолипидном синдроме и кардиогенной эмболии. Роль мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы в генезе кардиогенного инсульта нуждается в уточнении в большом числе случаев.

Методом множественной логистической регрессии определено взаимодействие генетических факторов риска (*MTHFR* 677ТТ, *ALOX5AP* 2354АА) в развитии тромботического инсульта (ОШ= 10,419; 95%ДИ, 2,602-41,749; P= 0,001) у 2000 мужчин-китайцев.

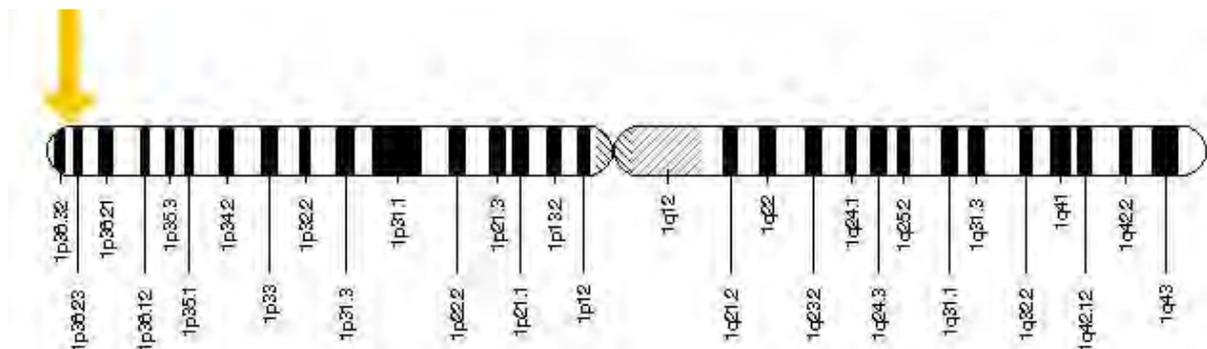
Munshi et al. изучили ID полиморфизм гена *ACE* с ишемическим инсультом в популяции южной Индии, а J. Li et al. комбинацию генов *ACE/AGT* в популяции Китая, E. Pongracz et al. в популяции Венгрии, S. Deminques-Montanaris в популяции Испании, Визир А.Д с соавт. в популяции Украины.

Также изучен ген, кодирующий фосфодиэстеразу 4D в ассоциации с риском развития ишемического инсульта. В российской популяции исследованы частоты аллелей и генотипов для 10 однонуклеотидных полиморфных маркеров в генах *F12*, *PON1*, *PON2*, *NOS2*, *PDE4D*, *HIF1a*, *GPIIb*, *CYP11B2* у русских больных с ишемическим инсультом и здоровых доноров, соответствующих по этнической принадлежности, полу и возрасту группе пациентов. Анализ частот аллелей каждого из генов в отдельности в группе больных с ишемическим инсультом в сравнении со здоровыми не выявил достоверных различий. Сравнительный анализ парных сочетаний генов показал, что комбинация генотипов *PON1A/-x PON2 GG* достоверно чаще встречается в группе больных с ишемическим инсультом (p=0,044, OR=3,4, 95% CI 1,06-10,4) по сравнению со здоровыми, и, таким образом, ассоциирована с повышенным риском инсульта. Также проводилось изучение роли кандидатных генов - АПФ, ангиотензиногена и эндотелиальной NO-синтазы в формировании основных факторов риска ишемической болезни головного мозга. Исследовалась также роль генов, участвующих в процессах программированной клеточной гибели: поли(АДФ-рибозы)полимеразы-1, апоптозиндуцирующего фактора и p53 в формировании инфаркта головного мозга.

## Полиморфные аллельные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) в генезе кардиоваскулярных заболеваний

Ген *MTHFR* расположен на 1p36.3 хромосомы и состоит из 11 экзонов.

Белок, кодируемый данным геном, состоит из 656 аминокислот и представляет собой гомодимер с общей молекулярной массой 150 кДа.



<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>

Ген *MTHFR* кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, которая катализирует переход 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Эта реакция представляет собой многоступенчатый процесс, который преобразует аминокислоту гомоцистеин в метионин.

Wilcken et al. изучали географическое и этническое распределение 677С-Т полиморфизма в гене *MTHFR* у 7000 новорожденных в 16 областях в Европе, Азии, Северной и Южной Америке, на Ближнем Востоке и Австралии. ТТ генотип был особенно распространен в Северном Китае (20%), Южной Италии (26%) и Мексике (32%). Ассоциация полиморфизма гена *MTHFR* с нарушением мозгового кровообращения изучена в популяциях Сингапура, полиморфизма С677Т в популяции Польши и Китая, Венгрии и Японии и Индии, Италии и Арагоне, Мексике, а так же России, Украины, Киргизии, Узбекистана. Результаты этих исследований доказали связь полиморфизма этого гена с острым нарушением мозгового кровообращения.

Изучена ассоциация полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* с заболеванием периферических артерий, с ишемической болезнью сердца, с уровнем гомоцистеина и ишемическим инсультом, с врожденными пороками сердца. Среди 187 голландских пациентов с фибрилляцией предсердий Scher et al. обнаружили, что генотип ТТ был связан с повышенным риском развития ФП (отношение шансов 2,05). Установлена ассоциация между С677Т полиморфизмом и развитием артериальной гипертонии и инфарктом миокарда.

В многоцентровом исследовании «случай-контроль» показана роль генов *MTHFR*, *ALOX5AP* и *NOTCH3* в патогенезе тромбоэмболического инсульта. Установлено, что С677Т гена *MTHFR*, G20210А гена протромбина и Лейденовская мутация повышают риск развития инсульта. По данным Xi B. et al., дополнительный риск развития артериальной гипертонии дает носительство полиморфизмов генов *CSK*, *CYP17A1*, *MTHFR* и *FGF5*, а по данным Liu C. et al. так же *FGF5*, *CYP17A1* и *MTHFR*.

Полиморфизм А222V гена *MTHFR* изучен в связи с ишемическим инсультом. Двойной эффект полиморфизмов С677Т и А1298С гена *MTHFR* изучен и доказан у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом.

Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* исследован у больных с кардиальной патологией в сочетании с некардиальной патологией. В частности, обнаружена ассоциация данного полиморфизма у больных с ИБС в сочетании с закрытоугольной и открытоугольной глаукомой. M. Weger et al. исследовали связь гипергомоцистеинемии и/или гомозиготность для С677Т мутации в гене *MTHFR* с повышенным риском окклюзии артерии сетчатки. Была исследована экспрессия данного гена у больных с венозными тромбозами.

## Полиморфные аллельные варианты гена АТФазы (*ATP2B1*) в генезе кардиоваскулярных заболеваний

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/490>.

Ген *ATP2B1* (rs2681472) расположен на 12 хромосоме и кодирует белок, представляющий собой транскрипционную АТФ-азу плазматической мембраны. Нарушение функции этого гена приводит к нарушению ионного кальциевого обмена, что в свою очередь дестабилизирует функцию мембраны гладкомышечных клеток сосудов, приводит к дистонии сосудов и развитию сосудистых катастроф.

В исследовании, проведенном на китайских детях ( $n = 3077$ , возраст 6-18 лет), было проведено молекулярно-генетическое тестирование шести однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), такие как *ATP2B1* rs17249754, *CSK* rs1378942, *MTHFR* rs1801133, *CYP17A1* rs1004467, *STK39* rs3754777 и *FGF* rs16998073. В основной группе было выявлено 619 больных с артериальной гипертонией, группа контроля составила 2458 человек с нормальным АД. Из шести ОНП, только rs17249754*ATP2B1* был в значительной степени связан с риском развития гипертонии (ОШ = 1,25, 95 % ДИ: 1.08-1.44,  $P = 0,003$ ). В другом исследовании, проведенном на китайцах, было рассмотрено влияние гена *ATP2B1* на артериальную жесткость посредством оценки скорости пульсовой волны на сонных-бедренных артериях у 164 больных с АГ и установлено, что четыре локуса - rs10858911, rs2681472, rs17249754 и rs1401982 - связаны с любым или всеми четырьмя признаками: гипертония, систолическое АД, диастолическое АД, скорость пульсовой волны.

По данным Shin Y. B. et al., снижение экспрессии гена *ATP2B1* приводит к вазоконстрикции и развитию АГ. Установлено, что полиморфизм гена *ATP2B1* ассоциирован с риском развития артериальной гипертонии у больных в Восточной Азии (мета-анализ 15 909 больных с АГ и 18 529 человек группы контроля).

В исследовании, проведенном корейскими учеными, на 8842 обследуемых с высоким артериальным давлением, 10 ОНП показали значительную связь с гипертонией. Среди этих 10 ОНП, 3 были воспроизведены в когорте здоровых и проанализированы в ассоциации с систолическим и диастолическим артериальным давлением. Несмотря на трудности с получением результатов репликации для комплексного признака генетической связи между АД и АГ, были определены такие генетические предикторы как *ATP2B1*, *CSK*, *ARSG* и *CSMD1*, связанные с АГ в корейской когорте. Еще одно корейское исследование позволило оценить распространенность чувствительности к поваренной соли и продемонстрировало новую ассоциацию между солевой чувствительностью и генами *ATP2B1*, *BCAT1*, *FGF5*, *LOC100132798* и *STK39*.

Японские ученые описали 38 ОНП, которые по данным GWAS, ассоциированы с артериальной гипертонией. Была проанализирована большая выборка японских пациентов с АГ (n= 14 105) и найдены ассоциации полиморфизма rs2070759 гена *ATP2B1* с высоким уровнем артериального давления и риском развития артериальной гипертонии (ОШ 1,17; 95% ДИ [1.09;1.26]), а так же с такими полиморфизмами таких генов как rs1458038 гена *FGF5*, rs1004467 гена *CYP17A1* и rs1378942 гена *CSK*.

И поскольку артериальная гипертония является фактором риска развития инсульта, целесообразно было изучить данный полиморфизм при остром нарушении мозгового кровообращения.

### **Полиморфные аллельные варианты rs1333049 хромосомы 9p21.3 в генезе сердечно-сосудистых заболеваний**



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/338376>

В ряде полногеномных исследований выявлена ассоциация хромосомы 9p21 с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым инфарктом миокарда (ОИМ). Регион 9p21 содержит различные ОНП в неравновесном сцеплении, например, rs1333049, rs10757274, rs10757278, rs2383206 и rs2383207; но только rs1333049 показал достоверную ассоциацию (ОШ = 1,24, 95% ДИ 1,20-1,29). Мета анализ около 40 000 исследований показал, что 25% европейцев имеет по 2 копии аллеля rs1333049, что увеличивает риск ИБС в 1,6 раз. Кроме того, эти ОНП были связаны с формированием брюшной и внутричерепной аневризм аорты, артериальной жесткостью, инфарктом миокарда при коронарном вазоспазме, тяжелым ишемическим стенозом и кальцификацией коронарных артерий, заболеванием периферических артерий, плече-лодыжечным индексом, развитием метаболического синдрома.

Остановимся подробнее на полиморфизме rs1333049 хромосомы 9p21.3. Установлены различные ассоциации данного полиморфизма с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Целый ряд ученых выявили ассоциации данного полиморфизма с различными вариантами ишемической болезни сердца в различных популяциях, а другие не установили ассоциаций полиморфизма Trp719Arg с ИБС. Изучена и доказана связь полиморфизма rs1333049 с развитием острого коронарного синдрома в популяции Китая, Пакистана, в популяции Пуэрто-Рико, в популяции Голландии, в популяции Греции наряду с ишемическим инсультом, в Европейской популяции, в популяции Австралии, Японии и Кореи, Испании, Индии, Норвегии, Сибири.

Установлена ассоциация полиморфизма данного гена с коронарным атеросклерозом, но не выявлено связи с толщиной интима – медиа на сонной артерии при проведении УЗДГ сосудов шеи. По данным ряда авторов, этот полиморфизм является маркером риска развития атеросклероза.

По данным одних авторов, не установлено ассоциации полиморфизма rs1333049 с клиническими проявлениями и данными коронароангиографии у больных с ишемической болезнью сердца. Другие авторы установили связь данного полиморфизма с ангиографическими характеристиками при остром коронарном синдроме (ОКС). Гомозиготные носители аллеля риска 9 хромосомы имеют снижение вероятности развития повторного ОИМ. Выявлено, что различные гаплотипы 9 хромосомы по-разному влияют на развитие ИБС и ОИМ. Таким образом, выявленные ассоциации хромосомы 9p21 указывают на связь с ИБС и в меньшей степени с ОИМ. Это подтверждает гипотезу, что хромосома 9p21 в первую очередь выступает предиктором развития атеросклероза.

По данным ряда авторов, полиморфизм 9 хромосомы является предиктором тяжести и прогрессирования ИБС. В то же время, по данным авторов из Великобритании, полиморфизмы 9 хромосомы не ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца при модуляции экспрессии интерферона 1 типа (ИФ-1). Была исследована 9 хромосома во взаимосвязи с базальным уровнем ИФ-1 в плазме у 148 здоровых мужчин; индукция ИФ-1 с помощью стимуляторов рецепторов в мононуклеарных клетках периферической крови у 60 здоровых добровольцев с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Показана связь носительства полиморфизма 9 хромосомы с сосудорасширяющей реактивностью.

Немаловажным является рекомендация определения генетического полиморфизма 9 хромосомы как отягощающего фактора риска коронарных событий. 9p21.3 локус связан с 5-летней смертностью у пациентов высокого риска с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. Генотипы, связанные с повышенным риском для ОКС, показали протективный эффект с точки зрения дальнейшего выживания (вместо ухудшения прогноза, как сообщалось ранее). Этот

факт потенциально может быть применен в клинической практике при разработке адекватных профилактических мер. Было проанализировано 611 больных с ИБС с сохраненной функцией левого желудочка и 4 полиморфизма (rs10757274, rs2383206, rs10757278 и rs1333049) 9p21 хромосомы. Кривые выживаемости были рассчитаны с помощью метода Каплана-Мейера. С использованием модели выживания пропорциональных рисков Кокса, установлена взаимосвязь между исходными переменными и конечной точкой смерти, смерти от сердечных причин и инфаркта миокарда.

В этой большой проспективной когорте белых женщин (n=22129) были изучены генетические вариации rs10757274 в хромосоме 9p21.3 в связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска заболевания (АД, курение, сахарный диабет, уровень холестерина в крови, высокая чувствительность С-реактивного белка, отягощенная наследственность раннего ОИМ). Показано, что добавление генотипа к модели прогнозирования на основе традиционных факторов риска, С-реактивного белка и отягощенной наследственности ОИМ, не оказывает никакого влияния на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Были проанализированы шесть ОНП (rs1333049, rs1333040, rs10757274, rs2383206, rs10757278, rs2383207) хромосомы 9p21.3, связанные с положительной наследственной отягощенностью инфаркта миокарда.

Учеными Норвегии проведено исследование 3863 больных с артериальной гипертонией на наличие 6 полиморфизмов: rs16998073, rs1378942, rs3184504, rs1530440, rs16948048, rs17367504, связанных с риском развития АГ. Статистически значимые отличия получены лишь по двум полиморфизмам - rs12946454 и rs11191548.

У больных с ИБС, носителей rs1333049 хромосомы 9p21.3, установлен высокий риск развития ИБС (ОШ= 1,20, 95% ДИ 1,08-1,34) и

инсульта (ОШ= 1,15, 95% ДИ 0,99-1,34). Выявлено, что общие генетические варианты 9 хромосомы повышают риск развития ишемического инсульта.

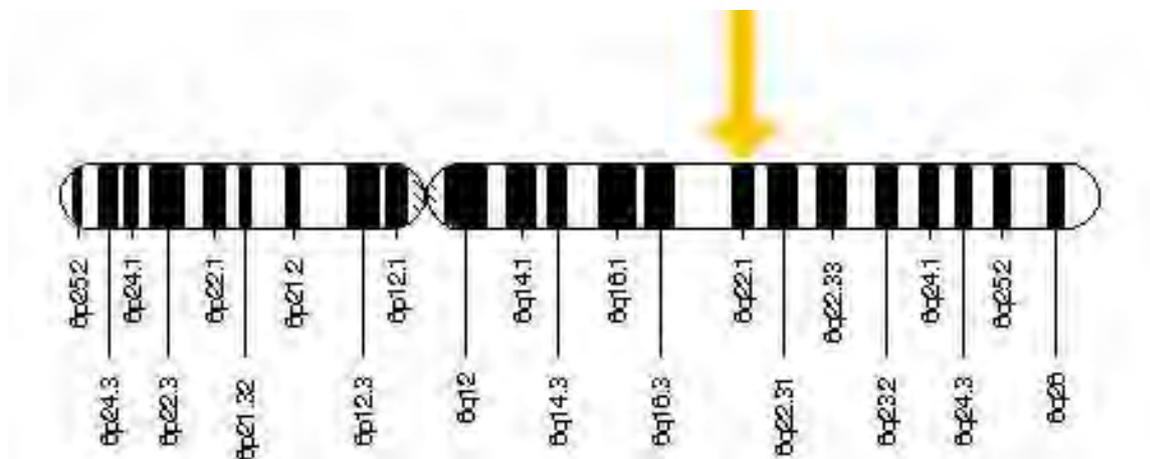
M. G. Heckman et al. выявили ассоциацию полиморфизма данного гена с развитием ишемического инсульта. Было обследовано 879 пациентов с ишемическим инсультом и 825 человек контрольной группы. Данное исследование показало высокую ассоциативную связь SNP, расположенных на 9 хромосоме с развитием ишемического инсульта.

S. Olsson et al. изучали ассоциативную связь rs7857345 с развитием ишемического инсульта в популяции жителей Швеции. Было обследовано 844 пациента с ишемическим инсультом в возрасте до 70 лет и 668 здоровых людей. Была показана достоверная связь данного полиморфизма 9 хромосомы с развитием ишемического инсульта.

Исследования M. G. Heckman et al. и S. Olsson et al. явились определяющим фактором исследования полиморфизма данного гена в нашей популяции.

### **Полиморфные аллельные варианты гена рецептора тирозинкиназы (ROS1) в генезе сердечно-сосудистых заболеваний**

Ген ROS1 имеет позицию в хромосоме - 117,301,021 и функционально значимый полиморфизм rs619203, Cys2229Ser.



<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ROS1>



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098>.

Ген *ROS1* (rs 619203) кодирует интегральный мембранный белок I типа. Белок ROS1 обладает каталитической активностью и является сильным стимулятором репарации ткани, т.е. стимулирует пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также синтез компонентов соединительной ткани – гликозаминогликанов и коллагена. Указанные процессы играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза, а значит, могут определять развитие острого нарушения мозгового кровообращения.

Полиморфизм rs619203 гена *ROS1* изучен у больных с инфарктом миокарда. Независимое исследование 3657 пациентов с острым инфарктом миокарда (885 женщин и 2772 мужчин) и 1211 лиц группы контроля (598 женщин and 613 мужчин) на наличие полиморфизмов rs12510359 (*PALLD*), rs1376251 (*TAS2R50*), rs1151640 (*OR13G1*) и rs4804611 (*ZNF627*) не выявило корреляции с данными ОНП. Было изучено 11053 ОНП в 6891 генах и установлено, что носительство rs619203 гена *ROS1* повышает риск возникновения ОИМ в 1,15 раз для гетерозигот (CG) и в 1,75 раз для гомозигот (TT).

Изучены ассоциации между ОНП, имеющими взаимосвязь с ИБС (rs1151640 гена *OR13G1* (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,01-1,28, P = 0,03), rs11881940 гена *HNRPUL1* (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,07-1,51, P = 0,007), rs3746731 гена *CD93* (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,06-1,49, P = 0,01), rs10757274 генов *CDKN2A* и *CDKN2B* (ОШ 1,39, 95% ДИ 1,15-1,69, P < 0,001) у 2145 пациентов с семейной гиперхолестеринемией на модели пропорциональных рисков Кокса.

В то же время, не найдено ассоциации полиморфизма rs529038 (Asp2213Asn) гена *ROS1* с ишемической болезнью сердца в греческой популяции. Большое исследование было проведено японскими учеными,

было обследовано 1362 пациентов с инсультом (822 с тромбоэмболическим инсультом, 333 с внутримозжечковым кровоизлиянием и 207 с субарахноидальным кровотечением) и 2070 человек группы контроля. Было проанализировано 50 полиморфизмов в 38 кандидатных генах методами полимеразной цепной реакции и секвенирования. Установлено, что полиморфизм rs619203 (G→C (Cys2229Ser) гена *ROS1* ассоциирован с тромбоэмболическим инсультом. Это и послужило пусковым моментом к исследованию связи этого полиморфизма с ишемическим и геморрагическим инсультом в Сибирской популяции.

### **Дизайн исследования**

Проведено обследование 124 больных с ишемическим инсультом и 28 с геморрагическим. Больные находились на лечении в неврологическом центре Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства» г. Красноярск. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз ишемического или геморрагического инсульта.

#### *Критерии отбора в основную группу:*

1. Наличие подтверждённого диагноза ОНМК;
2. Место основного проживания—г. Красноярск;
3. Способность больного выполнять необходимые процедуры;
4. Подписание информированного согласия на исследование.

#### *Критерии исключения:*

1. Больные с неуточнённым диагнозом ОНМК;
2. Жители, проживающие вне г. Красноярск;
3. Пациенты, не способные выполнять необходимые процедуры;
4. Отказ от включения в исследование.

Согласно цели и задачам исследования больные с ОНМК были подразделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа – больные с ишемическим

инсультом (124/152 – 81,58%); 2 подгруппа – больные с геморрагическим инсультом (28/152– 18,42%).

У всех обследуемых был проведен молекулярно-генетический анализ. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с ОНМК в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, n = 659, медиана возраста – 56,12 лет [50,51;63,39], обследованных в рамках международного проекта ВОЗ «MONICA» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Основные скрининговые обследования по проекту MONICA проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация ЭКГ в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду. Данные генотипирования предоставлены ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г.

Группа сравнения – больные с гипертонической болезнью II-III стадии, проходили стационарное лечение на базе второго кардиологического отделения КГБУЗ КМКБ №20 им. И. С. Берзона (г. Красноярск).

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение Локального Этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол № 16 от 22.09.2014 г.).

## Общая характеристика обследованных лиц

Распределение лиц основной группы (ишемический и геморрагический инсульт) по полу и их средний возраст представлены в таблице 1.

Таблица 1

Половозрастная характеристика больных с ишемическим и геморрагическим инсультом

Подгруппы	Пол	ОНМК (n=152)			
		Количество, n	Возраст М±м	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Ишемический инсульт (n=124)	Мужчины	75	57±11,51	25-79	57 [50;64,5]
	Женщины	49	60,46±11,04	33-76	63 [54;70]
	Суммарно	124	58,41±11,39	25-79	60 [51;66,75]
Геморрагический инсульт (n=28)	Мужчины	17	52,35±12,17	30-71	55[42;61,5]
	Женщины	11	58,09±11,36	43-80	55[49;63]
	Суммарно	28	54,61±11,98	30-80	55[47,5;62]

Основная группа была подразделена на 2 подгруппы в зависимости от механизма ОНМК: 1 подгруппа – больные с ишемическим инсультом, 2 подгруппа – больные с геморрагическим инсультом.

В первой подгруппе было 124 человека, средний возраст – 58,41±11,39 лет, из которых было 75 мужчин, средний возраст – 57±11,51 лет и 49 женщин, средний возраст – 60,46±11,04.

Во второй подгруппе было 28 больных, средний возраст – 54,61±11,98 лет, из которых было 17 мужчин, средний возраст – 52,35±12,17 лет и 11 женщин, средний возраст – 58,09±11,36 лет (табл. 1).

В таблице 2 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в зависимости от пораженной артерии.

Таблица 2

Характеристика больных ишемическим инсультом  
в зависимости от пораженной артерии

Пораженная артерия	Пол	Ишемический инсульт (n=124)			
		Количество, n	Возраст M±σ	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
ЛСМА (n=72)	Мужчины	42	55,53±12,97	25-79	56,5 [47,5; 64,25]
	Женщины	30	59,83±11,03	33-76	63 [52,5;70,75]
	Суммарно	72	57,44±12,23	25-79	59[49,75;65,50]
ПСМА (n=30)	Мужчины	16	56,29±11,14	35-72	56 [49;68,25]
	Женщины	14	60,67±11,02	44-76	62 [51,5;68,5]
	Суммарно	30	57,60±11,00	35-76	58 [50,5;67,5]
ВББ (n=11)	Мужчины	6	63,5±11,39	48-73	66,5 [51,5;72,5]
	Женщины	5	64,14±6,89	51-74	65 [63;67]
	Суммарно	11	63,91±8,22	48-74	65 [62,0;71,0]
ЛЗМА (n=11)	Мужчины	11	61,25±6,65	57-71	58,5 [57,0; 68,25]
	Женщины	0	-	-	-
	Суммарно	11	61,25±6,65	57-71	58,5 [57,0; 68,25]

В таблице 3 представлена характеристика больных с геморрагическим инсультом в зависимости от пораженной артерии.

Таблица 3

Характеристика больных геморрагическим инсультом  
в зависимости от пораженной артерии

Пораженная артерия	Пол	Геморрагический инсульт (n=28)			
		Количество, n	M±σ Возраст	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
ЛСМА (n=16)	Мужчины	10	53,11±12,24	33-71	57 [42;72]
	Женщины	6	53,8±12,62	43-75	49 [45;65]
	Суммарно	16	53,36±11,88	33-75	53 [44,5;61]
ПСМА (n=12)	Мужчины	7	55,17±11,09	35-66	58 [47,75;63]
	Женщины	5	61,4±10,99	53-80	58 [53,5;71,0]
	Суммарно	12	58±10,97	35-80	58 [53;62]

В таблице 4 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в зависимости от имеющихся факторов риска, таких как повышенный ИМТ, отягощенная наследственность по инсульту, курение.

Таблица 4

Половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом  
в зависимости от факторов риска

ФР	Пол	Ишемический инсульт (n=124)			
		Количество, n	Возраст М±σ	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Повышенный ИМТ (n=87)	Мужчины	51	57,19±11,24	31-73	58,5[49,25;66,25]
	Женщины	36	59,57±11,88	33-76	63 [51,75;71]
	Суммарно	87	58,27±11,51	31-76	59,5 [50,75;67,25]
Нормальный ИМТ (n=37)	Мужчины	24	55,75±12,16	25-79	56,5 [50,5;64]
	Женщины	13	61,88±6,06	51-70	63 [57;65,5]
	Суммарно	37	57,79±10,79	25-79	58,5 [52,5;64]
Отягощенная наследственность (n=10)	Мужчины	4	56,50±14,85	46-67	56,5 [34,5;59]
	Женщины	6	59,67±8,43	45-66	64 [51,75;65,25]
	Суммарно	10	58,88±9,19	45-67	64 [48;65,75]
Отсутствие наследственной отягощенности (n=114)	Мужчины	71	56,70±11,63	25-79	57 [50,0;64,0]
	Женщины	43	59,79±11,70	33-76	63 [51,5;70,50]
	Суммарно	114	57,79±11,68	25-79	58,5 [51,0;66,25]
Курение (n=54)	Мужчины	38	57,16±11,48	31-73	57,5 [49,50;67,0]
	Женщины	16	60,18±10,89	33-76	63 [53,5;67,75]
	Суммарно	54	58,58±11,23	31-76	60,5 [51,0;67,0]
Отсутствие курения (n=70)	Мужчины	37	54,63±11,72	25-79	54,5 [49,25;62,25]
	Женщины	33	63,0±0,0	63	-
	Суммарно	70	55,12±11,53	25-79	55 [49,50;63]

Из 124 больных с ишемическим инсультом повышенный ИМТ имели 87 больных с ишемическим инсультом, что составило 70,16% (87/124), нормальный ИМТ был у 37 человек с ишемическим инсультом – 29,83% (37/124). Анамнез по наследственности был выяснен у 124 человек с ишемическим инсультом, из которых лишь в 8,06% случаев наследственность была отягощена (10/124), а в 91,93% - не отягощена (114/124). У 124 человек были получены данные по курению. Согласно этим данным, в 43,54% случаев больные были курильщиками (54/124) и в 56,45% - не курили (70/124).

Таблица 5

Половозрастная характеристика пациентов контрольной группы (для молекулярно-генетического тестирования)

Группа	Пол	Контроль (n=659)			
		Количество, n	Возраст М±с	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Контрольная группа (n=659)	Мужчины	471	55,82±7,19	41-69	55,2 [49,93;62,76]
	Женщины	188	58,52±7,42	38-69	61,2[51,9;64,65]
	Суммарно	659	56,59±7,36	38-69	56,12[50,51;63,39]

В контрольной группе было 659 человек, средний возраст – 56,59±7,36 лет, из которых было 188 мужчин, средний возраст – 55,82±7,19 лет и 471 женщина, средний возраст – 58,52±7,42 лет (табл. 2.2.5).

В таблице 6 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в зависимости от имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 6

Половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Сердечно-сосудистая патология	Пол	Ишемический инсульт (n=124)			
		Количество, n	Возраст М±σ	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
ГБ (n=116)	Мужчины	69	55,00±12,52	35-73	57 [48,5;67,5]
	Женщины	47	58,07±10,22	35-72	58,5 [53,5;65,5]
	Суммарно	116	56,72±11,15	35-73	58 [51,0;64,5]
Отсутствие ГБ (n=8)	Мужчины	6	54,6±18,11	13-74	59,5 [42,5; 67,5]
	Женщины	2	61,7±11,48	44-86	62,5 [51; 70]
	Суммарно	8	59,33±14,13	13-86	62,5 [49,5; 70]
ФП (n=9)	Мужчины	5	62,75±10,31	52-73	63 [53;72,25]
	Женщины	4	66,0±4,36	63-71	64 [63;71]
	Суммарно	9	64,14±7,90	52-73	64 [56;71]
Отсутствие ФП (n=115)	Мужчины	70	56,57±11,57	25-79	57 [49,5;64]
	Женщины	45	60,0±11,33	33-76	63 [52,5;69,25]
	Суммарно	115	57,96±11,53	25-79	59 [51;56]
ИБС (n=20)	Мужчины	13	66,33±7,28	56-79	65 [60,5;72,5]
	Женщины	7	67,57±8,48	51-76	71 [63;74]
	Суммарно	20	66,88±7,58	51-79	67 [62,25;72,75]
Отсутствие ИБС (n=104)	Мужчины	62	55,25±11,02	25-73	55 [48,25;63]
	Женщины	42	58,91±11,36	33-76	63 [52,5;65,75]
	Суммарно	104	56,71±11,30	25-76	57 [50;64]
СН (n=17)	Мужчины	7	60,40±3,65	56-64	62 [56,5;63,5]
	Женщины	10	65,38±8,67	51-74	69 [56,25;71,75]
	Суммарно	17	63,46±7,39	51-74	63 [56,5;71]
Отсутствие СН (n=107)	Мужчины	68	56,39±11,92	25-79	57 [49;65]
	Женщины	39	59,19±11,34	33-76	63 [52;66]
	Суммарно	107	57,45±11,71	25-79	58,5 [50;62,25]
СД (n=17)	Мужчины	8	58,38±11,21	43-73	56,5 [48,75;70,75]
	Женщины	9	65,50±9,59	51-76	65 [56,25;75,50]
	Суммарно	17	61,94±10,73	43-76	63,5 [51,75;72,75]
Отсутствие СД (n=107)	Мужчины	67	56,78±11,66	25-79	58 [50;64]
	Женщины	40	58,67±10,99	33-74	63 [51,75;66,25]
	Суммарно	107	57,49±11,38	25-79	59 [51;65]

В таблице 6 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди 124 больных с ишемическим инсультом у 116 (93,55%) выявлена гипертоническая болезнь III стадии, фибрилляция предсердий

диагностирована у 8 из 124 больных(6,45%), ИБС документирована у 20 больных (16,13%) с ишемическим инсультом, ХСН у 17 больных (13,71%). Сахарный диабет также выявлен у 17 из 124 больных с ишемическим инсультом (13,71%).

В таблице 7 представлена половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом, имеющих гипертоническую болезнь.

Таблица 7

Половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом и ГБ

Гипертоническая болезнь (n=116)	Пол	Ишемический инсульт (n=124)			
		Количество, n	Возраст М±σ	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Гипертоническая болезнь III стадии(n=116)	Мужчины	69	55,00±12,52	35-73	57 [48,5;67,5]
	Женщины	47	58,07±10,22	35-72	58,5[53,5;65,5]
	Суммарно	116	56,72±11,15	35-73	58 [51,0;64,5]

В таблице 8 представлена половозрастная характеристика больных с ишемическим инсультом с различными формами ИБС.

Таблица 8

Половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом с наличием связи с ИБС

Ишемическая болезнь сердца (n=20)	Пол	Ишемический инсульт (n=124)			
		Количество, n	Возраст М±σ	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Стенокардия I-II функц. класса (n=5)	Мужчины	3	43,5±11,12	33-55	43 [33,5;54]
	Женщины	2	58,5±11,57	47-80	54,5 [51,5;66,5]
	Суммарно	5	52,5±13	33-80	53,5[44;56,75]
Стенокардия III функц. класса (n=5)	Мужчины	3	61,5±6,36	57-76	61,5[42,75;58,25]
	Женщины	2	65,0±8,89	58-75	62 [58;75]
	Суммарно	5	63,60±7,30	57-75	62 [57,5;70,5]
Постинфарктный кардиосклероз (n=10)	Мужчины	7	51,22±11,41	30-64	52[42;61]
	Женщины	3	56,25±13,94	43-75	53,5[44,5;70,75]
	Суммарно	10	52,77±11,88	30-75	52 [44,0;61,0]

В таблице 9 представлена половозрастная характеристика больных геморрагическим инсультом в зависимости от имеющихся факторов риска, таких как повышенный ИМТ, отягощенная наследственность по

инсульту, курение. Из 28 больных с ишемическим инсультом ИМТ был оценен у 28 человек (100%). Повышенный ИМТ имели 16 больных с геморрагическим инсультом, что составило 57,14% (16/28), нормальный ИМТ был у 12 человек с геморрагическим инсультом – 42,86% (12/28).

У больных с геморрагическим инсультом, отсутствие отягощенной наследственности было отмечено у 28 человек с геморрагическим инсультом, из которых было 17 мужчин (60,71%) и 11 женщин (39,29%). У 28 человек с геморрагическим инсультом были получены данные по курению.

Таблица 9

Половозрастная характеристика больных геморрагическим инсультом в зависимости от факторов риска

ФР	Пол	Геморрагический инсульт (n=28)			
		Количество, n	M±с <i>Возраст</i>	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Повышенный ИМТ (n=16)	Мужчины	12	54,58±11,87	30-71	57,5 [46,5;63,5]
	Женщины	4	56,25±13,94	43-75	53,5 [44,5;70,75]
	Суммарно	16	55,0±11,94	30-75	57,5 [46;63,5]
Нормальный ИМТ (n=12)	Мужчины	5	43,5±11,12	33-55	43 [33,5;54]
	Женщины	7	58,5±11,57	47-80	54,5 [51,5;66,5]
	Суммарно	12	52,50±13,25	33-80	53,5 [44;56,75]
Отягощенная наследственность (n=0)	Мужчины	-	-	-	-
	Женщины	-	-	-	-
	Суммарно	-	-	-	-
Отсутствие отягощенной наследственности (n=28)	Мужчины	17	52,19±12,54	30-71	54,5 [40,5;61,75]
	Женщины	11	58,09±11,36	43-80	55 [49,0;63,0]
	Суммарно	28	54,59±12,21	30-80	55 [47,0;62,0]
Курение (n=22)	Мужчины	12	54,31±12,29	30-52	51 [30;52]
	Женщины	10	57,11±12,46	43-80	54 [48,0;66,5]
	Суммарно	22	55,45±12,15	33-80	56 [46,5;62,5]
Отсутствие курения (n=6)	Мужчины	5	44,33±12,42	30-52	51 [30;52]
	Женщины	1	62	62	-
	Суммарно	6	48,75±13,45	30-62	51,5 [35,25;59,5]

Так, в 78,57% случаев больные были курильщиками (22/28) и лишь в 21,43% - не курили (6/28) (табл. 9).

В таблице 10 представлена половозрастная характеристика больных геморрагическим инсультом в зависимости от имеющихся сердечно-

сосудистых заболеваний. Гипертоническая болезнь встречалась у всех больных с геморрагическим инсультом и являлась важнейшим отягчающим фактором риска развития инсульта. Пароксизмальную фибрилляцию и предсердий и сахарный диабет 2 типа имели лишь 2 пациента из 28 (7,14%), наличие ИБС.ПИКС, СН с сохраненной фракцией выброса – 5 человек (5/28) – 17, 86%.

Таблица 10

Половозрастная характеристика больных геморрагическим инсультом в зависимости от имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистая патология	Пол	Геморрагический инсульт (n=28)			
		Количество, n	M±σ Возраст	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
ФП (n=2)	Мужчины	0	-	-	-
	Женщины	2	77,5±3,54	75-80	77,5[56,25;68,75]
	Суммарно	2	77,5±3,54	75-80	77,5[56,25;68,75]
Отсутствие ФП (n=26)	Мужчины	17	52,35±12,17	30-71	55 [42,0;61,5]
	Женщины	9	53,78±6,68	43-63	54 [48;60]
	Суммарно	26	52,85±10,46	30-71	54,5[46,5;61,35]
ИБС (n=5)	Мужчины	2	61,5±6,36	57-76	61,5[42,75;58,25]
	Женщины	3	65,0±8,89	58-75	62 [58;75]
	Суммарно	5	63,60±7,30	57-75	62 [57,5;70,5]
Отсутствие ИБС (n=23)	Мужчины	15	51,13±12,36	30-71	52 [39;61]
	Женщины	8	55,5±11,56	43-80	53,5 [47,5;61]
	Суммарно	23	52,65±12,01	30-80	53 [45;61]
СН (n=5)	Мужчины	1	71	71	-
	Женщины	4	67,75±11,89	54-80	68,5 [56;78,75]
	Суммарно	5	68,40±10,41	54-80	71 [58,0;77,5]
Отсутствие СН (n=23)	Мужчины	16	51,19±11,54	30-66	53,5 [40,5;60,75]
	Женщины	7	52,57±6,83	43-63	53 [47,0;58,0]
	Суммарно	23	51,61±10,19	30-66	53 [45,0;60,0]
СД (n=2)	Мужчины	1	58	58	
	Женщины	1	75	75	-
	Суммарно	2	66,50±12,02	58-75	66,50 [43,5;65,0]
Отсутствие СД (n=26)	Мужчины	16	52,00±12,47	30-71	53,5 [40,5;61,75]
	Женщины	10	56,40±10,42	43-80	54,5 [48,5;62,25]
	Суммарно	26	53,69±11,71	30-80	54,5 [46,6;62,0]
Гипертоническая болезнь(n=28)	Мужчины	17	51,19±11,54	30-66	53,5 [40,5;60,75]
	Женщины	11	52,57±6,83	43-63	53 [47,0;58,0]
	Суммарно	28	51,61±10,19	30-66	53 [45,0;60,0]

В таблице 11 представлена половозрастная характеристика больных с ишемическим инсультом в зависимости от ИМТ (нормальный или повышенный)

Таблица 11

Половозрастная характеристика больных ишемическим инсультом в зависимости от ИМТ

ИМТ	Пол	Ишемический инсульт (n=124)			
		Количество, n	M±σ Возраст	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Норма (n=37)	Мужчины	24	55,75±12,16	25-79	56,5 [50,5;64]
	Женщины	13	61,88±6,06	51-70	63 [57;65,5]
	Суммарно	37	57,79±10,79	25-79	58,5 [52,5;64]
Предожирение (n=45)	Мужчины	31	58,17±10,99	31-73	60,0 [49,5;67,75]
	Женщины	14	57,92±13,09	33-74	63 [46,5;69,5]
	Суммарно	45	58,08±11,59	31-74	60 [46;67,5]
Ожирение 1 степени (n=35)	Мужчины	16	55,00±12,52	35-73	57 [48,5;67,5]
	Женщины	19	58,07±10,22	35-72	58,5 [53,5;65,5]
	Суммарно	35	56,72±11,15	35-73	58 [51,0;64,5]
Ожирение 2 степени (n=6)	Мужчины	4	58	58	-
	Женщины	2	72,50±2,12	71-74	72,5 [53,25;68,5]
	Суммарно	6	67,67±8,51	58-74	71 [58,0;74,0]
Ожирение 3 степени (n=1)	Мужчины	0	-	-	-
	Женщины	1	76	76	-
	Суммарно	1	76	76	-

В таблице 12 представлена половозрастная характеристика больных с геморрагическим инсультом в зависимости от ИМТ.

В таблице 13 представлена половозрастная характеристика группы сравнения (больные с гипертонической болезнью, без инсульта).

В таблице 14 представлена половозрастная характеристика группы контроля в зависимости от изучаемых генов.

Таблица 12

Половозрастная характеристика больных геморрагическим инсультом в зависимости от ИМТ

ИМТ	Пол	Геморрагический инсульт (n=28)			
		Количество, n	М±σ Возраст	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Норма (n=10)	Мужчины	4	43,5±11,12	33-55	43 [33,5;54]
	Женщины	6	58,5±11,57	47-80	54,5 [51,5;66,5]
	Суммарно	10	52,5±13,25	33-80	53,5[44;56,75]
Предожирение (n=13)	Мужчины	8	51,22±11,41	30-64	52[42;61]
	Женщины	5	56,25±13,94	43-75	53,5[44,5;70,75]
	Суммарно	13	52,77±11,88	30-75	52 [44,0;61,0]
Ожирение 1 степени (n=5)	Мужчины	5	64,67±7,09	57-71	66 [57,0;71,0]
	Женщины	0	-	-	-
	Суммарно	5	64,67±7,09	57-71	66 [57,0;71,0]

Таблица 13

Половозрастная характеристика пациентов группы сравнения

Группа	Пол	Контроль (n=249)			
		Количество, n	Возраст М±σ	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Больные с ГБ без инсульта (n=249)	Мужчины	159	55,82±7,19	41-69	55,2 [49,93;62,76]
	Женщины	90	58,52±7,42	38-69	61,2[51,9;64,65]
	Суммарно	249	56,59±7,36	38-69	56,12[50,51;63,39]

В контрольной группе по генам *MTHFR* и *ATP2B1* было проанализировано 156 человек, средний возраст –53,18±6,86 лет, из которых было 118 мужчин, средний возраст –52,53±7,63 лет и 38 женщин, средний возраст –53,18±6,86 лет.

В контрольной группе по гену *ROS1* было 475 человек, средний возраст – 57,41±7,23 лет, из которых было 320 мужчин, средний возраст – 57,01±7,03 лет и 155 женщин, средний возраст – 58,24±7,57 лет.

Половозрастная характеристика пациентов контрольной группы в зависимости от генов

Группа	Пол	Контроль (n=659)			
		Количество, n	М±σ возраст	Min-max	[Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ]
Контрольная группа для гена <i>MTHFR</i> (n=156)	Мужчины	118	53,39±6,63	41-69	52,4[47,97;57,08]
	Женщины	38	52,53±7,63	38-68	49,79 [46,93;59,85]
	Суммарно	156	53,18±6,86	38-69	52,18 [47,48;57,93]
Контрольная группа для гена <i>ATP2B1</i> (n=156)	Мужчины	118	53,39±6,63	41-69	52,4[47,97;57,08]
	Женщины	38	52,53±7,63	38-68	49,79 [46,93;59,85]
	Суммарно	156	53,18±6,86	38-69	52,18 [47,48;57,93]
Контрольная группа для гена <i>ROS1</i> (n=475)	Мужчины	320	57,01±7,03	41-69	56,37 [51,51;63,51]
	Женщины	155	58,24±7,57	38-69	61,07[50,99;64,38]
	Суммарно	475	57,41±7,23	38-69	57,46[51,44;63,80]
Контрольная группа для гена 9p21.3 хромосомы (n=497)	Мужчины	334	57,0±6,99	41-69	56,39 [51,62;63,48]
	Женщины	163	58,39±7,54	38-69	61,20[51,51;64,64]
	Суммарно	497	57,45±7,19	38-69	57,52[51,67;63,84]

В контрольной группе для rs1333049 9p21.3 хромосомы было 497 человек, средний возраст – 57,45±7,19 лет, из которых было 334 мужчин, средний возраст – 57,0±6,99 лет и 163 женщины, средний возраст – 58,39±7,54 лет (табл.13).

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинико-инструментальные методы исследования**

Клиническое обследование включало оценку неврологических симптомов, исследование соматического статуса, контроль АД, запись ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, УЗДС сонных артерий, КТ головного мозга. Анализировались продолжительность, тяжесть и последовательность развития сопутствующих соматических заболеваний и факторов риска. Изучался семейный анамнез, включавший оценку наличия нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, наличие артериальной гипертензии, заболеваний сердца (инфаркт миокарда, нарушения ритма, сердечной недостаточности), наличие факторов риска (курение, повышенный ИМТ, отягощенная наследственность, сахарный диабет у больного). Всем больным с ишемическим и геморрагическим инсультом проводилось клинико-инструментальное и нейровизуализирующее обследование, а так же сбор индивидуального и семейного анамнеза с выяснением корригируемых и некорригируемых факторов риска.

Исследование неврологического статуса у больных как с ишемическим, так и с геморрагическим инсультом проводили по общепринятой методике. На основании результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга устанавливался диагноз ишемического или геморрагического инсульта.

Всем больным, находящимся в сосудистом центре, проводились следующие методы лабораторно-инструментального исследования:

1. Анализ составляющих липидного спектра биохимического анализа крови с определением уровня общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, подсчет индекса атерогенности для выявления дислипидемии.

2. Анализ глюкозы крови для выявления наличия сахарного диабета, проведение теста толерантности к глюкозе (нагрузочного теста с 75 мг глюкозы) для выявления предрасположенности к нарушению толерантности к глюкозе.

3. Исследование свертывающей системы крови для оценки состояния реологических свойств крови.

6. Проведение ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с подсчетом толщины интима-медиа или выявления атеросклеротических бляшек для выявления поражения органов-мишеней.

7. Электрокардиография с целью анализа сердечного ритма и подсчета частоты сердечных сокращений, выявления нарушений сердечного ритма и проводимости, признаков гипертрофии левого желудочка с подсчетом индекса Соколова-Лайона.

8. Эхокардиография с целью определения толщины стенок сердца, состояния клапанного аппарата, объема полостей сердца, сократительной активности миокарда и выявления зон гипо-дис- и акинезии, скорости и особенности движения крови в предсердиях и желудочках сердца с целью выявления сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

9. Консультация врача -терапевта, кардиолога, невролога (по показаниям, в динамике).

### **Молекулярно - генетические методы исследования**

Молекулярно – генетическое исследование проводили в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН г. Новосибирска. Геномную ДНК выделяли из 5 - 10 мл периферической крови по стандартной методике с использованием протеиназы К с последующей экстракцией фенол-хлороформом. К образцу крови (10 мл) добавляли 5-6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСl, рН=7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>), растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные

центрифугированием при 2500 г, промывали дважды буфером А и ресуспензировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-HCl, pH =8,5). После добавления SDS до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37 градусах. Депротейнацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (-20°C) в течение 1 часа. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут промывали 70% этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

### **Методы статистического анализа данных**

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур, при этом методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения – критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия).

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-

квадрат ( $\chi^2$ ). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона и при непараметрическом распределении – Спирмена.

Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия  $\chi^2$ . При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов. Подсчитывали отношение шансов (ОШ) для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле  $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$ , где  $a$  - частота аллеля (генотипа) в выборке больных,  $b$  - частота аллеля (генотипа) в контрольной группе,  $c$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence interval CI). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel», «Statistica for Windows 7.0» и «SPSS 13».

Репрезентативность выборки:

Объем выборки определялся по стандартной формуле:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}$$

где,  $p$  - величина показателя изучаемого признака;

$q$  - (100- $p$ );

$t$  - доверительный коэффициент, показывающий какова вероятность того, что размеры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется  $t = 2$ , что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза);

$\Delta$  — предельная ошибка показателя.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Полиморфные аллельные варианты rs1333049 хромосомы 9p21.3 у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, лиц контрольной группы и группы сравнения

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs1333049 хромосомы 9p21.3 в развитии инсультов проведено молекулярно-генетическое тестирование 121 больного с ишемическим и 26 больных с геморрагическим инсультом и 497 человек из контрольной группы. Результаты анализа CG полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 среди больных ишемическим инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 15.

Таблица 15

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=121)		Контроль (n=497)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	28	23,1±3,8	131	26,4±2,0	0,542
CG	57	47,1±4,5	273	54,9±2,2	0,148
CC	36	29,8±4,2	93	18,7±1,7	<b>0,011*</b>
Аллели:					
Аллель G	113	46,7±3,2	535	53,8±1,6	<b>0,046</b>
Аллель C	129	53,3±3,2	459	46,2±1,6	<b>0,046</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,331;1,004-1,736				
Генотип GG	28	23,1±3,8	131	26,4±2,0	0,542
Генотипы CG+CC	93	76,9±3,8	366	73,6±2,0	0,542
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,841;0,527-1,342				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила 23,1%±3,8, гетерозиготного генотипа CG – 47,1%±4,5 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 29,8%±4,2. В контрольной

группе  $26,4\% \pm 2,0$  являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $54,9\% \pm 2,2$  – носителями гетерозиготного генотипа CG и  $18,7\% \pm 1,7$  – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

Таким образом, установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом ( $29,8\% \pm 4,2$ ) по сравнению с группой контроля ( $18,7\% \pm 1,7$ ),  $p=0,011$ , а так же аллеля C в группе больных ( $53,3\% \pm 3,2$ ) в сравнении с контролем ( $46,2\% \pm 1,6$ ),  $p=0,046$  (табл. 15).

Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 хромосомы 9 в популяции г. Новосибирска (группа контроля) находились в равновесии Харди-Вайнберга (ХВ). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной выборке, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

В таблице 16 представлены данные сравнения больных с ишемическим инсультом в количестве 121 пациент и больных с ГБ без инсульта (группа сравнения) в количестве 217 человек.

Таблица 16

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=121)		Больные с ГБ без инсульта (n=217)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	28	23,1±3,8	59	27,2±3,0	0,492
CG	57	47,1±4,5	123	56,7±3,4	0,115
CC	36	29,8±4,2	35	16,1±2,5	<b>0,005</b>
Аллели:					
Аллель G	113	46,7±3,2	241	55,5±4,2	<b>0,034</b>
Аллель C	129	53,3±3,2	193	44,5±4,2	<b>0,034</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,426 ; 1,040-1,955				
Генотип GG	28	23,1±3,8	59	27,2±3,0	0,492
Генотипы CG+CC	93	76,9±3,8	158	72,8±3,0	0,492
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,806; 0,480 -1,353				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Установлено статистически значимое преобладание носителей гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю в группе больных с ИИ в сравнении с больными с ГБ без инсульта (табл.16).

Среди женщин, перенесших ишемический инсульт (48 человек), частота носителей гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю (29,2%±6,6) была выше по сравнению с контрольной группой (16,6%±2,9), но результаты были статистически незначимы (p=0,083). Частота гетерозиготных носителей СG полиморфизма rs1333049 среди женщин с ишемическим инсультом (56,3%±7,2) была несколько ниже в сравнении с группой контроля (59,5%±3,8), та же тенденция и у носителей распространенного аллеля GG, в группе контроля (23,9%±3,3) в сравнении с группой женщин с ишемическим инсультом (14,6%±5,1), результаты статистически незначимы. Установлено преобладание аллеля С среди женщин с ишемическим инсультом (57,3%±5,0) в сравнении с группой контроля (46,3%±2,8), статистически незначимое, p=0,076 (табл. 17).

Таблица 17

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди женщин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=48)		Контроль (n=163)		p
	N	%±m	n	%±m	
GG	7	14,6±5,1	39	23,9±3,3	0,238
CG	27	56,3±7,2	97	59,5±3,8	0,813
CC	14	29,2±6,6	27	16,6±2,9	0,083*
Аллели:					
Аллель G	41	42,7±5,0	175	53,7±2,8	0,076
Аллель С	55	57,3±5,0	151	46,3±2,8	0,076
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,643;0,406-1,018				
Генотип GG	7	14,6±5,1	39	23,9±3,3	0,238
Генотипы CG+CC	41	85,4±5,1	124	76,1±3,3	0,238
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,543;0,225-1,307				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

В таблице 18 представлены данные сравнения женщин с ишемическим инсультом (48 человек) и женщин с ГБ без инсульта (72 пациента). Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю в группе женщин с ГБ без инсульта в сравнении с женщинами с ишемическим инсультом (табл. 18).

Таблица 18

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди женщин с ишемическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=48)		Женщины с ГБ без инсульта (n=72)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	7	14,6±5,1	26	36,1±5,7	<b>0,017</b>
CG	27	56,3±7,2	34	47,2±5,9	0,434
CC	14	29,2±6,6	12	16,7±4,4	0,161
Аллели:					
Аллель G	41	42,7±5,0	86	59,7±4,1	<b>0,014</b>
Аллель C	55	57,3±5,0	58	40,3±4,1	<b>0,014</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,989; 1,178-3,359				
Генотип GG	7	14,6±5,1	26	36,1±5,7	<b>0,017</b>
Генотипы CG+CC	41	85,4±5,1	46	63,9±5,7	<b>0,017</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	3,311; 1,300-0,430				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила 28,8%±5,3, гетерозиготного генотипа CG – 41,1%±5,8 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 30,1%±5,4 (табл. 20). Таким образом, не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом (73 пациента) в сравнении с группой контроля - 334 пациента (табл. 20). В таблице 21 представлены частоты генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом (73 пациента) и мужчин с ГБ без инсульта (145 человек).

Таблица 19

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=73)		Контроль (n=334)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	21	28,8±5,3	92	27,5±2,4	0,947
CG	30	41,1±5,8	176	52,7±2,7	0,096
CC	22	30,1±5,4	66	19,8±2,2	0,073*
Аллели:					
Аллель G	72	49,3±4,1	360	53,9±1,9	0,362
Аллель C	74	50,7±4,1	308	46,1±1,9	0,362
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,832; 0,582-1,191				
Генотип GG	21	28,8±5,3	92	27,5±2,4	0,947
Генотипы CG+CC	52	71,2±5,3	242	72,5±2,4	0,947
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,942; 0,840-1,718				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 20

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди мужчин с ишемическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=73)		Больные с ГБ без инсульта (n=145)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	21	28,8±5,3	33	22,8±3,5	0,422
CG	30	41,1±5,8	89	61,4±4,0	<b>0,007</b>
CC	22	30,1±5,4	23	15,9±3,0	<b>0,023</b>
Аллели:					
Аллель G	72	49,3±4,1	155	53,4±2,9	0,475
Аллель C	74	50,7±4,1	135	46,6±2,9	0,475
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,847 ; 0,569-1,262				
Генотип GG	21	28,8±5,3	33	22,8±3,5	0,422
Генотипы CG+CC	52	71,2±5,3	112	77,2±3,5	0,422
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,730; 0,385-1,381				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 21

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=26)		Контроль (n=497)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	10	38,5±9,5	131	26,4±2,0	0,259
CG	11	42,3±8,1	273	54,9±2,2	0,290
CC	5	19,2±6,5	93	18,7±1,7	0,848*
Аллели:					
Аллель G	31	59,6±6,8	535	53,8±1,6	0,500
Аллель C	21	40,4±6,8	459	46,2±1,6	0,500
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,790; 0,448-1,393				
Генотип GG	10	38,5±9,5	131	26,4±2,0	0,175
Генотипы CG+CC	16	61,5±9,5	366	73,6±2,0	0,175
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,573; 0,253-1,294				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю в группе мужчин с ишемическим инсультом (30,1%±5,4) в сравнении с мужчинами с ГБ без инсульта (15,9%±3,0).

Также отмечено статистически значимое уменьшение частоты носителей гетерозиготного генотипа CG у больных мужчин с ишемическим инсультом (41,1%±5,8) в сравнении с мужчинами с ГБ, без инсульта (61,4%±4,0) (табл. 21). В таблице 22 представлены результаты сравнения генотипов мужчин с геморрагическим инсультом (26 пациентов) и группы контроля (497 человек).

Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа CG и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось у больных с геморрагическим инсультом в 61,5%±9,5, в группе контроля—73,6%±2,0) (ОШ=0,573; 95% ДИ 0,253–1,294) (табл.20).

Таблица 22

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с геморрагическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=26)		Больные с ГБ без инсульта (n=217)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	10	38,5±9,5	59	27,2±3,0	0,330
CG	11	42,3±8,1	123	56,7±3,4	0,236
CC	5	19,2±6,5	35	16,1±2,5	0,902
Аллели:					
Аллель G	31	59,6±6,8	241	55,5±2,4	0,680
Аллель C	21	40,4±6,8	193	44,5±2,4	0,680
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,846 ; 0,471-1,520				
Генотип GG	10	38,5±9,5	59	27,2±3,0	0,330
Генотипы CG+CC	16	61,5±9,5	158	72,8±3,0	0,330
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,597; 0,257-1,391				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Не установлено статистически значимых различий в группе больных с геморрагическим инсультом (26 пациентов) и больными с ГБ без инсульта – 217 человек (табл. 21).

В таблице 22 представлены данные по сравнению частот генотипов среди женщин с геморрагическим инсультом и женщин группы контроля. Частота носителей аллеля G среди женщин с геморрагическим инсультом составила 59,1%±10,5, у лиц контрольной группы – 53,7%±2,8.

Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом – 40,9%±10,5 и контрольная группа – 46,3%±2,8.

Не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с геморрагическим инсультом и группой контроля (табл. 22).

Таблица 23

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Контроль (n=163)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	4	36,4±14,5	39	23,9±3,3	0,572*
CG	5	45,5±15,0	97	59,5±3,8	0,549
CC	2	18,2±11,6	27	16,6±2,9	0,987*
Аллели:					
Аллель G	13	59,1±10,5	175	53,7±2,8	0,786
Аллель C	9	40,9±10,5	151	46,3±2,8	0,786
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,802; 0,334-1,929				
Генотип GG	4	36,4±14,5	39	23,9±3,3	0,355*
Генотипы CG+CC	7	63,6±14,5	124	76,1±3,3	0,355
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,550; 0,153 -1,980				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

В группе женщин с геморрагическим инсультом установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю (36,4%±14,5) в сравнении с группой контроля (23,9%±3,3), p=0,572. А также тенденция к увеличению количества носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю в группе больных (18,2%±11,6) в сравнении с контролем (16,6%±2,9), p=0,987 (табл. 22).

В таблице 23 приведено сравнение женщин с геморрагическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта.

Таблица 24

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Женщины с ГБ без инсульта (n=72)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	4	36,4±14,5	26	36,1±5,7	0,748
CG	5	45,5±15,0	34	47,2±5,9	0,830
CC	2	18,2±11,6	12	16,7±4,4	0,759
Аллели:					
Аллель G	13	59,1±10,5	86	59,7±4,1	0,955
Аллель C	9	40,9±10,5	58	40,3±4,1	0,955
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,974; 0,391 -2,427				
Генотип GG	4	36,4±14,5	26	36,1±5,7	0,987*
Генотипы CG+CC	7	63,6±14,5	46	63,9±5,7	0,987
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,989; 0,264-3,700				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с геморрагическим инсультом (11 пациентов) и женщинами с ГБ без инсульта – 72 человека (табл. 23).

В таблице 24 представлена сравнительная характеристика генотипов мужчин с геморрагическим инсультом в сравнении с группой контроля.

В группе мужчин с геморрагическим инсультом (15 пациентов) установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (20,0%±10,3) в сравнении с группой контроля – 334 человека (19,8%±2,2), p=0,758. А также тенденция к уменьшению количества носителей гомозиготного генотипа GG по распространённому аллелю в группе больных (40,0%±12,6) в сравнении с контролем (27,5%±2,4), p=0,449 (табл. 25).

Таблица 25

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди мужчин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=15)		Контроль (n=334)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	6	40,0±12,6	92	27,5±2,4	0,449
CG	6	40,0±12,6	176	52,7±2,7	0,485
CC	3	20,0±10,3	66	19,8±2,2	0,758*
Аллели:					
Аллель G	18	60,0±8,9	360	53,9±1,9	0,639
Аллель C	12	40,0±8,9	308	46,1±1,9	0,639
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,779; 0,370-1,643				
Генотип GG	6	40,0±12,6	92	27,5±2,4	0,294
Генотипы CG+CC	9	60,0±12,6	242	72,5±2,4	0,294
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,754; 0,607-5,064				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таблица 26

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди мужчин с геморрагическим инсультом и больными с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=15)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=145)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	6	40,0±12,6	33	22,8±3,5	0,244
CG	6	40,0±12,6	89	61,4±4,0	0,184
CC	3	20,0±10,3	23	15,9±3,0	0,963*
Аллели:					
Аллель G	18	60,0±8,9	155	53,4±2,9	0,622
Аллель C	12	40,0±8,9	135	46,6±2,9	0,622
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,766; 0,356-1,647				
Генотип GG	6	40,0±12,6	33	22,8±3,5	0,330
Генотипы CG+CC	9	60,0±12,6	112	77,2±3,5	0,330
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,442; 0,147-1,332				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Не установлено статистически значимых различий между мужчинами с геморрагическим инсультом (15 пациентов) и больными с ГБ без инсульта – 145 человек (табл. 26).

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни в количестве 113 человек (табл. 27).

Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни составила  $23,9\% \pm 4,0$ , гетерозиготного генотипа CG –  $46,0\% \pm 4,7$  и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю –  $30,1\% \pm 4,3$  (табл. 27).

В контрольной группе  $26,4\% \pm 2,0$  являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $54,9\% \pm 2,2$  – носителями гетерозиготного генотипа CG и  $18,7\% \pm 1,7$  – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (табл. 28).

Таблица 27

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни (n=113)		Контроль (n=497)		p
	n	%±m	N	%±m	
GG	27	23,9±4,0	131	26,4±2,0	0,674
CG	52	46,0±4,7	273	54,9±2,2	0,108
CC	34	30,1±4,3	93	18,7±1,7	<b>0,010*</b>
Аллели:					
Аллель G	106	46,9±3,3	535	53,8±1,6	0,071
Аллель C	120	53,1±3,3	459	46,2±1,6	0,071
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,758;0,567-1,012				
Генотип GG	27	23,9±4,0	131	26,4±2,0	0,674
Генотипы CG+CC	86	76,1±4,0	366	73,6±2,0	0,674
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,877;0,545-1,412				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (30,1%±4,3) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (18,7%±1,7) (p=0,010) (табл. 28).

При выделении в отдельную подгруппу женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (46 пациентов) распределение генотипов по сравнению с контрольной группой было статистически неразличимо. Так, в группе женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип GG имели 15,2%±5,3, гетерозиготный генотип CG – 54,3%±7,3, и генотип СС – 30,4%±6,8 (табл. 29).

Таблица 28

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни у женщин и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни у женщин (n=46)		Контроль (n=163)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	7	15,2±5,3	39	23,9±3,3	0,290
CG	25	54,3±7,3	97	59,5±3,8	0,647
CC	14	30,4±6,8	27	16,6±2,9	0,060
Аллели:					
Аллель G	39	42,4±4,1	175	53,7±2,8	0,073
Аллель C	53	57,6±4,1	151	46,3±2,8	0,073
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,635;0,398-1,013				
Генотип GG	7	15,5±5,3	39	23,9±3,3	0,290
Генотипы CG+CC	39	84,8±5,3	124	76,1±3,3	0,290
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,571;0,236-1,378				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 29

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни у мужчин и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни мужчин (n=67)		Контроль (n=334)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	20	29,9±5,6	92	27,5±2,4	0,814
CG	27	40,3±4,6	176	52,7±2,7	0,086
CC	20	29,9±4,3	66	19,8±2,2	0,094
Аллели:					
Аллель G	67	50,0±4,3	360	53,9±1,9	0,466
Аллель C	67	50,0±4,7	308	46,1±1,9	0,466
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,856;0,590-1,240				
Генотип GG	20	29,9±5,6	92	27,5±2,4	0,814
Генотипы CG+CC	47	70,1±5,6	242	72,5±2,4	0,814
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,119;0,629-1,991				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

При выделении в отдельную подгруппу мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (67 пациентов) распределение генотипов по сравнению с контрольной группой было статистически неразличимо.

Так, в группе мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип GG имели 29,9%±5,6, гетерозиготный генотип CG – 40,3%±4,6, и генотип CC – 29,9%±4,3 (табл. 29).

### **Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs1333049 у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска**

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального (33 пациента) и повышенного ИМТ (88 пациентов) представлено в таблице 30.

Таблица 30

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с инсультом на фоне нормального и повышенного ИМТ

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне нормального индекса массы тела (n=33)		Ишемический инсульт на фоне повышенного индекса массы тела (n=88)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	9	27,3±7,8	20	21,3±4,6	0,656
CG	12	36,4±8,4	43	47,5±5,6	0,383
CC	12	36,4±8,4	25	31,3±5,2	0,759
Аллели:					
Аллель G	30	45,5±6,1	72	45,0±3,9	0,950
Аллель C	36	54,5±6,1	88	55,0±3,9	0,950
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,982;0,552-1,747				
Генотип GG	9	27,3±7,8	20	21,3±4,6	0,656
Генотипы CG+CC	24	72,7±7,8	68	78,8±4,6	0,656
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,719;0,283-1,832				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Разделение больных, перенесших ишемический инсульт, на имеющих нормальную и повышенную массу тела, представлено ниже. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом и повышенным ИМТ, составила 27,3%±7,8, гетерозиготного генотипа CG – 36,4%±8,4 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 36,4%±8,4.

В группе больных с ишемическим инсультом и с нормальным ИМТ 21,3%±4,6 являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 47,5%±5,6 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 31,3%±5,2 – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. По результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах нет (табл. 31).

Таблица 31

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с инсультом на фоне фибрилляции предсердий и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без фибрилляции предсердий (n=113)		Ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий (n=8)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	26	23,0±4,0	2	25,0±15,3	0,761
CG	52	46,0±4,7	4	50,0±17,7	0,882*
CC	35	31,0±4,3	2	25,0±15,3	0,966*
Аллели:					
Аллель G	104	46,0±3,3	8	50,0±12,5	0,961
Аллель C	122	54,0±3,3	8	50,0±12,5	0,961
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,852;0,309-2,351				
Генотип GG	26	23,0±4,0	2	25,0±15,3	0,897*
Генотипы CG+CC	87	77,0±4,0	6	75,0±15,3	0,897
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,897;0,171-4,711				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Разделение больных, перенесших ишемический инсульт, с отсутствием (113 пациентов) и имеющейся фибрилляцией предсердий (8 пациентов), позволило выявить следующее распределение генотипов. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных без ФП составила 23,0%±4,0, гетерозиготного генотипа CG – 46,0%±4,7 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 31,0%±4,3.

В группе больных с ФП 25,0%±15,3 являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 50,0%±17,7 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 25,0%±15,3 – носители гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. По результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах нет (табл. 32).

При выделении в отдельную группу больных с инсультом на фоне ишемической болезни сердца (18 пациентов), распределение генотипов по сравнению с больными без ИБС (103 пациента) было статистически

неразличимо. Так, в группе больных с ишемическим инсультом без ИБС генотип GG имели 20,4%±4,0, гетерозиготный генотип CG – 48,5%±4,9 и генотип CC – 31,1%±4,6, в группе больных с ишемическим инсультом на фоне ИБС генотип GG имели 38,9%±11,5, гетерозиготный генотип CG – 33,3%±11,1, и генотип CC – 27,8%±10,6 (табл. 32).

Таблица 32

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с инсультом на фоне ишемической болезни сердца и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без ишемической болезни сердца (n=103)		Ишемический инсульт на фоне ишемической болезни сердца (n=18)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	21	20,4±4,0	7	38,9±11,5	0,157
CG	50	48,5±4,9	6	33,3±11,1	0,348
CC	32	31,1±4,6	5	27,8±10,6	0,998*
Аллели:					
Аллель G	92	44,7±6,1	20	55,6±8,3	0,304
Аллель C	114	55,3±6,1	16	44,4±8,3	0,304
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,646;0,317-1,316				
Генотип GG	21	20,4±4,0	7	38,9±11,5	0,157
Генотипы CG+CC	82	79,6±4,0	11	61,1±11,5	0,157
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,402;0,139-1,164				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Распределение генотипов у больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности (17 пациентов) по сравнению с больными без СН (104 пациента) не выявлено статистически значимых различий. Так, в группе больных с ишемическим инсультом с отсутствием СН генотип GG имели 24,0%±4,2, гетерозиготный генотип CG – 45,2%±4,7 и генотип CC – 30,8%±4,3, в группе больных с ишемическим инсультом на фоне СН генотип GG имели 12,5%±8,3, гетерозиготный генотип CG – 56,3%±12,4, и генотип CC – 31,3%±11,6 (табл. 33).

Таблица 33

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с инсультом на фоне сердечной недостаточности и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без сердечной недостаточности (n=104)		Ишемический инсульт на фоне сердечной недостаточности (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	25	24,0±4,2	3	12,5±8,3	0,479
CG	47	45,2±4,7	9	56,3±12,4	0,578
CC	32	30,8±4,3	5	31,3±11,6	0,801*
Аллели:					
Аллель G	97	46,6±3,5	13	40,6±8,7	0,657
Аллель C	111	53,4±3,5	19	59,4±8,7	0,657
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,783;0,368-1,668				
Генотип GG	25	24,0±4,2	3	12,5±8,3	0,479*
Генотипы CG+CC	79	76,0±4,2	14	87,5±8,3	0,479
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,451;0,096-2,123				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом с отсутствием СД составила 23,8%±4,2, гетерозиготного генотипа CG – 46,7%±4,9 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 29,5%±4,5. В группе больных с ишемическим инсультом на фоне СД 20,0%±10,3 являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 40,0%±12,6 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 40,0%±12,6 – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне СД – 16 пациентов (40,0%±12,6) была статистически незначимо выше по сравнению с больными инсультом без СД – 105 пациентов (29,5%±4,5) (p=0,601) (табл. 34).

Таблица 34

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета и его отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без сахарного диабета (n=105)		Ишемический инсульт на фоне сахарного диабета (n=16)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	25	23,8±4,2	4	20,0±10,3	0,744
CG	49	46,7±4,9	6	40,0±12,6	0,835
CC	31	29,5±4,5	6	40,0±12,6	0,601*
Аллели:					
Аллель G	99	47,1±3,4	12	40,0±8,9	0,590
Аллель C	111	52,9±3,4	18	60,0±8,9	0,590
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,747;0,343-1,629				
Генотип GG	25	23,8±4,2	4	20,0±10,3	0,744*
Генотипы CG+CC	80	76,2±4,2	12	80,0±10,3	0,744
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,800;0,209-3,063				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

По результатам исследования установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности (50,0%±17,7) по сравнению с группой больных без отягощенной наследственности (29,2%±4,4), но оно было статистически незначимо (p=0,407) (табл. 34).

Частота носителей аллеля G среди больных с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности составила 48,2%±3,4, у лиц с отягощенной наследственностью – 25,0%±10,8. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: больные с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности – 51,9%±3,4 и с отягощенной наследственностью – 75,0%±10,8. Не установлено статистической значимости по аллелям и генотипам данного гена (табл. 35).

Таблица 35

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1333049 среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности и его отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без отягощенной наследственности (n=111)		Ишемический инсульт на фоне отягощенной наследственности (n=10)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	30	25,5±4,2	0	0	0,229*
CG	50	45,3±4,8	5	50,0±17,7	0,913*
CC	31	29,2±4,4	5	50,0±17,7	0,407*
Аллели:					
Аллель G	102	48,1±3,4	4	25,0±10,8	0,127*
Аллель C	110	51,9±3,4	12	75,0±10,8	0,127
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,359;0,112-1,150				
Генотип GG	30	23,9±4,0	0	0	0,210*
Генотипы CG+CC	81	76,1±4,0	10	100	0,229
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,908;0,849-0,971				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

### **Полиморфные аллельные варианты rs619203 гена *ROS1* у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы**

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs619203 гена *ROS1* в развитии инсульта проведено молекулярно-генетическое исследование 124 больных с ишемическими и 27 человек с геморрагическими инсультами и 475 человек из контрольной группы. Результаты анализа CG полиморфизма среди больных инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 36.

Таблица 36

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROSI* среди больных с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=124)		Контроль (n=475)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	78	62,9±4,3	234	49,3±2,3	<b>0,009</b>
CG	37	29,8±4,1	203	43,7±2,3	<b>0,012</b>
CC	9	7,3±2,3	38	8,0±1,2	0,931
Аллели:					
Аллель G	193	77,8±4,2	671	70,6±1,5	<b>0,030</b>
Аллель C	55	22,2±4,2	279	29,4±1,5	<b>0,030</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,459;1,048-2,031				
Генотип GG	78	62,9±4,3	234	49,3±2,3	<b>0,009</b>
Генотипы CG+CC	46	37,3±4,3	241	50,7±2,3	<b>0,009</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,746;1,163-2,622				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила 62,9%±4,3, гетерозиготного генотипа CG – 29,8%±4,1 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 7,3%±2,3. В контрольной группе 49,3%±2,3 являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 43,7%±2,3 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 8,0%±1,2 – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (табл. 36).

Частоты генотипов полиморфизма rs619203 в популяции г. Новосибирска находились в равновесии Харди-Вайнберга (ХВ). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной выборке, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных с ишемическими инсультами (62,9%±4,3) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (49,3%±2,3, p=0,009).

Таким образом, генотип GG является фактором риска развития ишемического инсульта, отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG в группе с ишемическим инсультом составляет 1,459 по сравнению с носителями двух других генотипов. Частоты генотипов CC были статистически незначимо меньше у больных с ишемическим инсультом ( $7,3\% \pm 2,3$ ), чем в группе контроля ( $8,0\% \pm 1,2$ ,  $p=0,931$ ) (табл. 36).

В таблице 37 представлен анализ больных с ишемическим инсультом (124 пациента) и больных с ГБ без инсульта (213 пациентов).

Таблица 37

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=124)		Больные с ГБ без инсульта (n=213)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	78	62,9±4,3	108	50,7±3,4	<b>0,040</b>
CG	37	29,8±4,1	92	43,2±3,4	<b>0,021</b>
CC	9	7,3±2,3	13	6,1±1,6	0,853
Аллели:					
Аллель G	193	77,8±4,2	308	72,3±2,2	0,136
Аллель C	55	22,2±4,2	118	27,7±2,2	0,136
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,744; 0,515-1,074				
Генотип GG	78	62,9±4,3	108	50,7±3,4	<b>0,040</b>
Генотипы CG+CC	46	37,3±4,3	105	49,3±3,4	<b>0,040</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,649 ;1,048-2,592				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю в группе больных с ишемическим инсультом по сравнению с больными с ГБ, без инсульта (табл. 38).

В таблице 38 показано распределение генотипов женщин с ишемическим инсультом в сравнении с женщинами группы контроля.

Таблица 38

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROSI* среди женщин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=49)		Контроль (n=155)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	28	58,0±7,0	74	47,7±4,0	0,272
CG	15	30,0±5,4	70	45,2±4,0	0,084
CC	6	12,0±3,8	11	7,1±2,1	0,425
Аллели:					
Аллель G	73	73,0±4,4	218	70,3±2,6	0,699
Аллель C	27	27,0±4,4	92	29,7±2,6	0,699
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,876;0,529-1,451				
Генотип GG	28	58,0±7,0	74	47,7±4,0	0,272
Генотипы CG+CC	21	42,0±7,0	81	52,3±4,0	0,272
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,662;0,347-1,260				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Нами было проанализировано распределение генотипов и аллелей rs619203 гена *ROSI* среди женщин, имеющих ишемический инсульт. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди женщин с ишемическим инсультом (58,0%±7,0) была выше по сравнению с контрольной группой (47,7%±4,0), но результаты были статистически не значимы. Частота гетерозиготных носителей CG среди женщин с ишемическим инсультом (30,0%±5,4) была несколько ниже в сравнении с группой контроля (45,2%±4,0). Такая же тенденция наблюдалась и у носителей редкого аллеля C; в группе контроля (7,1%±2,1) в сравнении с группой женщин с ишемическим инсультом (12,0%±3,8), результаты статистически не значимы (табл. 38).

В таблице 39 представлены результаты анализа генотипов у женщин с ишемическим инсультом (49 пациентов) в сравнении с женщинами с ГБ без инсульта (70 пациентов).

Таблица 39

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди женщин с ишемическим инсультом и женщинами с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=49)		Женщины с ГБ без инсульта (n=70)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	28	58,0±7,0	32	45,7±6,0	0,253
CG	15	30,0±5,4	36	51,4±6,0	<b>0,031</b>
CC	6	12,0±3,8	2	2,9±2,0	0,108
Аллели:					
Аллель G	73	73,0±4,4	100	71,4±3,8	0,903
Аллель C	27	27,0±4,4	40	28,6±3,8	0,903
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,925; 0,521-1,642				
Генотип GG	28	58,0±7,0	32	45,7±6,0	0,253
Генотипы CG+CC	21	42,0±7,0	38	54,3±6,0	0,253
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,610; 0,293-1,269				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Установлено, что частота гетерозиготных носителей CG среди женщин с ишемическим инсультом (30,0%±5,4) была статистически значимо ниже в сравнении с женщинами с ГБ без инсульта (51,4%±6,0), p=0,031.

Так же выявлена тенденция к повышению количества носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю в группе больных женщин с ишемическим инсультом (58,0%±7,0) в сравнении с женщинами с ГБ без инсульта (45,7%±6,0), p=0,253 (табл. 39).

В таблице 40 представлено распределение генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы.

В таблице 40 представлено распределение генотипов среди мужчин, имеющих ишемический инсульт. Как видно из представленных данных, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила 66,2%±5,5, гетерозиготного генотипа CG – 29,7%±4,1 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 4,1%±1,8.

Таблица 40

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=75)		Контроль (n=320)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	50	66,2±5,5	160	50,0±2,8	<b>0,017</b>
CG	22	29,7±4,1	133	41,6±2,8	0,081
CC	3	4,1±1,8	27	8,4±1,6	0,299*
Аллели:					
Аллель G	120	81,1±3,2	453	70,8±1,8	<b>0,015</b>
Аллель C	28	18,9±3,2	187	29,2±1,8	<b>0,015</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,769;1,133-2,761				
Генотип GG	50	66,2±5,5	160	50,0±2,8	<b>0,017</b>
Генотипы CG+CC	25	33,8±5,5	160	50,0±2,8	<b>0,017</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,960;1,155-3,327				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди больных мужчин с ишемическими инсультами (66,2%±5,5) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (50,0%±2,8, p=0,017) (табл. 40).

Результаты анализа rs619203 гена *ROS1* среди больных мужчин с ишемическим инсультом (75 пациентов) и мужчин с ГБ без инсульта (143 пациента) представлены в таблице 41. Не установлено статистически значимых различий ни по одному генотипу между мужчинами с ИИ и мужчинами с ГБ без инсульта.

Результаты анализа rs619203 гена *ROS1* среди больных с геморрагическим инсультом (27 пациентов) и в контрольной группе (475 человек) представлены в таблице 42.

Таблица 41

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди мужчин с ишемическим инсультом и мужчинами с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=75)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=143)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	50	66,2±5,5	76	53,1±4,2	0,089
CG	22	29,7±4,1	56	39,2±4,1	0,221
CC	3	4,1±1,8	11	7,7±2,2	0,458*
Аллели:					
Аллель G	120	81,1±3,2	208	72,7±2,6	0,071
Аллель C	28	18,9±3,2	78	27,3±2,6	0,071
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,622; 0,382-1,012				
Генотип GG	50	66,2±5,5	76	53,1±4,2	0,089
Генотипы CG+CC	25	33,8±5,5	67	46,9±4,2	0,089
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,579; 0,323-1,037				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таблица 42

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=27)		Контроль (n=475)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	17	63,0±9,3	234	49,3±2,3	0,235
CG	8	29,6±7,3	203	42,7±2,3	0,254
CC	2	7,4±4,2	38	8,0±1,2	0,799*
Аллели:					
Аллель G	42	77,8±5,7	671	70,6±1,5	0,331
Аллель C	12	22,2±5,7	279	29,4±1,5	0,331
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,687; 0,356-1,325				
Генотип GG	17	63,0±9,3	234	49,3±2,3	0,235
Генотипы CG+CC	10	37,0±9,3	241	50,7±2,3	0,235
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,571; 0,256-1,273				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила  $63,0\% \pm 9,3$ , гетерозиготного генотипа CG –  $29,6\% \pm 7,3$  и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю –  $7,4\% \pm 4,2$ . В контрольной группе  $49,3\% \pm 2,3$  являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $42,7\% \pm 2,3$  – носителями гетерозиготного генотипа CG и  $8,0\% \pm 1,2$  – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (табл. 42). Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа CG и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось у больных с геморрагическим инсультом в  $37,0\% \pm 9,3$ , в группе контроля –  $50,7\% \pm 2,3$  (ОШ=0,571; 95% ДИ 0,256–1,273).

Таким образом, не установлено статистически значимого преобладания ни по одному из генотипов между больными с геморрагическим инсультом и лицами группы контроля (табл. 42).

Таблица 43

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с геморрагическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=27)		Больные с ГБ без инсульта (n=213)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	17	63,0±9,3	108	50,7±3,4	0,319
CG	8	29,6±7,3	92	43,2±3,4	0,254
CC	2	7,4±4,2	13	6,1±1,6	0,874*
Аллели:					
Аллель G	42	77,8±5,7	308	72,3±2,2	0,490
Аллель C	12	22,2±5,7	118	27,7±2,2	0,490
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,746; 0,379-1,466				
Генотип GG	17	63,0±9,3	108	50,7±3,4	0,319
Генотипы CG+CC	10	37,0±9,3	105	49,3±3,4	0,319
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,605; 0,265-1,382				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

При распределении частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с геморрагическим инсультом (27 пациентов) и больных с ГБ

без инсульта (213 пациентов) статистически значимых различий не выявлено (табл. 43).

В таблице 44 представлено распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы.

Таблица 44

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Контроль (n=155)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	7	63,6±14,5	74	47,7±4,0	0,480
CG	3	27,3±13,4	70	45,2±4,0	0,401
CC	1	9,1±8,7	11	7,1±2,1	0,722*
Аллели:					
Аллель G	17	77,3±8,9	218	70,3±2,6	0,653
Аллель C	5	22,7±8,9	92	29,7±2,6	0,653
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,697;0,250-1,945				
Генотип GG	7	63,6±14,5	74	47,7±4,0	0,480
Генотипы CG+CC	4	36,4±14,5	81	52,3±4,0	0,480*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,522;0,147-1,856				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, в группе женщин с геморрагическим инсультом наблюдается незначительное преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (9,1%±8,7) в сравнении с группой контроля (7,1%±2,1). Частота носителей аллеля G среди женщин с геморрагическим инсультом составила 77,3%±8,9%, у лиц контрольной группы – 70,3%±2,6. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом – 22,7%±8,9 и контрольная группа – 29,7%±2,6. Таким образом, не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с геморрагическим инсультом и группой контроля (табл. 44).

В таблице 45 проанализировано распределение генотипов и аллелей у женщин с геморрагическим инсультом (11 пациентов) и женщин с ГБ без инсульта (70 пациентов).

Таблица 45

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди женщин с геморрагическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Женщины с ГБ без инсульта (n=70)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	7	63,6±14,5	32	45,7±6,0	0,435
CG	3	27,3±13,4	36	51,4±6,0	0,244
CC	1	9,1±8,7	2	2,9±2,0	0,874*
Аллели:					
Аллель G	17	77,3±8,9	100	71,4±3,8	0,754
Аллель C	5	22,7±8,9	40	28,6±3,8	0,754
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,735; 0,254-2,128				
Генотип GG	7	63,6±14,5	32	45,7±6,0	0,435
Генотипы CG+CC	4	36,4±14,5	38	54,3±6,0	0,435*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,481; 0,129 -1,793				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как представлено в таблице 46, частота носителей аллеля G среди мужчин с геморрагическим инсультом (16 пациентов) составила 78,1%±7,3 у лиц контрольной группы (320 пациентов) – 70,8%±1,8.

Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: мужчины с геморрагическим инсультом – 21,9%±7,3 и контрольная группа – 29,2%±1,8.

Таким образом, не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между мужчинами с геморрагическим инсультом и группой контроля (табл. 46).

В таблице 47 представлено распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди мужчин с геморрагическим инсультом (16 пациентов) и мужчин с ГБ без инсульта (143 пациента).

Таблица 46

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди мужчин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=16)		Контроль (n=320)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	10	62,5±12,1	160	50,0±2,8	0,472
CG	5	31,3±11,6	133	41,6±2,8	0,577
CC	1	6,3±6,1	27	8,4±1,6	0,750*
Аллели:					
Аллель G	25	78,1±7,3	453	70,8±1,8	0,564
Аллель C	7	21,9±7,3	187	29,2±1,8	0,564
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,713; 0,303-1,677				
Генотип GG	10	62,5±12,1	160	50,0±2,8	0,472
Генотипы CG+CC	6	37,5±12,1	160	50,0±2,8	0,472
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,600; 0,213-1,690				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таблица 47

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди мужчин с геморрагическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=16)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=143)		P
	n	%±m	n	%±m	
GG	10	62,5±12,1	76	53,1±4,2	0,655
CG	5	31,3±11,6	56	39,2±4,1	0,729
CC	1	6,3±6,1	11	7,7±2,2	0,770
Аллели:					
Аллель G	25	78,1±7,3	208	72,7±2,6	0,657
Аллель C	7	21,9±7,3	78	27,3±2,6	0,657
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,747; 0,310-1,795				
Генотип GG	10	62,5±12,1	76	53,1±4,2	<b>0,200</b>
Генотипы CG+CC	6	37,5±12,1	67	46,9±4,2	<b>0,200</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,681; 0,235-1,972				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Установлена тенденция к увеличению количества носителей гомозиготного генотипа GG у больных мужчин с геморрагическим инсультом ( $62,5\% \pm 12,1$ ) в сравнении с мужчинами с ГБ без инсульта ( $53,1\% \pm 4,20$ ) (табл. 47).

Нами выделена подгруппа больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (табл. 48).

Таблица 48

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Инсульт на фоне гипертонической болезни (n=116)		Контроль (n=475)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	75	64,7±4,4	234	49,3±2,3	<b>0,004</b>
CG	34	29,3±4,2	203	42,7±2,3	<b>0,011</b>
CC	7	6,0±2,2	38	8,0±1,2	0,603
Аллели:					
Аллель G	184	79,3±2,7	671	70,6±1,5	<b>0,010</b>
Аллель C	48	20,7±2,7	279	29,4±1,5	<b>0,010</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,594; 1,127-2,255				
Генотип GG	75	64,7±4,4	234	49,3±2,3	<b>0,004</b>
Генотипы CG+CC	41	35,3±4,4	241	50,7±2,3	<b>0,004</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,884; 1,237-2,870				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Как представлено в таблице, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни составила  $64,7\% \pm 4,4$ , гетерозиготного генотипа CG –  $29,3\% \pm 4,2$  и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю –  $6,0\% \pm 2,2$ .

В контрольной группе  $49,3\% \pm 2,3$  являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $42,7\% \pm 2,3$  – носителями гетерозиготного генотипа CG и  $8,0\% \pm 1,2$  – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни ( $64,7\% \pm 4,4$ ) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $49,3\% \pm 2,3$ ,  $p=0,004$ ).

Наблюдается также статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа CG в группе контроля ( $42,7\% \pm 2,3$ ) в сравнении с больными ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни ( $29,3\% \pm 4,2$ ,  $p=0,011$ ) (табл. 48).

Таблица 49

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни у женщин (n=47)		Контроль (n=155)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	27	58,3±7,1	74	47,7±4,0	0,264
CG	15	31,3±6,7	70	45,2±4,0	0,124
CC	5	10,4±4,4	11	7,1±2,1	0,660*
Аллели:					
Аллель G	71	74,0±4,5	218	70,3±2,6	0,577
Аллель C	25	26,0±4,5	92	29,7±2,6	0,577
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,834;0,498-1,399				
Генотип GG	27	58,3±7,1	74	47,7±4,0	0,264
Генотипы CG+CC	20	41,7±7,1	81	52,3±4,0	0,264
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,653;0,339-1,256				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Как видно из таблицы 49, в подгруппе женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни распределение генотипов по сравнению с контрольной группой было статистически не значимо. Так, в группе женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип GG имели  $58,3\% \pm 7,1$ , гетерозиготный генотип GC –  $31,3\% \pm 6,7$ , и генотип CC –  $10,4\% \pm 3,4$  (табл. 49).

В таблице 50 представлено распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы.

Таблица 50

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни у мужчин (n=69)		Контроль (n=320)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	48	69,1±5,6	160	50,0±2,8	<b>0,006</b>
CG	19	27,9±5,4	133	41,6±2,8	0,051
CC	2	2,9±2,0	27	8,4±1,6	<b>0,045*</b>
Аллели:					
Аллель G	113	83,1±2,5	453	70,8±1,8	<b>0,005</b>
Аллель C	23	16,9±2,5	187	29,2±1,8	<b>0,005</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	2,028;1,255-3,276				
Генотип GG	48	69,1±5,6	160	50,0±2,8	<b>0,004</b>
Генотипы CG+CC	21	30,9±5,6	160	50,0±2,8	<b>0,004</b>
ОШ; 95% ДИ ОШ	2,238;1,279-3,915				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из таблицы 51, в подгруппе мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни выявляются статистически значимые различия в распределении генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* по сравнению с контрольной группой. Так, в группе мужчин, имеющих ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни генотип GG имели 69,1%±5,6, гетерозиготный генотип GC – 27,9%±5,4 и генотип CC – 2,9%±2,0. В группе контроля генотипы распределились следующим образом: генотип GG имели 50,0%±2,8, гетерозиготный генотип GC – 41,6%±2,8 и генотип CC – 8,4%±1,6. Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных мужчин с

ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни ( $69,1\% \pm 5,6$ ) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $50,0\% \pm 2,8$ ,  $p=0,006$ ). Также наблюдается статистически незначимое преобладание гетерозиготного генотипа CG у мужчин в группе контроля ( $41,6\% \pm 2,8$ ) в сравнении с мужчинами с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни ( $27,9\% \pm 5,4$ ,  $p=0,051$ ) (табл. 50).

### **Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs619203 гена *ROS1* у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска**

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального (33 пациента) и повышенного ИМТ (91 пациент) представлено в таблице 51.

Таблица 51

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального и повышенного ИМТ

Генотипы:	Инсульт на фоне нормального индекса массы тела (n=33)		Инсульт на фоне повышенного индекса массы тела (n=91)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	25	75,8±7,5	49	59,0±5,4	0,140
CG	5	15,2±5,2	38	36,1±5,3	<b>0,046</b>
CC	3	9,1±4,1	4	4,8±2,4	0,660*
Аллели:					
Аллель G	55	83,3±4,6	128	77,1±3,3	0,384
Аллель C	11	16,7±4,6	38	22,9±3,3	0,384
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,674;0,321-1,414				
Генотип GG	25	75,8±7,5	49	59,0±5,4	0,140
Генотипы CG+CC	8	24,2±7,5	42	41,0±5,4	0,140
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,461;0,186-1,144				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с повышенным ИМТ составила

59,0%±5,4, гетерозиготного генотипа CG – 36,1%±5,3 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 4,8%±2,4%. В группе больных с нормальным ИМТ 75,8%±7,5 являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 15,2%±5,2 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 9,1%±4,1 – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (табл. 51).

Таким образом, по результатам исследования установлено статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа CG в группе больных с повышенным ИМТ (36,1%±5,3) в сравнении с больными с нормальным ИМТ (15,2%±5,2),  $p=0,046$  (табл. 51).

В таблице 52 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий и ее отсутствия.

Таблица 52

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без фибрилляции предсердий (n=115)		Ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий (n=9)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	72	62,6±4,5	5	55,6±16,6	0,950
CG	34	29,6±4,3	4	44,4±16,6	0,577
CC	9	7,8±2,5	0	0	0,828*
Аллели:					
Аллель G	178	77,4±2,8	14	77,8±9,8	0,970
Аллель C	52	22,6±2,8	4	22,2±9,8	0,970*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,978;0,309-3,099				
Генотип GG	72	62,6±4,5	5	55,6±16,6	0,950*
Генотипы CG+CC	43	37,4±4,5	4	44,4±16,6	0,950*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,747;0,190-2,932				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом без ФП составила  $62,6\% \pm 4,5$ , гетерозиготного генотипа CG –  $29,6\% \pm 4,3$  и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю –  $7,8\% \pm 2,5$ . В группе больных ишемическим инсультом и с ФП  $55,6\% \pm 16,6$  являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $44,4\% \pm 16,6$  – носителями гетерозиготного генотипа CG и ни одного обследуемого – носителя гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. Таким образом, по результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах нет (табл. 52).

В таблице 53 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца.

Таблица 53

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне ИБС

Генотипы:	Ишемический инсульт без ишемической болезни сердца (n=104)		Ишемический инсульт на фоне ишемической болезни сердца (n=20)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	64	61,5±4,8	13	65,0±10,7	0,968
CG	32	30,8±4,5	6	30,0±10,2	0,844
CC	8	7,7±2,6	1	5,0±4,9	0,964*
Аллели:					
Аллель G	160	76,9±2,9	32	80,0±6,3	0,826
Аллель C	48	23,1±2,9	8	20,0±6,3	0,826
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,833; 0,360-1,929				
Генотип GG	64	61,5±4,8	13	65,0±10,7	0,968
Генотипы CG+CC	40	38,5±4,8	7	35,0±10,7	0,968
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,862; 0,317-2,342				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Согласно полученным данным, в группе больных с ишемическим инсультом без ИБС генотип GG имели 61,5%±4,8, гетерозиготный генотип CG – 30,8%±4,5, и генотип CC – 7,7%±2,6, в группе больных с инсультом на фоне ИБС генотип GG имели 65,0%±10,7, гетерозиготный генотип CG – 30,0%±10,2, и генотип CC – 5,0%±4,9. Таким образом, статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца и при ее отсутствии не получено.

В таблице 54 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности.

Таблица 54

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности

Генотипы:	Ишемический инсульт без сердечной недостаточности (n=107)		Ишемический инсульт на фоне сердечной недостаточности (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	69	64,2±4,7	8	47,1±12,1	0,281
CG	30	28,3±4,4	8	47,1±12,1	0,204
CC	8	7,5±2,6	1	5,9±5,7	0,797*
Аллели:					
Аллель G	166	87,3±2,7	24	70,6±7,8	0,438
Аллель C	46	21,7±2,7	10	29,4±7,8	0,438
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,665;0,297-1,490				
Генотип GG	69	64,2±4,7	8	47,1±12,1	0,281
Генотипы CG+CC	38	35,8±4,7	9	52,9±12,1	0,281
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,497;0,177-1,394				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, в группе больных с ишемическим инсультом с отсутствием СН генотип GG имели 64,2%±4,7, гетерозиготный генотип CG – 28,3%±4,4 и генотип CC – 7,5%±2,6. В группе больных с инсультом на фоне СН генотип GG имели 47,1%±12,1, гетерозиготный генотип CG – 47,1%±12,1, и генотип CC – ни один обследуемый. Таким образом, статистически значимых различий между рассматриваемыми подгруппами по распределению аллелей и генотипов гена rs 619203 гена *ROSI* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности и при ее отсутствии не получено (табл. 54).

В таблице 55 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROSI* среди больных с инсультом на фоне сахарного диабета.

Таблица 55

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROSI* среди больных с инсультом на фоне сахарного диабета

Генотипы:	Ишемический инсульт без сахарного диабета (n=107)		Ишемический инсульт на фоне сахарного диабета (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	67	63,2±4,7	9	52,9±12,1	0,589
CG	34	31,1±4,5	5	29,4±11,1	0,888
CC	6	5,7±2,3	3	17,6±9,2	0,208*
Аллели:					
Аллель G	167	78,8±2,8	23	67,6±8,0	0,224
Аллель C	45	21,2±2,8	11	32,4±8,0	0,244
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,563;0,256-1,242				
Генотип GG	67	63,2±4,7	9	52,9±12,1	0,589
Генотипы CG+CC	40	36,8±4,7	8	47,1±12,1	0,589
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,655;0,234-1,836				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы 55, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с ишемическим

инсультом с отсутствием СД составила  $63,2\% \pm 4,7$ , гетерозиготного генотипа CG –  $31,1\% \pm 4,5$  и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю –  $5,7\% \pm 2,3$ . В группе больных с ишемическим инсультом на фоне СД  $52,9\% \pm 12,1$  являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю,  $29,4\% \pm 11,1$  – носителями гетерозиготного генотипа CG и  $17,6\% \pm 9,2$  – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (табл. 55).

Таким образом, частота носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета ( $17,6\% \pm 9,2$ ) была статистически незначимо выше по сравнению с больными инсультом без СД ( $5,7\% \pm 2,3$ ) ( $p=0,208$ ) (табл. 55).

В таблице 56 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом без и с отягощенной наследственностью.

Таблица 56

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена *ROS1* среди больных с ишемическим инсультом без и с отягощенной наследственностью

Генотипы:	Ишемический инсульт без отягощенной наследственности (n=114)		Ишемический инсульт на фоне отягощенной наследственности (n=10)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	72	63,3±4,6	6	62,5±17,1	0,738
CG	36	31,2±4,4	1	12,5±11,7	0,475
CC	6	5,5±2,2	3	25,0±15,3	0,167*
Аллели:					
Аллель G	172	78,9±2,8	11	68,8±11,8	0,525
Аллель C	46	21,1±2,8	5	31,3±11,8	0,535
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,588; 0,195-1,778				
Генотип GG	72	63,3±4,6	6	62,5±17,1	0,964
Генотипы CG+CC	42	36,7±4,6	4	37,5±7,1	0,964
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,966; 0,219-4,259				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей аллеля G среди больных с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности составила  $78,9\% \pm 2,6$ , у лиц с отягощенной наследственностью –  $68,8\% \pm 11,8$ . Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: больные с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности –  $21,1\% \pm 2,8$  и с отягощенной наследственностью –  $31,3\% \pm 11,8$  (табл. 56).

Таким образом, установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности ( $25,0\% \pm 15,3$ ) по сравнению с группой больных без отягощенной наследственности ( $5,5\% \pm 2,2$ ), но оно было статистически не значимо ( $p=0,167$ ) (табл. 56).

**Полиморфные аллельные варианты rs2681412 гена *ATP2B1* у  
больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц  
контрольной группы**

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs2681412 гена *ATP2B1* в развитии инсультов проведено молекулярно-генетическое тестирование 123 больных с ишемическими и 26 с геморрагическими инсультами и 156 человек из контрольной группы. Результаты анализа rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных ишемическим инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 58.

Так, частота гомозиготного генотипа TT по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила  $69,1\% \pm 4,2$ , гетерозиготного генотипа CT –  $30,1\% \pm 6,6$  и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю –  $0,8\% \pm 1,3$ . В контрольной группе  $75,0\% \pm 3,5$  являлись носителями гомозиготного генотипа TT по распространенному аллелю,  $25,0\% \pm 3,5$  – носителями гетерозиготного генотипа CT. Ни один человек

не являлся носителем гомозиготного генотипа *сс* по редкому аллелю гена *ATP2B1* (табл. 57).

Таблица 57

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=123)		Контроль (n=156)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	85	69,1±4,2	117	75,0±3,5	0,338
СТ	37	30,1±6,6	39	25,0±3,5	0,417
СС	1	0,8±1,3	0	0	0,905*
Аллели:					
Аллель Т	207	84,1±2,3	273	87,5±1,9	0,312
Аллель С	39	15,9±2,3	39	12,5±1,9	0,312
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,758;0,470-1,224				
Генотип ТТ	85	69,1±4,2	117	75,0±3,5	0,338
Генотипы СТ+СС	38	30,9±4,2	39	25,0±3,5	0,338
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,746;0,440-1,263				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Частоты генотипов полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* в популяции г. Новосибирска находились в равновесии Харди-Вайнберга (ХВ). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной выборке, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

По результатам исследования установлено некоторое преобладание носителей гетерозиготного генотипа СТ среди больных с ишемическим инсультом (30,1%±6,6) по сравнению с группой контроля (25,0%±3,5), но оно было статистически незначимо. Не установлено также статистической значимости по аллелям гена *ATP2B1* (табл. 57).

Таблица 58

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=123)		Больные с ГБ без инсульта (n=249)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	85	69,1±4,2	192	77,0±2,7	0,130
СТ	37	30,1±6,6	54	21,8±2,6	0,106
СС	1	0,8±1,3	3	1,2±0,7	0,840
Аллели:					
Аллель Т	207	84,1±2,3	443	87,9±1,5	0,192
Аллель С	39	15,9±2,3	61	12,1±1,5	0,192
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,731; 0,473-1,128				
Генотип ТТ	85	69,1±4,2	192	77,0±2,7	0,130
Генотипы СТ+СС	38	30,9±4,2	57	23,0±2,7	0,130
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,669; 0,413-1,083				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Результаты анализа rs2681412 гена *ATP2B1* у лиц с ишемическим инсультом и больными с ГБ, без инсульта представлены в таблице 58.

Не установлено статистически значимых различий между больными с ишемическим инсультом и больными с ГБ без инсульта (табл. 58).

Нами было проанализировано также распределение генотипов гена *ATP2B1* среди женщин, перенесших ишемический инсульт и лиц группы контроля (табл. 59).

Как видно из представленной таблицы, частота носителей гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом (76,0%±6,0) была выше по сравнению с контрольной группой (68,4%±6,5), но результаты были статистически незначимы.

Таблица 59

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=49)		Контроль (n=38)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	37	76,0±6,0	26	68,4±7,5	0,583
СТ	12	24,0±6,0	12	31,6±7,5	0,583
СС	0	0	0	0	-
Аллели:					
Аллель Т	88	88,0±3,2	64	84,2±4,2	0,614
Аллель С	12	12,0±3,2	12	15,8±4,2	0,614
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,727;0,307-1,723				
Генотип ТТ	37	76,0±6,0	26	68,4±7,5	0,583
Генотипы СТ+СС	12	24,0±6,0	12	31,6±7,5	0,583
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,684;0,266-1,757				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Частота гетерозиготных носителей СТ гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом (24,0%±6,0) была несколько ниже в сравнении с группой контроля (31,0%±6,5), но результаты также статистически незначимы (табл. 59).

Нами было проанализировано также распределение генотипов гена *ATP2B1* среди женщин, перенесших ишемический инсульт и женщин с ГБ без инсульта (табл. 60).

Как видно из представленной таблицы, частота носителей гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом (76,0%±6,0) была ниже по сравнению с женщинами с ГБ без инсульта (79,3%±4,2), но результаты были статистически незначимы.

Таблица 60

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=49)		Женщины с ГБ без инсульта (n=90)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	37	76,0±6,0	71	79,3±4,2	0,804
СТ	12	24,0±6,0	18	19,6±4,1	0,687
СС	0	0	1	1,1±1,1	0,756
Аллели:					
Аллель Т	88	88,0±3,2	164	89,1±2,3	0,927
Аллель С	12	12,0±3,2	20	10,9±2,3	0,927
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,894; 0,418 -1,914				
Генотип ТТ	37	76,0±6,0	71	79,3±4,2	0,804
Генотипы СТ+СС	12	24,0±6,0	19	20,7±4,2	0,804
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,824; 0,362-1,875				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Частота гетерозиготных носителей СТ гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом (24,0%±6,0) была несколько выше в сравнении с группой женщин с ГБ без инсульта (19,6%±4,1), но результаты также статистически незначимы (табл. 60).

Таким образом, не установлено статистически значимых различий между женщинами с ишемическим инсультом и женщинами с ГБ без инсульта (табл. 60).

Нами было проанализировано также распределение генотипов гена *ATP2B1* среди мужчин, имеющих ишемический инсульт (табл. 61).

Таблица 61

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=74)		Контроль (n=118)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	48	64,4±5,6	91	77,1±3,9	0,081
СТ	25	34,2±5,6	27	22,9±3,9	0,122
СС	1	1,4±1,4	0	0	0,808*
Аллели:					
Аллель Т	119	81,5±2,4	209	88,6±2,1	0,076
Аллель С	27	18,5±2,4	27	11,4±2,1	0,076
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,569;0,319-1,016				
Генотип ТТ	48	64,4±5,6	91	77,1±3,9	0,092
Генотипы СТ+СС	26	35,6±5,6	27	22,9±3,9	0,092
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,536;0,282-1,021				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у мужчин с инсультом составила 64,4%±5,6, гетерозиготного генотипа СТ – 34,2%±5,6, гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю –1,4%±1,4 (табл.61).

Частоты генотипов в группе контроля распределились следующим образом: гомозиготный распространенный генотип ТТ имели 77,1%±3,9, гетерозиготный генотип СТ- 22,9%±3,9, гомозиготный редкий генотип СС не встречался ни у одного обследуемого группы контроля (табл. 61).

По результатам исследования не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом в сравнении с группой контроля (табл. 61).

В таблице 62 представлен молекулярно-генетический анализ мужчин с ишемическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта.

Таблица 62

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди мужчин с ишемическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=74)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=159)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	48	64,4±5,6	120	75,6±3,4	0,106
СТ	25	34,2±5,6	37	23,1±3,3	0,105
СС	1	1,4±1,4	2	1,3±0,9	0,582*
Аллели:					
Аллель Т	119	81,5±2,4	279	87,2±1,9	0,142
Аллель С	27	18,5±2,4	41	12,8±1,9	0,142
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,648; 0,381-1,102				
Генотип ТТ	48	64,4±5,6	120	75,6±3,4	0,106
Генотипы СТ+СС	26	35,6±5,6	39	24,4±3,4	0,106
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,583; 0,320-1,061				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у мужчин с инсультом составила 64,4%±5,6, гетерозиготного генотипа СТ – 34,2%±5,6 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю – 1,4%±1,4.

Частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у мужчин с ГБ без инсульта составила 75,6%±3,4, гетерозиготного генотипа СТ – 23,1%±3,3 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю – 1,3%±0,9.

По результатам исследования не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом в сравнении с группой мужчин с ГБ без инсульта (табл. 62).

Результаты анализа rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с геморрагическим инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 63.

Таблица 63

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=26)		Контроль (n=156)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	22	84,6±7,1	117	75,0±3,5	0,413
СТ	4	15,4±7,1	39	25,0±3,5	0,413*
СС	0	0	0	0	-
Аллели:					
Аллель Т	48	92,3±3,0	273	87,5±1,9	0,446
Аллель С	4	7,7±3,0	39	12,5±1,9	0,446*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,583;0,199-1,707				
Генотип ТТ	22	84,6±7,1	117	75,0±3,5	0,413
Генотипы СТ+СС	4	15,1±7,1	39	25,0±3,5	0,413*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,545;0,177-1,681				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила 84,6%±7,1, гетерозиготного генотипа СТ – 15,4%±7,1 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* – 0. В контрольной группе 75,0%±3,5 являлись носителями гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю, 25,0%±3,5 – носителями гетерозиготного генотипа СТ и 0% – носителями гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* (табл. 63).

В таблице 64 представлен молекулярно-генетический анализ больных с геморрагическим инсультом и больных с ГБ, без инсульта. В группе больных с ГБ без инсульта 77,0%±2,7 являлись носителями гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю, 21,8%±2,6 – носителями гетерозиготного генотипа СТ и 1,2%±0,7 – носителями гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* (табл. 64).

Таблица 64

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с геморрагическим инсультом и больных ГБ без инсульта

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=26)		Больные с ГБ без инсульта (n=249)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	22	84,6±7,1	192	77,0±2,7	0,521
СТ	4	15,4±7,1	54	21,8±2,6	0,608
СС	0	0	3	1,2±0,7	0,662
Аллели:					
Аллель Т	48	92,3±3,0	443	87,9±1,5	0,474
Аллель С	4	7,7±3,0	61	12,1±1,5	0,474
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,605; 0,211-1,736				
Генотип ТТ	22	84,6±7,1	192	77,0±2,7	0,521
Генотипы СТ+СС	4	15,1±7,1	57	23,0±2,7	0,521
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,608; 0,201-1,835				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

В таблице 65 приведен молекулярно-генетический анализ женщин с геморрагическим инсультом и лиц группы контроля.

Таблица 65

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Контроль (n=38)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	8	72,7±13,4	26	68,4±7,5	0,921
СТ	3	27,3±6,0	12	31,6±7,5	0,921
СС	0	0	0	0	-
Аллели:					
Аллель Т	19	86,4±7,3	64	84,2±4,2	0,805
Аллель С	3	13,6±7,3	12	15,8±4,2	0,805
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,842; 0,215-3,297				
Генотип ТТ	8	72,7±13,4	26	68,4±7,5	0,921
Генотипы СТ+СС	3	27,3±13,4	12	31,6±7,5	0,921
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,813; 0,183-3,615				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Частота носителей аллеля Т гена *ATP2B1* среди женщин с геморрагическим инсультом составила  $86,4\% \pm 7,3$ , у лиц контрольной группы –  $84,2\% \pm 4,2$ . Частоты носителей аллеля С гена *ATP2B1* распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом –  $13,6\% \pm 7,3$  и контрольная группа –  $15,8\% \pm 4,2$  (табл. 65).

Таблица 66

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди женщин с геморрагическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Женщины с ГБ без инсульта (n=90)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	8	72,7±13,4	71	79,3±4,2	0,907
СТ	3	27,3±6,0	18	19,6±4,1	0,839
СС	0	0	1	1,1±1,1	0,201
Аллели:					
Аллель Т	19	86,4±7,3	164	89,1±2,3	0,975
Аллель С	3	13,6±7,3	20	10,9±2,3	0,975
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,772; 0,210-2,843				
Генотип ТТ	8	72,7±13,4	71	79,3±4,2	0,907
Генотипы СТ+СС	3	27,3±13,4	19	20,7±4,2	0,907
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,694; 0,168-2,870				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Частота носителей аллеля Т гена *ATP2B1* среди женщин с геморрагическим инсультом составила  $86,4\% \pm 7,3$ , у женщин с ГБ без инсульта –  $89,1\% \pm 2,3$ . Частоты носителей аллеля С гена *ATP2B1* распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом –  $13,6\% \pm 7,3$  и женщины с ГБ без инсульта –  $10,9\% \pm 2,3$  (табл. 66).

В таблице 67 представлен молекулярно-генетический анализ больных мужчин с геморрагическим инсультом и группы контроля.

Таблица 67

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди мужчин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=15)		Контроль (n=118)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	14	93,3±6,4	91	77,1±3,9	0,265
СТ	1	6,7±6,4	27	22,9±3,9	0,265*
СС	0	0	0	0	-
Аллели:					
Аллель Т	29	96,7±3,3	209	88,6±2,1	0,295
Аллель С	1	3,3±3,3	27	11,4±2,1	0,295*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,267;0,035-2,039				
Генотип ТТ	14	93,3±6,4	91	77,1±3,9	0,265
Генотипы СТ+СС	1	6,7±6,4	27	22,9±3,9	0,265*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,241;0,030-1,915				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю в группе мужчин с геморрагическим инсультом составила 93,3%±6,4, в группе контроля – 77,1%±3,9. Гетерозиготный генотип СТ в группе мужчин с геморрагическим инсультом встречался лишь у 6,7%±6,4, в группе контроля – 22,9±3,9. Частота носителей аллеля Т гена *ATP2B1* среди мужчин с геморрагическим инсультом составила 78,1%±7,3, у лиц контрольной группы – 70,8%±1,8. Частоты носителей аллеля С гена *ATP2B1* распределились следующим образом: мужчины с геморрагическим инсультом – 21,9%±7,3 и контрольная группа – 29,2%±1,8. Не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между мужчинами с геморрагическим инсультом и группой контроля (табл. 67).

В таблице 68 представлено сравнение генотипов мужчин с геморрагическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта. Статистически значимых различий не установлено (табл. 68).

Таблица 68

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди мужчин с геморрагическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=15)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=159)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	14	93,3±6,4	120	75,6±3,4	0,215
СТ	1	6,7±6,4	37	23,1±3,3	0,293
СС	0	0	2	1,3±0,9	0,404
Аллели:					
Аллель Т	29	96,7±3,3	279	87,2±1,9	0,217
Аллель С	1	3,3±3,3	41	12,8±1,9	0,217
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,235; 0,031-1,770				
Генотип ТТ	14	93,3±6,4	120	75,6±3,4	0,215
Генотипы СТ+СС	1	6,7±6,4	39	24,4±3,4	0,215
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,222; 0,028-1,740				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Нами выделена подгруппа больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (табл. 68). Как видно из таблицы 68, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни составила 68,1%±4,3, гетерозиготного генотипа СТ –31,0%±4,3 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* – 0,9%±0,9. В контрольной группе 75,0%±3,5 являлись носителями гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю, 25,0%±3,5 –носителями гетерозиготного генотипа СТ и ни у одного человека не было выявлено гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* (табл. 68).

Частота носителей гетерозиготного генотипа СТ среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (31,0%±4,3) была статистически незначимо выше по сравнению с контрольной группой (25,0%±3,5) (табл. 69).

Таблица 69

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни (n=116)		Контроль (n=156)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	79	68,1±4,3	117	75,0±3,5	0,264
СТ	36	31,0±4,3	39	25,0±3,5	0,335
СС	1	0,9±0,9	0	0	0,882*
Аллели:					
Аллель Т	194	83,6±2,4	273	87,5±1,9	0,246
Аллель С	38	16,4±2,4	39	12,5±1,9	0,246
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,729;0,450-1,182				
Генотип ТТ	79	68,1±4,3	117	75,0±3,5	0,264
Генотипы СТ+СС	37	31,9±4,3	39	25,0±3,5	0,264
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,712;0,418-1,212				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Таблица 70

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт у женщин на фоне гипертонической болезни (n=47)		Контроль (n=38)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	35	72,9±6,4	26	68,4±7,5	0,828
СТ	12	27,1±6,4	12	31,6±7,5	0,828
СС	0	0	0	0	-
Аллели:					
Аллель Т	83	86,5±6,2	64	84,2±4,2	0,843
Аллель С	13	13,5±6,2	12	15,8±4,2	0,843
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,835;0,357-1,954				
Генотип ТТ	35	72,9±6,4	26	68,4±7,5	0,828
Генотипы СТ+СС	12	27,1±6,4	12	31,6±7,5	0,828
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,805;0,316-2,049				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

В таблице 70 представлены сравнительные данные группы женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни. В группе женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип ТТ имели 72,9%±6,4, гетерозиготный генотип СТ –27,1%±6,4 и генотип СС–0%. В группе контроля генотип ТТ встречался у 68,4%±7,5 женщин, генотип СТ у 31,6%±7,5 обследуемых женщин, генотип ТТ – ни у одного человека (табл. 70).

В таблице 71 представлена группа мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни.

Таблица 71

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт у мужчин на фоне гипертонической болезни (n=69)		Контроль (n=118)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	45	64,7±5,8	91	77,1±3,9	0,074
СТ	23	33,8±4,4	27	22,9±3,9	0,147
СС	1	1,5±1,1	0	0	0,780*
Аллели:					
Аллель Т	111	81,6±3,3	209	88,6±2,1	0,088
Аллель С	25	18,4±3,3	27	11,4±2,1	0,088
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,574;0,318-1,035				
Генотип ТТ	45	64,7±5,8	91	77,1±3,9	0,098
Генотипы СТ+СС	24	35,3±5,8	27	22,9±3,9	0,098
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,544;0,282-1,049				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, распределение генотипов гена *ATP2B1* по сравнению с контрольной группой было статистически не различимо. Так, в группе мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип ТТ имели 64,7±5,8, гетерозиготный генотип СТ – 33,8%±4,4, и генотип СС–1,5%±1,1 (табл. 71).

**Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs2681412 гена *ATP2B1*  
у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с  
факторами риска**

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального и повышенного ИМТ представлено в таблице 72.

Так, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у больных с повышенным ИМТ составила 59,4%±8,7, гетерозиготного генотипа СТ – 40,6%±8,7 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1*– 0%. В группе больных, перенесших ишемический инсульт и имеющим нормальный ИМТ 71,1%±5,0 являлись носителями гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю, 27,7%±4,9–носителями гетерозиготного генотипа СТ и 1,2%±1,2– носителями гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* (табл. 72).

Таблица 72

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального и повышенного ИМТ

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне нормального индекса массы тела (n=32)		Ишемический инсульт на фоне повышенного индекса массы тела (n=91)		p
	n	%±m	N	%±m	
ТТ	19	59,4±8,7	59	71,1±5,0	0,326
СТ	13	40,6±8,7	31	27,7±4,9	0,265
СС	0	0	1	1,2±1,2	0,619*
Аллели:					
Аллель Т	51	79,7±5,0	141	84,9±2,8	0,445
Аллель С	13	20,3±5,0	25	15,1±2,8	0,445
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,696;0,331-1,462				
Генотип ТТ	19	59,4±8,7	59	71,7±5,0	0,326
Генотипы СТ+СС	13	40,6±8,7	32	28,9±5,0	0,326
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,595;0,254-1,391				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Данные по ишемическому инсульту с ФП и без ФП представлены в таблице 73.

Таблица 73

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без фибрилляции предсердий (n=114)		Ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий (n=9)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	80	70,2±4,3	5	55,6±16,6	0,590
СТ	34	29,8±4,3	3	33,3±15,7	0,876
СС	0	0	1	11,1±10,5	0,100*
Аллели:					
Аллель Т	194	85,1±2,4	13	72,2±10,6	0,270
Аллель С	34	14,9±2,4	5	27,8±10,6	0,270
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,456;;0,153-0,361				
Генотип ТТ	80	70,2±4,3	5	55,6±16,6	0,590
Генотипы СТ+СС	34	29,8±4,3	4	44,4±16,6	0,590*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,531;0,134-2,101				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Разделение больных, перенесших ишемический инсульт, с отсутствием и имеющейся фибрилляцией предсердий, позволило выявить следующие отличия. Так, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у больных без ФП составила 70,2%±4,3, гетерозиготного генотипа СТ – 29,8%±4,3 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1*– 0%.

В группе больных с ишемическим инсультом и с ФП 55,6%±16,6 являлись носителями гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю, 33,3%±15,7–носителями гетерозиготного генотипа СТ и 11,1%±10,5– носителями гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1*.

По результатам исследования установлено статистически незначимое преобладание носителей гомозиготного генотипа ТТ среди больных с ишемическим инсультом на фоне ФП ( $11,1\% \pm 10,5$ ) по сравнению с инсультом без ФП ( $0\%$ ) ( $p=0,100$ ) (табл. 73).

Таблица 73

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без ишемической болезни сердца (n=103)		Ишемический инсульт на фоне ишемической болезни сердца (n=20)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	73	70,9±4,5	12	60,0±11,0	0,485
СТ	30	29,1±4,5	7	35,0±10,7	0,797
СС	0	0	1	5,0±4,9	0,359*
Аллели:					
Аллель Т	176	85,4±2,5	31	77,5±6,6	0,307
Аллель С	30	14,6±2,5	9	22,5±6,6	0,307
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,581;0,254-1,356				
Генотип ТТ	73	70,9±4,5	12	60,0±11,0	0,485
Генотипы СТ+СС	30	29,1±4,5	8	40,0±11,0	0,485
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,616;0,229-1,660				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

При выделении в отдельную подгруппу больных с ишемическим инсультом на фоне ИБС распределение генотипов гена *ATP2B1* по сравнению с больными без ИБС было статистически неразличимо. Так, в группе больных с инсультом без ИБС генотип ТТ имели  $70,9 \pm 4,5$ , гетерозиготный генотип СТ –  $29,1\% \pm 4,5$ , генотип СС – ни у одного больного. В группе больных с инсультом на фоне ИБС генотип ТТ имели  $60,0 \pm 11,0$ , гетерозиготный генотип СТ –  $35,0\% \pm 10,7$ , и генотип СС –  $5,0\% \pm 4,9$  (табл. 73).

Распределение генотипов гена *ATP2B1* у больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности по сравнению с больными без нее, не выявило статистически значимых различий. Так, в группе больных с ишемическим инсультом с отсутствием СН генотип ТТ имели 69,5±4,5, гетерозиготный генотип СТ – 29,5%±4,5, и генотип СС– 1,0%±0,9. В группе больных с ишемическим инсультом на фоне СН генотип ТТ имели 84,7±11,6, гетерозиготный генотип СТ – 35,3%±11,6, и генотип СС– ни один обследуемый (табл. 74).

Таблица 74

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности и ее отсутствия

Генотипы:	Инсульт без сердечной недостаточности (n=107)		Ишемический инсульт на фоне сердечной недостаточности (n=16)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	75	69,5±4,5	11	84,7±11,6	0,869
СТ	31	29,5±4,5	5	35,3±11,6	0,807
СС	1	1,0±0,9	0	0	0,289*
Аллели:					
Аллель Т	177	84,3±2,4	28	82,4±6,5	0,974
Аллель С	33	15,7±2,4	6	17,6±6,5	0,974
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,870;0,334-2,265				
Генотип ТТ	75	69,5±4,5	11	84,7±11,6	0,908
Генотипы СТ+СС	32	30,5±4,5	5	35,3±11,6	0,908
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,804;0,273-2,362				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу больных с инсультом на фоне сахарного диабета. Так, частота гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом с отсутствием СД составила 70,5%±4,5, гетерозиготного

генотипа СТ –28,6%±4,5 и гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1* – 1,0%±1,0.

В группе больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 58,8%±11,9 являлись носителями гомозиготного генотипа ТТ по распространенному аллелю, 41,2%±11,9 – носителями гетерозиготного генотипа СТ и ни у одного человека не было выявлено гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю гена *ATP2B1*.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гетерозиготного генотипа СТ среди больных с инсультом на фоне СД (41,2%±11,9) была статистически незначимо выше по сравнению с больными инсультом без СД (28,6%±4,5) (табл.74).

Таблица 75

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета и его отсутствия

Генотипы:	Инсульт без сахарного диабета (n=106)		Инсульт на фоне сахарного диабета (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	75	70,5±4,5	10	58,8±11,9	0,496
СТ	30	28,6±4,5	7	41,2±11,9	0,445
СС	1	1,0±1,0	0	0	0,296*
Аллели:					
Аллель Т	178	84,8±2,5	27	79,4±6,9	0,591
Аллель С	32	15,2±2,5	7	20,6±6,9	0,591
ОШ; 95% ДИОШ	0,693;0,278-1,727				
Генотип ТТ	75	70,5±4,5	10	58,8±11,9	0,496
Генотипы СТ+СС	31	29,5±4,5	7	41,2±11,9	0,496
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,598;0,209-1,715				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Частота носителей аллеля Т гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности составила 82,9%±2,6, у лиц с отягощенной наследственностью – 87,5%±8,3.

Частоты носителей аллеля Сгена *ATP2B1* распределились следующим образом: больные с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности – 17,1%±2,6 и с отягощенной наследственностью – 12,5%±8,3.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа ТТ среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности (75,0%±15,3) была статистически незначимо выше по сравнению с больными с инсультом без отягощенной наследственности (66,7%±4,5) (p=0,925) (табл. 75).

Таблица 76

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2681412 гена *ATP2B1* среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без отягощенной наследственности (n=113)		Ишемический инсульт на фоне отягощенной наследственности (n=10)		p
	n	%±m	n	%±m	
ТТ	75	66,7±4,5	7	75,0±15,3	0,925
СТ	36	32,4±4,5	3	25,0±15,3	0,968
СС	2	0,9±0,9	0	0	0,088*
Аллели:					
Аллель Т	179	82,9±2,6	14	87,5±8,3	0,895
Аллель С	37	17,1±2,6	2	12,5±8,3	0,895
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,691;0,151-3,170				
Генотип ТТ	75	66,7±4,5	7	75,0±15,3	0,925
Генотипы СТ+СС	38	33,3±4,5	3	25,0±15,3	0,925
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,667;0,128-3,470				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

**Полиморфные аллельные варианты rs17367504 гена *MTHFR* у  
больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц  
контрольной группы**

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs17367504 гена *MTHFR* в развитии ишемических инсультов проведено молекулярно-генетическое исследование 124 больных с ишемическими инсультами, 27 с геморрагическими и 156 человек из контрольной группы. Результаты анализа AG полиморфизма гена *MTHFR* среди больных ишемическим инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 77.

Таблица 77

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=124)		Контроль (n=156)		p
	n	%±m	n	n	
AA	101	81,5±3,5	114	72,9±4,1	0,132
AG	20	16,1±3,3	40	26,3±4,1	0,075
GG	3	2,4±1,4	2	0,8±0,8	0,795*
Аллели:					
Аллель А	222	89,5±1,9	268	85,9±2,0	0,247
Аллель G	26	10,5±1,9	44	14,9±2,0	0,247
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,713;0,426-1,196				
Генотип AA	101	81,5±3,5	114	73,1±3,6	0,099
Генотипы AG+GG	23	18,5±3,5	42	26,9±3,6	0,099
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,618;0,348-1,098				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно в представленной таблице, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила 81,5%±3,5, гетерозиготного генотипа AG – 16,1%±3,3 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –2,4%±1,4. В контрольной группе 72,9%±4,1 являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 26,3%±4,1 – носителями гетерозиготного

генотипа AG и  $0,8\% \pm 0,8$  – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR* (табл.77).

Частоты генотипов полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* в популяции г. Новосибирска находились в равновесии Харди-Вайнберга (ХВ). Частоты генотипов и аллелей, изученных геномных локусов в контрольной популяционной выборке, соответствуют данным по другим европеоидным популяциям.

Таким образом, по результатам исследования установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных с ишемическим инсультом ( $81,5\% \pm 3,5$ ) по сравнению с группой контроля ( $72,9\% \pm 4,1$ ), но это различие было статистически не значимо. Также не установлено статистически значимых различий по аллелям гена *MTHFR* (табл. 77).

В таблице 78 представлены результаты молекулярно-генетического тестирования больных с ишемическим инсультом и группа больных с AG без инсульта (группа сравнения).

Таблица 78

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=124)		Больные с AG без инсульта (n=249)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	101	81,5±3,5	191	76,7±2,7	0,361
AG	20	16,1±3,3	56	22,5±2,6	0,193
GG	3	2,4±1,4	2	0,8±0,6	0,423*
Аллели:					
Аллель А	222	89,5±1,9	438	88,0±1,5	0,611
Аллель G	26	10,5±1,9	60	12,0±1,5	0,611
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,855; 0,525-1,393				
Генотип AA	101	81,5±3,5	191	76,7±2,7	0,116
Генотипы AG+GG	23	18,5±3,5	58	23,3±2,7	0,116
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,750; 0,437 -1,287				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Не установлено статистически значимых различий ни по одному из генотипов между группой больных с ишемическим инсультом и группой сравнения, больными, имеющими ГБ, без инсульта (таблица 78).

В таблице 79 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы.

Таблица 79

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=49)		Контроль (n=38)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	41	83,7±5,3	28	73,7±7,1	0,382
AG	7	14,3±5,0	9	23,7±6,9	0,399
GG	1	2,0±2,0	1	2,6±2,6	0,590*
Аллели:					
Аллель А	89	90,8±2,9	65	85,5±4,0	0,398
Аллель G	9	9,2±2,9	11	14,5±4,0	0,398
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,598;0,234-1,525				
Генотип AA	41	83,7±5,3	28	73,7±7,1	0,382
Генотипы AG+GG	8	16,3±5,3	10	26,3±7,1	0,382
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,546;0,192-1,556				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом (83,7%±5,3) была выше по сравнению с контрольной группой (73,7%±7,1), но результаты были статистически незначимы. Частота гетерозиготных носителей AG гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом (14,3%±5,0) была несколько ниже в сравнении с группой контроля (23,7%±6,9). Та же тенденция наблюдалась и у носителей редкого генотипа

GG,соответственно  $2,6\% \pm 2,6$  и  $2,0\% \pm 2,0$ , результаты статистически незначимы (табл. 79).

В таблице 80 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта (группа сравнения).

Таблица 80

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом и женщинами с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с ишемическим инсультом (n=49)		Женщины с ГБ без инсульта (n=90)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	41	83,7±5,3	63	70,0±4,8	0,116
AG	7	14,3±5,0	26	28,9±4,8	0,085
GG	1	2,0±2,0	1	1,1±1,1	0,760*
Аллели:					
Аллель А	89	90,8±2,9	152	84,4±2,7	0,154
Аллель G	9	9,2±2,9	28	15,6±2,7	0,154
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,525; 0,237-1,163				
Генотип AA	41	83,7±5,3	637	70,0±4,8	0,116
Генотипы AG+GG	8	16,3±5,3	2	30,0±4,8	0,116
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,455; 0,189-1,099				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Не установлено статистически значимых различий ни по одному из генотипов между группой женщин с ишемическим инсультом и группой сравнения, женщинами, имеющими ГБ, без инсульта (таблица 80).

Как видно из представленной таблицы, частота носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом ( $83,7\% \pm 5,3$ ) была выше по сравнению с группой контроля ( $70,0\% \pm 4,8$ ), но результаты были статистически незначимы.

В таблице 81 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы.

Таблица 81

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=75)		Контроль (n=118)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	60	80,0±4,6	86	72,9±4,1	0,342
AG	13	17,3±4,4	31	26,3±4,1	0,205
GG	2	2,7±1,9	1	0,8±0,8	0,690*
Аллели:					
Аллель А	133	88,7±2,0	203	86,0±2,3	0,548
Аллель G	17	11,3±2,0	33	14,0±2,3	0,548
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,786;0,421-1,468				
Генотип AA	60	80,0±4,6	86	72,9±4,1	0,342
Генотипы AG+GG	15	20,0±4,6	32	27,1±4,1	0,342
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,672;0,335-1,348				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила 80,0%±4,6, гетерозиготного генотипа AG – 17,3%±4,4 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю –2,7%±1,9.

Таким образом, по результатам исследования не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом в сравнении с группой контроля (табл. 81).

В таблице 82 представлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с ишемическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта.

Таблица 82

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с ишемическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=75)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=159)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	60	80,0±4,6	128	80,5±3,1	0,932
AG	13	17,3±4,4	30	18,9±3,1	0,919
GG	2	2,7±1,9	1	0,6±0,6	0,503*
Аллели:					
Аллель А	133	88,7±2,0	286	89,9±1,7	0,797
Аллель G	17	11,3±2,0	32	10,1±1,7	0,797
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,876; 0,469-1,632				
Генотип AA	60	80,0±4,6	128	80,5±3,1	0,928
Генотипы AG+GG	15	20,0±4,6	31	19,5±3,1	0,928
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,969; 0,487-1,929				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила 80,0%±4,6, гетерозиготного генотипа AG – 17,3%±4,4 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 2,7%±1,9.

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ГБ без инсульта составила 80,5%±3,1, гетерозиготного генотипа AG – 18,9%±3,1 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 0,6%±0,6.

Таким образом, по результатам исследования не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом в сравнении с группой мужчин с ГБ, без инсульта (табл. 82).

Результаты анализа rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с геморрагическим инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 83.

Таблица 83

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=27)		Контроль (n=156)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	24	88,9±6,0	114	73,1±3,6	0,129
AG	3	11,1±6,0	40	25,6±3,5	0,162
GG	0	0	2	1,3±0,9	0,681*
Аллели:					
Аллель А	51	94,4±2,6	268	85,9±2,0	0,130
Аллель G	3	5,6±2,6	44	14,1±2,0	0,130
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,358;0,107-1,198				
Генотип AA	24	88,9±6,0	114	73,1±3,6	0,129
Генотипы AG+GG	3	11,4±6,0	42	26,9±3,6	0,129*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,339;0,097-1,186				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила 88,9%±6,0, гетерозиготного генотипа AG – 11,1%±6,0, гомозиготный генотип GG по редкому аллелю гена *MTHFR* не выявлялся ни у одного из обследуемых. В контрольной группе 73,1%±3,6 являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 25,6%±3,5 – носителями гетерозиготного генотипа AG и 1,3%±0,9 – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR*.

Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось у больных с геморрагическим инсультом в 11,4%±6,0, в группе

контроля (26,9%±3,6) (ОШ=0,339; 95% ДИ 0,097–1,186). Таким образом, не установлено статистически значимого преобладания ни по одному из генотипов гена *MTHFR* между больными с геморрагическим инсультом и лицами группы контроля (табл. 83).

Результаты анализа rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с геморрагическим инсультом и группы больных с ГБ без инсульта представлены в таблице 84.

Таблица 84

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с геморрагическим инсультом и больных с ГБ без инсульта

Генотипы:	Геморрагический инсульт (n=27)		Больные с ГБ без инсульта (n=249)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	24	88,9±6,0	191	76,7±2,7	0,228
AG	3	11,1±6,0	56	22,5±2,6	0,262
GG	0	0	2	0,8±0,6	0,467
Аллели:					
Аллель А	51	94,4±2,6	438	88,0±1,5	0,230
Аллель G	3	5,6±2,6	60	12,0±1,5	0,230
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,429; 0,130-1,418				
Генотип AA	24	88,9±6,0	191	76,7±2,7	0,228
Генотипы AG+GG	3	11,4±6,0	58	23,3±2,7	0,228
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,412; 0,120 -1,416				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля ; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила 88,9%±6,0, гетерозиготного генотипа AG – 11,1%±6,0, гомозиготный генотип GG по редкому аллелю гена *MTHFR* не выявлялся ни у одного из обследуемых.

Таким образом, не установлено статистически значимого преобладания ни по одному из генотипов гена *MTHFR* между больными с геморрагическим инсультом и больными с ГБ без инсульта (табл. 84).

Распределение частот генотипов и аллелей rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с геморрагическим инсультом представлено в таблице 85.

Таблица 85

Распределение частот генотипов и аллелей rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Контроль (n=38)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	11	100	28	73,7±7,1	0,138
AG	0	0	9	23,7±6,9	0,179*
GG	0	0	1	2,6±2,6	0,505*
Аллели:					
Аллель А	22	100	65	85,5±4,0	0,131
Аллель G	0	0	11	14,5±4,0	0,131*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,269;0,033-2,201				
Генотип AA	11	100	28	73,7±7,1	0,138
Генотипы AG+GG	0	0	10	26,3±7,1	0,138*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,718;0,590-0,874				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей аллеля А гена *MTHFR* среди женщин с геморрагическим инсультом составила 100%, у лиц контрольной группы – 85,5%±4,0.

Частоты носителей аллеля G гена *MTHFR* распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом – 0% и контрольная группа – 14,5%±4,0.

Статистически значимых отличий между женщинами с геморрагическим инсультом и группой контроля не выявлено ни по одному генотипу (табл. 85).

Распределение частот генотипов и аллелей rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с геморрагическим инсультом и женщин с гипертонической болезнью без инсульта представлено в таблице 86.

Таблица 86

Распределение частот генотипов и аллелей rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с геморрагическим инсультом и женщин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Женщины с геморрагическим инсультом (n=11)		Женщины с ГБ без инсульта (n=90)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	11	100	63	70,0±4,8	0,078
AG	0	0	26	28,9±4,8	0,088
GG	0	0	1	1,1±1,1	0,207
Аллели:					
Аллель А	22	100	152	84,4±2,7	0,096
Аллель G	0	0	28	15,6±2,7	0,096
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,874; 0,826-0,924				
Генотип AA	11	100	63	70,0±4,8	0,078
Генотипы AG+GG	0	0	27	30,0±4,8	0,078
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,851; 0,774-0,936				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей аллеля А гена *MTHFR* среди женщин с геморрагическим инсультом составила 100%, у больных с ГБ без инсульта – 84,4%±2,7.

Частоты носителей аллеля G гена *MTHFR* распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом – 0% и больные с ГБ без инсульта – 15,6%±2,7.

Не установлены статистически значимых различий между женщинами с геморрагическим инсультом и женщинами с ГБ без инсульта (табл. 86).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы представлено в таблице 87.

Таблица 87

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=16)		Контроль (n=118)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	13	81,3±9,8	86	72,9±4,1	0,680
AG	3	18,8±9,8	31	26,3±4,1	0,732*
GG	0	0	1	0,8±0,8	0,239*
Аллели:					
Аллель А	29	90,6±5,2	203	86,0±2,3	0,659
Аллель G	3	9,4±5,2	33	14,0±2,3	0,659*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,636;0,183-2,209				
Генотип AA	13	81,3±9,8	86	72,9±4,1	0,680
Генотипы AG+GG	3	18,8±9,8	32	27,1±4,1	0,680*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,620;0,166-2,320				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей аллеля А гена *MTHFR* среди мужчин с геморрагическим инсультом составила 90,6%±5,2, у лиц контрольной группы – 86,0%±2,3.

Частоты носителей аллеля G гена *MTHFR* распределились следующим образом: мужчины с геморрагическим инсультом – 9,4%±5,2 и контрольная группа – 14,0%±2,3.

Статистически значимых отличий ни по одному генотипу между мужчинами с геморрагическим инсультом и группой контроля не выявлено ни по одному генотипу (табл. 87).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с геморрагическим инсультом и

лиц группы сравнения (мужчины с ГБ без инсульта) представлено в таблице 88.

Таблица 88

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с геморрагическим инсультом и мужчин с ГБ без инсульта

Генотипы:	Мужчины с геморрагическим инсультом (n=16)		Мужчины с ГБ без инсульта (n=159)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	13	81,3±9,8	128	80,5±3,1	0,795
AG	3	18,8±9,8	30	18,9±3,1	0,746
GG	0	0	1	0,6±0,6	0,155
Аллели:					
Аллель А	29	90,6±5,2	286	89,9±1,7	0,902
Аллель G	3	9,4±5,2	32	10,1±1,7	0,902
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,082; 0,312 -3,751				
Генотип AA	13	81,3±9,8	128	80,5±3,1	0,943
Генотипы AG+GG	3	18,8±9,8	31	19,5±3,1	0,943
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,953; 0,256-3,550				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей аллеля А гена *MTHFR* среди мужчин с геморрагическим инсультом составила 90,6%±5,2, у мужчин с ГБ без инсульта – 89,9%±1,7.

Частоты носителей аллеля G гена *MTHFR* распределились следующим образом: мужчины с геморрагическим инсультом – 9,4%±5,2 и мужчин с ГБ без инсульта – 10,1%±1,7.

Статистически значимых отличий ни по одному генотипу между мужчинами с геморрагическим инсультом и мужчинами с ГБ без инсульта не выявлено ни по одному генотипу (табл. 88).

Нами выделена подгруппа больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (табл. 89).

Таблица 89

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне гипертонической болезни (n=116)		Контроль (n=156)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	95	81,9±3,6	114	73,1±3,6	0,119
AG	19	16,4±3,4	40	25,6±3,5	0,092
GG	2	1,7±1,2	2	1,3±0,9	0,834*
Аллели:					
Аллель А	209	90,1±2,0	268	85,9±2,0	0,181
Аллель G	23	9,9±2,0	44	14,1±2,0	0,181
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,670;0,392-1,145				
Генотип AA	95	81,9±3,6	114	73,1±3,6	0,119
Генотипы AG+GG	21	18,1±3,6	42	26,9±3,6	0,119
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,600;0,332-1,083				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни составила 81,9%±3,6, гетерозиготного генотипа AG –16,4%±3,4 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR* – 1,7%±1,2.

В контрольной группе 73,1%±3,6 являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 25,6%±3,5– носителями гетерозиготного генотипа AG и 1,3%±0,9– носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR*.

Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни (1,7%±1,2)

была статистически незначимо выше по сравнению с контрольной группой ( $1,3\% \pm 0,9$ ) ( $p=0,834$ ) (табл. 89).

В подгруппе женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни различие в распределении генотипов гена *MTHFR* по сравнению с контрольной группой было статистически не значимо.

Так, в группе женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип AA имели  $83,0\% \pm 5,5$ , гетерозиготный генотип AG –  $14,9\% \pm 5,2$ , и генотип GG –  $2,1\% \pm 2,1$  (табл. 90).

Таблица 90

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди женщин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт у женщин на фоне гипертонической болезни (n=47)		Контроль (n=38)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	39	83,0±5,5	28	73,7±7,1	0,438
AG	7	14,9±5,2	9	23,7±6,9	0,452
GG	1	2,1±2,1	1	2,6±2,6	0,571*
Аллели:					
Аллель А	85	90,4±5,2	65	85,5±4,0	0,455
Аллель G	9	9,6±5,2	11	14,5±4,0	0,455
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,626;0,245-1,599				
Генотип AA	39	83,0±5,5	28	73,7±7,1	0,438
Генотипы AG+GG	8	17±5,5	10	26,3±7,1	0,438
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,574;0,201-1,639				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни представлено в таблице 91.

Таблица 91

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт у мужчин на фоне гипертонической болезни (n=69)		Контроль (n=118)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	56	81,2±4,7	86	72,9±4,1	0,271
AG	12	17,4±4,6	31	26,3±4,1	0,225
GG	1	1,4±1,4	1	0,8±0,8	0,726*
Аллели:					
Аллель А	124	89,9±2,6	203	86,0±2,3	0,358
Аллель G	14	10,1±2,6	33	14,0±2,3	0,358
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,695;0,358-1,349				
Генотип AA	56	81,2±4,7	86	72,9±4,1	0,271
Генотипы AG+GG	13	18,8±4,7	32	27,1±4,1	0,271
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,624;0,302-1,291				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из таблицы 91, в подгруппе мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни распределение генотипов гена *MTHFR* по сравнению с контрольной группой было статистически неразличимо. Так, в группе мужчин с ишемическим инсультом на фоне гипертонической болезни генотип AA имели 81,2%±4,7, гетерозиготный генотип AG – 17,4%±4,6, и генотип GG – 1,4%±1,4.

### **Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs17367504 гена *MTHFR* у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска**

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального и повышенного ИМТ представлено в таблице 92.

Таблица 92

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне нормального и повышенного ИМТ

Генотипы:	Ишемический инсульт на фоне нормального индекса массы тела (n=33)		Ишемический инсульт на фоне повышенного индекса массы тела (n=91)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	27	81,8±6,7	70	84,3±4,0	0,958
AG	6	18,2±6,7	18	12,0±3,6	0,571
GG	0	0	3	3,6±2,0	0,647*
Аллели:					
Аллель А	60	90,9±3,0	150	90,4±2,3	0,898
Аллель G	6	9,1±3,0	16	9,6±2,3	0,898
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,938;0,350-2,510				
Генотип AA	27	81,8±6,7	70	84,3±4,0	0,958
Генотипы AG+GG	6	18,2±6,7	21	15,7±4,0	0,958
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,836;0,288-2,423				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с повышенным ИМТ составила 81,8%±6,7, гетерозиготного генотипа AG – 18,2%±6,7 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR* не было ни у одного обследуемого. В группе больных с нормальной массой тела 84,3%±4,0 являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 12,0%±3,6 – носителями гетерозиготного генотипа AG и 3,6%±2,0 – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR*.

Таким образом, по результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах нет (табл. 92).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий представлено в таблице 93.

Таблица 93

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без фибрилляции предсердий (n=115)		Ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий (n=9)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	95	82,6±3,5	7	77,8±13,9	0,930
AG	17	14,8±4,3	2	22,2±13,9	0,907
GG	3	2,6±1,9	0	0	0,525*
Аллели:					
Аллель А	207	90,0±2,0	16	88,9±7,4	0,880
Аллель G	23	10,0±2,0	2	11,1±7,4	0,880
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,889;0,192-4,112				
Генотип AA	95	82,6±3,5	7	77,8±13,9	0,133
Генотипы AG+GG	20	17,4±3,5	2	22,2±13,9	0,133*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,737;0,142-3,813				

Примечание: p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\* - уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом без ФП составила 82,6%±3,5, гетерозиготного генотипа AG – 14,8%±4,3 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR* – 2,6%±1,9. В группе больных с ишемическим инсультом с ФП 77,8%±13,9 являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 22,2%±13,9 – носителями гетерозиготного генотипа AG и ни одного обследуемого – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR*. Статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах не выявлено.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца представлено в таблице 94.

Таблица 94

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне ишемической болезни сердца и ее отсутствии

Генотипы:	Ишемический инсульт без ишемической болезни сердца (n=104)		Ишемический инсульт на фоне ишемической болезни сердца (n=20)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	86	82,7±3,7	16	80,0±8,9	0,975
AG	15	14,4±3,4	4	20,0±8,9	0,786*
GG	3	2,9±1,6	0	0	0,980*
Аллели:					
Аллель А	187	89,9±2,1	36	90,0±4,7	0,683
Аллель G	21	10,1±2,1	4	10,0±4,7	0,683*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,659;0,214-2,026				
Генотип AA	86	82,7±3,7	16	80,0±8,9	0,773
Генотипы AG+GG	18	17,3±3,7	4	20,0±8,9	0,773*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,837;0,250-2,801				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, различия в распределении генотипов гена *MTHFR* у больных с ишемическим инсультом на фоне ИБС по сравнению с больными с ишемическим инсультом без ИБС были статистически не значимы. Так, в группе больных с инсультом без ИБС генотип AA имели 82,7%±3,7, гетерозиготный генотип AG – 14,4%±3,4, и генотип GG– 2,9%±1,6, в группе больных с инсультом на фоне ИБС генотип AAимели 80,0%±0,9, гетерозиготный генотип AG – 20,0%±8,9, и генотип GG– ни один обследуемый (табл. 94).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с инсультом на фоне сердечной недостаточности представлено в таблице 95.

Таблица 95

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с инсультом на фоне сердечной недостаточности и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без сердечной недостаточности (n=107)		Ишемический инсульт на фоне сердечной недостаточности (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	86	80,2±3,9	16	94,1±5,7	0,294
AG	18	17,0±3,6	1	94,1±5,7	0,416*
GG	3	2,8±1,6	0	0	0,885*
Аллели:					
Аллель А	188	88,7±2,2	33	97,1±2,9	0,232
Аллель G	24	11,3±2,2	1	2,9±2,9	0,232*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,237;0,031-1,815				
Генотип AA	86	80,2±3,9	16	94,1±5,7	0,294
Генотипы AG+GG	21	19,8±3,9	1	5,9±5,7	0,294*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,253;0,032-2,017				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, в распределении генотипов гена *MTHFR* у больных с ишемическим инсультом на фоне сердечной недостаточности по сравнению с больными без СН не выявлено статистически значимых различий. Так, в группе больных с ишемическим инсультом с отсутствием СН генотип AA имели 80,2%±3,9, гетерозиготный генотип AG – 17,0%±3,6, и генотип GG– 2,8%±1,6, в группе больных с инсультом на фоне СН генотип AA имели 94,1%±5,7, гетерозиготный генотип AG – 94,1%±5,7, и генотип GG– ни один обследуемый (табл. 95).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета представлено в таблице 96.

Таблица 96

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета и его отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без сахарного диабета (n=107)		Ишемический инсульт на фоне сахарного диабета (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	89	83,8±3,6	14	82,4±9,2	0,839
AG	17	15,2±3,5	2	11,8±7,8	0,995*
GG	1	1,0±0,9	1	5,9±5,7	0,649*
Аллели:					
Аллель А	192	94,1±1,9	30	88,2±5,5	0,779
Аллель G	18	8,6±1,9	4	11,8±5,5	0,779*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,703;0,223-2,220				
Генотип AA	89	83,8±3,6	14	82,4±9,2	0,946
Генотипы AG+GG	18	16,2±3,6	3	17,6±9,2	0,946*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,955;0,248-3,668				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом и отсутствием СД составила 83,6%±3,6, гетерозиготного генотипа AG – 15,2%±3,5 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR* – 1,0%±0,9. В группе больных с ишемическим инсультом на фоне СД 82,4%±9,2 являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 11,8%±7,8 – носителями гетерозиготного генотипа AG и 5,9%±5,7 – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *MTHFR*.

Таким образом, частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с инсультом на фоне СД (5,9%±5,7) была статистически незначимо выше по сравнению с больными инсультом без СД (1,0%±0,9) (p=0,649) (табл.96).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности представлено в таблице 97.

Таблица 97

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs17367504 гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности и ее отсутствия

Генотипы:	Ишемический инсульт без отягощенной наследственности (n=114)		Ишемический инсульт на фоне отягощенной наследственности (n=10)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	93	82,7±3,6	8	85,7±13,2	0,752
AG	18	15,5±3,5	2	14,3±13,2	0,648*
GG	3	1,8±1,3	0	0	0,253*
Аллели:					
Аллель А	199	90,5±2,0	13	92,9±6,9	0,765
Аллель G	21	9,5±2,0	1	7,1±6,9	0,765*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,729;0,091-5,853				
Генотип AA	93	82,7±3,6	8	85,7±13,2	0,839
Генотипы AG+GG	21	17,3±3,6	2	14,3±13,2	0,839*
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,798;0,091-7,019				

**Примечание:** p - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p\*- уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Как видно из представленной таблицы, частота носителей аллеля А гена *MTHFR* среди больных с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности составила 90,5%±2,0, у лиц с отягощенной наследственностью – 92,9%±6,9. Частоты носителей аллеля G гена *MTHFR* распределились следующим образом: больные с ишемическим инсультом без отягощенной наследственности – 9,5%±2,0 и с отягощенной наследственностью – 7,1%±6,9. Статистически значимых различий по аллелям гена *MTHFR* в рассматриваемых подгруппах не установлено (табл. 97).

Наблюдалось некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди больных с ишемическим инсультом на фоне отягощенной наследственности (85,7%±13,2) по сравнению с группой больных без отягощенной наследственности (82,7%±3,6), но оно было также статистически не значимо (p=0,752) (табл. 97).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В развитых странах, включая и Российскую Федерацию, направление оказания медицинской помощи населению постепенно меняется: от фокуса на больного индивида на парадигму «4П медицина»: Предикция - предсказание болезни до клинического проявления, Превенция - предупреждение развития болезни, Персонализация – учет индивидуальных генетических особенностей человека, Партисипаторность – непосредственное участие человека в процессе заботы о своем здоровье.

Данная парадигма имеет право на жизнь и дальнейшее развитие, так как в последние годы активно исследуется роль средовых и генетических факторов риска в развитии мультифакториальных заболеваний, в том числе и инсульта любого генеза, что, несомненно, определяет персонализацию лечения. Появляется все больше работ, подтверждающих гипотезу генетической детерминированности острого нарушения мозгового кровообращения. Количество изученных генетических предикторов развития острого нарушения мозгового кровообращения постоянно возрастает, что дает право говорить о генетическом полиморфизме данной патологии.

Актуальной проблемой современной медицины является индивидуализация диагностических и терапевтических подходов к пациенту, основанная на исследовании его генетического статуса. Достигнутые в последние годы успехи в области молекулярной биологии позволили определить наследственную основу и молекулярные механизмы развития некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, установив ряд генетических факторов риска их возникновения. Анализ полиморфизма генов позволяет проводить профилактику и лечение патологических состояний индивидуально с учетом генетического статуса пациента. Однако зачастую результаты исследования противоречивы, не однозначны в различных популяциях. Поэтому проблема изучения распространенности полиморфизмов генов в каждом географическом регионе остается актуальной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аналіз асоціації G-7A поліморфізму гена матричного Gla-протеїну (MGP) з ішемічними атеротромботичним інсультом в осіб з різними факторами його ризику [Анализ ассоциации G-7A полиморфизма гена матричного Gla-протеина (MGP) с ишемическим атеротромботическим инсультом у лиц с разными факторами его риска] / О. В. Атаман, О. В. Полоніков, В. Ю. Гарбузова [и др.] // Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 33-40.
2. Анализ ассоциаций полиморфизма EcoRI гена аполипопротеина В с ишемическим инсультом / О. Е. Мустафина, Л. Б. Новикова, Т. Р. Насибуллин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2006. – № 17. – С. 66-70.
3. Анализ вклада -5т/с-полиморфизма гена GP1BA в развитие ишемического инсульта у пациентов молодого возраста / В. И. Скворцова, Е. А. Кольцова, Е. И. Кимельфельд [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 39-44.
4. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / А. Н. Овсянникова, В. В. Машин, Л. А. Белова [и др.] // Соврем.проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 511.
5. Ассоциация полиморфизма RS699 ГЕНА ангиотензиногена (AGT) с геморрагическим и ишемическим инсультами / И. М. Платунова, С. Ю. Никулина, И. И. Черкашина [и др.] // Сиб. мед.обозрение. – 2013. – № 3 (81). – С. 26.
6. Ассоциация полиморфизмов RS10912745 и RS4916375, расположенных в кластере генов флавиносодержащих монооксигеназ, с развитием ишемического кардиоэмболического инсульта / Т. В. Тупицына, Е. А. Бондаренко, П. А. Сломинский [и др.] // Генетика. – 2012. – Т. 48, № 5. – С. 672.

7. Боровиков, В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. [и др.] : Питер, 2001. – 650 с. – (Для профессионалов).
8. Взаимодействие полиморфизмов RS1800497 ANKK1 и RS 2075654 DRD2 у больных с ишемическим и геморрагическим инсультом / В. М. Шкловский, В. Б. Вильянов, А. Ю. Ременник [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2014. – № 3. – С. 117-118.
9. Взаимосвязь инсерционно-делеционного полиморфизма в гене ангиотензинпревращающего фермента и уровня гомоцистеина в плазме крови с вероятностью развития ишемического инсульта / С. В. Лобзин, А. И. Колчев, В. В. Назаров [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2009. – № 2. – С. 154-158.
10. Взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов локуса 9p21.3 с тяжестью атеросклероза коронарных артерий и отдаленными исходами после чрескожной коронарной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда / П. А. Шестерня, Г. В. Матюшин, С. Ю. Никулина [и др.] // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 241-246.
11. Взаимосвязь полиморфных маркеров гена метилентетрагидрофолатредуктазы с развитием острого нарушения мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий / Н. В. Аксютин, С. Ю. Никулина, В. А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 55-58.
12. Визир, А. Д. Связь между генетическим полиморфизмом ангиотензинпревращающего фермента и риском развития мозгового инсульта (обзор литературы) / А. Д. Визир, В. А. Визир, А. Е. Березин // Журн. акад. мед.наук України. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 269-281.
13. Визир, В. А. Генетическая детерминация как независимый фактор риска возникновения мозгового инсульта / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 31-40.

14. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертонии при разных типах инсульта у якутов / О. О. Фаворова, Т. Я. Николаева, С. А. Чугунова [и др.] // Кардиол. вестн. – 2007. – Т. II, № 1 (XIV). – С. 22-26.
15. Влияние полиморфизма гена b-фибриногена на показатели тромбоцитарного гомеостаза и уровень фибриногена у больных с ишемическим инсультом / О. О. Фаворова, М. А. Судомоина, М. Ю. Мартынов [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2008. – Т. 108, № 23. – С. 10-14.
16. Влияние разных вариантов полиморфизмов генов на развитие ишемического инсульта в московской популяции / В. Н. Шишкова, А. Ю. Ременник, О. Н. Бугаева [и др.] // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 30-32.
17. Генетическая гетерогенность артериальной гипертензии, предшествующей развитию ишемического и геморрагического инсультов / М. Г. Парфенов, С. А. Чугунова, Т. Я. Иикашева [и др.] // Молекуляр. медицина. – 2008. – № 2. – С. 55-59.
18. Генетические аспекты ишемического инсульта / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, П. А. Сломинский [и др.] // Рос.мед. журн. – 2006. – № 5. – С. 28-32.
19. Генетические аспекты ишемического инсульта / О. В. Кобылина, А. Б. Гехт, О. О. Фаворова, Т. Я. Николаева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2008. – № 23. – С. 49-57.
20. Генетические дефекты системы гемокоагуляции как причина ишемического инсульта в молодом возрасте / А. В. Абросимов, А. Ю. Ткачук, Т. А. Тарасенко [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2014. – № 3. – С. 3-5.
21. Генетические маркеры тяжести поражения коронарных сосудов у больных с острым коронарным синдромом / И. В. Куликов, Н. Г.

- Ложкина, В. Н. Максимов [и др.] // Бюл. Сиб. отд-ния Рос.акад. мед. наук. – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 65-70.
22. Генетические нарушения коагуляционного каскада и обмена гомоцистеина в генезе церебрального тромбоза / О. В. Сироткина, Ю. В. Черкас, А. В. Меркулова [и др.] // Мед.акад. журн. – 2004. – Т. 4, № 4. – С. 23-28.
23. Генетические предикторы ишемического инсульта: современные представления / Е. В. Ковалева, Б. М. Доронин, В. В. Морозов [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 9-4. – С. 661-664.
24. Генетические предикторы кадиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / В. А. Шульман, Н. В. Аксютина, С. Ю. Никулина [и др.] // Рос.кардиол. журн. – 2014. – № 10. – С. 29-33.
25. Генетические факторы риска артериальной гипертензии (анализ пациентов якутской этнической группы, перенесших ишемический инсульт) / М. А. Судомоина, Т. Я. Николаева, М. Г. Парфенов [и др.] // Докл. РАН. – 2006. – Т. 410, № 6. – С. 832-834.
26. Генетический полиморфизм липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 и развитие инсультов / А. М. Мурзалиев, Ф. А. Юсупов, Н. С. Абдыкалыкова [и др.] // Неврол. журн. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 50-54.
27. Добрынина, Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Л. Н. Павлова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 3. – С. 4-8.
28. Дополнительные маркеры риска тромбоэмболического инсульта у больных фибрилляцией предсердий / Е. В. Сердечная, Т. А. Истомина, Л. А. Кульминская [и др.] // Трансляц. медицина. – 2010. – № 5. – С. 25.
29. Дубенко, О. Е. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и уровень ангиотензина II при остром инсульте / О. Е. Дубенко, А. Е. Костюковская, С. Л. Костюковский // Междунар. невролог. журн. – 2014. – № 4 (66). – С. 32-38.

30. Дубенко, О. Е. Ренин-ангиотензиновая система при остром инсульте / О. Е. Дубенко, С. Л. Костюковский, И. И. Подушка // Украин. неврол. журн. – 2012. – № 4 (25). – С. 39-45.
31. Дубенко, О. Е. Уровень ангиотензина II и полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при остром инсульте / О. Е. Дубенко, С. Л. Костюковский, Д. А. Красюк // Украин. вісн. психоневрології. – 2013. – Т. 21, № 3 (76). – С. 20-23.
32. Дутова, Т. И. Анализ генетических аспектов гипергомоцистеинемии при повторных ишемических инсультах у лиц молодого и среднего возраста / Т. И. Дутова, А. П. Скороходов, А. В. Любимов // Клинич. неврология. Опыт, достижения, перспективы. – Б.м., 2013. – С. 26.
33. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учеб.пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лимфлянский, В. И. Маринкин. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. – 429 с.
34. Значение молекулярно-генетических методов диагностики в профилактике ишемических инсультов / Г. Цветовская, Е. Д. Чикова, Н. В. Кох [и др.] // Фундам. исслед. – 2014. – № 7-5. – С. 1039-1043.
35. Иванов, М. Повторящи се ишемични мозъчни инсулти при пациент с повишено ниво на плазмен хомоцистеин, асоциирано с генетичен вариант С677Т в гена за синтез на ензима метилентетрагидрофолатредуктаза [Повторный ишемический инсульт у пациентов с повышенным уровнем в плазме крови гомоцистеина, связанный с генетическим вариантом С677Т в гене, отвечающем за синтез метилентетрагидрофолат редуктазы] / М. Иванов, Б. Стаменов, Р. Комса-Пенкова // Невросоногр. и мозъч. хемодин. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 29-32.
36. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1A, GPIBA, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России / М. А. Авдоница, Т. В. Наседкина, А. Ю. Иконникова [и др.] // Журн.

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2. – С. 51-54.
37. Исследование влияния тромбогенных генетических полиморфизмов на вероятность развития отдельных патогенетических вариантов инсульта / Т. Н. Субботина, И. А. Ольховский, А. В. Петухова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 4 (60). – С. 42-46.
38. Исследование этиопатогенеза ишемического инсульта у пациентов молодого возраста / Н. Н. Чапаева, А. Б. Терехова, С. В. Шишкин [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 58.
39. Ишемический инсульт среди населения Украины: возможное вовлечение полиморфных вариантов генов F2 G20210A, F5 G1691A и MTHFR C677T / П. Ф. Татарский, А. М. Кучеренко, С. А. Кравченко [и др.] // Biopolymersandcell. – 2010. – Т. 26, № 4. – С. 299-305.
40. Кольцова, Е. А. Роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и p53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга : дис. ... канд. мед.наук : 14.00.13 / Кольцова Евгения Александровна. – М., 2002. – 133 с.
41. Кольцова, К. В. Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (FADD, FAS И КАСПАЗЫ-8) в патогенезе ишемического инсульта : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.00.13 / Кира Владимировна Кольцова. – М., 2007. – 27 с.
42. Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту у русских / М. Г. Парфенов, Б. В. Титов, М. А. Судомоина [и др.] // Молекуляр. биология. – 2009. – Т. 43, № 5. – С. 937-945.
43. Компьютерная томография мозга / Н. В. Верещагин, Л. К. Брагина, С. Б. Вавилов [и др.]. – М. : Медицина, 1986. – 253 с.
44. Костомарова, И. В. Связь гена  $\beta$ -фибриногена (G/A-455 полиморфизм) с течением ишемического инсульта у лиц старших возрастных групп / И.

- В. Костомарова, К. С. Давыдова // 7 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Молекулярная диагностика - 2010", Москва, 24-26 нояб., 2010 : сб. тр. – М., 2010. – Т. 3. – С. 64-65.
45. Кузнецова, Т.Ю. Особенности ишемического инсульта у представителей одной из этнических групп, проживающих на территории Республики Мордовия / Т. Ю. Кузнецова // Мед.альм. – 2014. – № 3 (33). – С. 42-45.
46. Кузнецова, Т. Ю. Роль генетической предрасположенности в инсульте / Т. Ю. Кузнецова, А. А. Фирсов // Мед.альм. – 2013. – № 1(25). – С. 109-110.
47. Кузнецова, Т. Ю. Генетические особенности ишемического инсульта в различных этнических группах, проживающих на территории Республики Мордовия / Т. Ю. Кузнецова // Фундам. исслед. – 2014. – № 7-5. – С. 980-982.
48. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование : пер. с англ. / Т. Маниатис, Э. Фрич ; ред. А. В. Баев, К. Г. Скрябин. – М. : Мир, 1984. – 479 с.
49. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний : учеб.-метод. пособие для студентов мед. вузов и врачей / под ред. В. Н. Шабалина. – М. : ВУНМЦ, 1994. – 69 с.
50. Николаева, Т. Я. Ишемический инсульт в Восточно-Сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клиничко-генетические и нейроиммунные механизмы : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.13 / Таятьяна Яковлевна Николаевна. – М., 2006. – 40 с.
51. Парфенов, М. Г. Участие генов, кодирующих компоненты систем гемостаза, липидного метаболизма и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в формировании предрасположенности к ишемическому инсульту у русских и якутов : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 03.00.03 / Михаил Григорьевич Парфенов. – М., 2007. – 23 с.
52. Поліморфізм гена матриксного Gla-протеїну у хворих на атеросклероз з ішемічним інсультом [Полиморфизм гена матриксного GLA-белка у

- больных атеросклерозом с ишемическим инсультом] / В. Ю. Гарбузова, О. И. Матлай, Ю. О. Атаман [и др.] // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 14-21.
53. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом / Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова, Н. Л. Патрушева [и др.] // Клини. медицина. – 2012. – Т. 90, № 3. – С. 37-40.
54. Полиморфизм генов аполипопротеина Е, бета-фибриногена и химазы у якутов с геморрагическим и ишемическим инсультами / С. А. Степанова, Т. Я. Николаева, М. Г. Парфенов [и др.] // Якут. мед. журн. – 2005. – № 1(9). – С. 66-67.
55. Полиморфизмы кандидатных генов для ишемического инсульта / М. Matarin, W. M. Brown, H. Dena [etal.] // Stroke (Рос. изд-ние). – 2010. – № 1. – С. 33-41.
56. Полиморфные варианты гена ALOX5AP и риск развития острого инсульта в российской популяции / Е. А. Бондаренко, П. А. Сломинский, С. А. Лимборская [и др.] // Генетика. – 2011. – Т. 47, № 4. – С. 570-573.
57. Полиморфные варианты генов, кодирующих интерлейкин-6 и фибриноген, риск ишемического инсульта и уровни фибриногена / Б. В. Титов, Р. М. Барсова, М. Ю. Мартынов [и др.] // Молекуляр. биология. – 2012. – Т. 46, № 1. – С. 93.
58. Поллард, Д. Справочник по вычислительным методам статистики : пер. с англ. / Дж. Поллард. – М. : Финансы и статистика, 1982. – 344 с.
59. Предпосылки профилактики инсульта с учетом индивидуальных генетических факторов предрасположенности / В. И. Корчагин, А. Е. Платонов, К. О. Миронов [и др.] // 8 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Молекулярная диагностика - 2014", Москва, 18-20 марта, 2014 : сб. тр. – М., 2014. – Т.2. – С. 229-232.

60. Развитие 1-го ишемического инсульта и распространенность различных вариантов полиморфизма гена аполиipoproteина E в московской популяции / В. Шишкова, А. Ременник, В. Шкловский [и др.] // Врач. – 2013. – № 12. – С. 81-82.
61. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта / Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, И. В. Пьянов [и др.]. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2005. – 195 с.
62. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний / Р. Ф. Гайфуллина, М. Н. Катина, Ф. Ф. Ризванова [и др.] // Казан.мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 663-667.
63. Роль полиморфизма гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в развитии ишемического инсульта у жителей Кыргызской республики / Н. Т. Кудайбергенова, И. К. Молдоташев, А. А. Алдашев [и др.] // Терапевт. арх. – 2012. – Т. 84, № 10. – С. 37-41.
64. Роль полиморфных вариантов гена индуцибельной NO-синтазы NOS2 в формировании инфаркта мозга у больных с острым ишемическим инсультом / Т. В. Тупицына, Е. А. Бондаренко, А. Ю. Боцина [и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. – 2010. – № 3. – С. 3-7.
65. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии ишемического инсульта в московской популяции / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, П. А. Сломинский [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 3. – С. 47-51.
66. Скворцова, В. И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В. И. Скворцова // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 10-12.
67. Скворцова, В. И. Современные подходы к профилактике инсульта / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Качество жизни. Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 20-24.

68. Сравнительный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов F2, F5, GP1BA и ACE с риском развития инсульта в русской и украинской популяциях / Т. В. Тупицына, Е. А. Бондаренко, С. А. Кравченко [и др.] // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – № 1. – С. 20-26.
69. Страмбовская, Н. Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье / Н. Н. Страмбовская // Фундам. исслед. – 2015. – № 1-1. – С. 140-144.
70. Торшин, И. Ю. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, А. А. Никонов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2009. – Т. 109, № 5. – С. 77-85.
71. Флейс, Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций : пер. с англ. / Дж. Флейс. – М. : Финансы и статистика, 1989. – 319 с.
72. Хамидова, З. М. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики / З. М. Хамидова, Л. Н. Максюткина, Н. Ю. Абрамычева // Нервн. болезни. – 2012. – № 2. – С. 21-26.
73. Чиныбаева, Л. А. Семейная предрасположенность к инсульту / Л. А. Чиныбаева, Л. К. Каражанова, М. А. Капакова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. Инсульт. – 2009. – Т. 109, № 5 (вып. 2). – С. 27-31.
74. Шибилова, М. У. Генетические аспекты ишемического инсульта. Иммуновоспалительные цитокины в патогенезе ишемического инсульта / М. У. Шибилова // Кремл. медицина :клинич. вестн. – 2013. – № 2. – С. 131-133.

75. Шибилова, М. У. Особенности генетической предрасположенности к ишемическому инсульту / М. У. Шибилова // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 5. – С. 78-88.
76. Якубова, М. М. Клинико-молекулярно-генетические показатели ишемического инсульта у лиц узбекской национальности в зависимости от полиморфизмов генов FII, FV, MTHFR / М. М. Якубова // Клинич. неврология. – 2008. – № 2. – С. 16-19.
77. 9p21.3 risk locus is associated with first-ever myocardial infarction in an Austrian cohort / H. Haslacher, T. Perkmann, F. Ratzinger [et al.] // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2014. Jul 16. [Epub ahead of print]
78. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease / R. McPherson, A. Pertsemlidis, N. Kavaslar [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316, № 5830. – P. 1488-1491.
79. A common variant at chromosome 9P21.3 is associated with age of onset of coronary disease but not subsequent mortality / K. L. Ellis, A. P. Pilbrow, C. M. Frampton [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 286-293.
80. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction / A. Helgadottir, G. Thorleifsson, A. Manolescu [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 316, № 5830. – P.1491-1493.
81. A composite scoring of genotypes discriminates coronary heart disease risk beyond conventional risk factors in the Boston Puerto Rican Health Study / M. Junyent, K. L. Tucker, J. Shen [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P. 157-164.
82. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension / X. Qian, Z. Lu, M. Tan [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 15, № 12. – P. 1239-1245.
83. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE

- genetics study / I. Buyschaert, K. F. Carruthers, D. R. Dunbar [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1132-1141.
84. Acute stroke in relation to homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms / M. Dikmen, D. Ozbabalik, H. V. Gunes [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2006. – Vol. 113, № 5. – P. 307-314.
85. Age and gender affect the relation between methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and fasting plasma homocysteine concentrations in the Framingham Offspring Study Cohort / G. T. Russo, S. Friso, P. F. Jacques [et al.] // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 11. – P. 3416-3421.
86. Age-dependent association of apolipoprotein E genotypes with stroke subtypes in a Japanese rural population / Y. Kokubo, A. H. Chowdhury, C. Date [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31, № 6. – P. 1299-1306.
87. Anderson, J. L. 9p21 locus and coronary heart disease: initiator, promoter, or precipitator? / J. L. Anderson, B. D. Horne // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 487-489.
88. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of ischemic stroke in a South Indian population / A. Munshi S. Sultana, S. Kaul [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 272, № 1-2. – P. 132-135.
89. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk / C. Lluís-Ganella, I. Subirana, G. Lucas [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 222, № 2. – P. 456-463.
90. Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9,813 cases and 10,710 controls / J. Guo, W. Li, Z. Wu [et al.] // *Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 337-343.
91. Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies / J. M. Murabito, C. C. White, M. Kavousi [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 100-112.
92. Association between hypertensive cerebrovascular stroke and renin-angiotensin system gene polymorphism from Chinese cohort in Shanghai / X.

- Wei, G. Wang, C. Jiang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 256-258.
93. Association between Ser447Ter gene polymorphism of lipoprotein lipase and atherosclerotic cerebral infarction / G. D. Guan, E. Xu, X. J. Wang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 519-522.
94. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden: a collaborative meta-analysis / K. Chan, R. S. Patel, P. Newcombe [et al.] // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 9. – P. 957-970.
95. Association between the coronary artery disease risk locus on chromosome 9p21.3 and abdominal aortic aneurysm / M. J. Bown, P. S. Braund, J. Thompson [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 39-42.
96. Association of a 27-bp repeat polymorphism in eNOS gene with ischemic stroke in Chinese patients / L. Hou, D. Osei-Hyiaman, H. Yu [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56, № 4. – P. 490-496.
97. Association of acute ischemic stroke with the MTHFR C677T polymorphism but not with NOS3 gene polymorphisms in a Singapore population / K. T. Moe, F. P. Woon, D. A. De Silva [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15, № 12. – P. 1309-1314.
98. Association of an allele on chromosome 9 and abdominal aortic aneurysm / E. Biros, M. Cooper, L. J. Palmer [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 212, № 2. – P. 539-542.
99. Association of ANRIL polymorphism (rs1333049:C>G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia / W. Ahmed, I. S. Ali, M. Riaz [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 515, № 2. – P. 416-420.
100. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with ischemic stroke involving large-vessel disease and its relation to serum lipid levels / S. Saidi,

- L. B. Slamia, S. B. Ammou [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 16, № 4. – P. 160-166.
101. Association of apolipoprotein E polymorphism with ischemic stroke subtypes in Taiwan / C. L. Lai, C. K. Liu, R. T. Lin [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 23, № 10. – P. 491-497.
102. Association of arterial stiffness with single nucleotide polymorphisms rs1333049 and metabolic risk factors / S. Phababpha, U. Kukongviriyapan, P. Pakdeechote [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 93.
103. Association of common variants in/near six genes (ATP2B1, CSK, MTHFR, CYP17A1, STK39 and FGF5) with blood pressure/hypertension risk in Chinese children / B. Xi, Y. Shen, X. Zhao [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 32-36.
104. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study / S. Ye, J. Willeit, F. Kronenberg [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 5. – P. 378-384.
105. Association of IL8 and IL10 gene allelic variants with ischemic stroke risk and prognosis / A. M. Kucherenko, D. V. Shulzhenko, S. M. Kuznetsova [et al.] // *Biopolymers and cell.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 234-238.
106. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults / I. J. Kullo, M. T. Greene, E. Boerwinkle [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 905-912.
107. Association of polymorphisms on chromosome 9p21.3 region with increased susceptibility of abdominal aortic aneurysm in a Chinese Han population / Y. Wei, J. Xiong, S. Zuo [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 879-885.
108. Association of the 9p21.3 locus with risk of first-ever myocardial infarction in Pakistanis: Case-control study in south Asia and updated meta-analysis of Europeans / D. Saleheen, M. Alexander, A. Rasheed [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 7. – P. 1467-1473.

109. Association of three-gene interaction among MTHFR, ALOX5AP and NOTCH3 with thrombotic stroke: a multicenter case-control study / J. Liu, K. Sun, Y. Bai [et al.] // *Hum. Genet.* – 2009. – Vol.125, № 5-6. – P. 649-656.
110. Association of variation in the chromosome 9p21 locus with myocardial infarction versus chronic coronary artery disease / B. D. Horne, J. F. Carlquist, J. B. Muhlestein [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 85-92.
111. Associations between the CDKN2A/B, ADTRP and PDGFD polymorphisms and the development of coronary atherosclerosis in Japanese patients / S. Dechamethakun, S. Ikeda, T. Arai [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 680-690.
112. Associations of apolipoprotein E gene with ischemic stroke and intracranial atherosclerosis / S. Abboud, L. E. Viiri, D. Lütjohann [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16, № 8. – P. 955-960.
113. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study / B. D. Horne, J. F. Carlquist, J. B. Muhlestein [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol.154, № 5. – P. 969-975.
114. Beta-fibrinogen gene -455A/G polymorphism and plasma fibrinogen level in Chinese stroke patients / Y. Liu, J. Pan, S. Wang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2002. – Vol. 115, № 2. – P. 214-216.
115. Bhanushali, A. A. Variant at 9p21 rs1333049 is associated with age of onset of coronary artery disease in a Western Indian population: a case control association study / A. A. Bhanushali, A. Contractor, B. R. Das // *Genet. Res. (Camb.)*. – 2013. – Vol. 95, № 5. – P. 138-145.
116. C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with primary closed angle glaucoma / S. Michael, R. Qamar, F. Akhtar [et al.] // *Mol. Vis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 661-665.
117. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of ischemic stroke in Polish subjects / L. Goracy, L. Cyryłowski, M. Kaczmarczyk [et al.] // *J. Appl. Genet.* – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 63-67.

118. C677T variant in the methyltetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma / A. G. Jünemann, N. von Ahsen, U. Reulbach [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2005. – Vol.139, № 4. – P. 721-723.
119. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3 / N. P. Paynter, D. I. Chasman, J. E. Buring [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 2. – P. 65-72.
120. Chromosome 9p21 haplotypes and prognosis in white and black patients with coronary artery disease / Y. Gong, A. L. Beitelshes, R. M. Cooper-DeHoff [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 169-178.
121. Chromosome 9p21 polymorphism is associated with myocardial infarction but not with clinical outcome in Han Chinese / W. H. Peng, L. Lu, Q. Zhang [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 8. – P. 917-922.
122. Chromosome 9p21 rs10757278 polymorphism is associated with the risk of metabolic syndrome / B. Bayoglu, H. A. Cakmak, H. Yuksel [et al.] // *Mol. Cel. Biochem.* – 2013. – Vol. 379, № 1-2. – P. 77-85.
123. Chromosome 9p21.3 is associated with early-onset coronary heart disease in the Irish population / W. Meng, A. E. Hughes, C. C. Patterson [et al.] // *Dis. Markers.* – 2008. – Vol. 25, № 2. – P. 81-85.
124. COC use, ACE/AGT gene polymorphisms and risk of stroke / Y. Li, F. Chen, L. Zhou [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 298-306.
125. Common genetic variants of homocysteine metabolism in ischemic stroke: a case-control study / M. Linnebank, M. Montenarh, H. Kölsch [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12, № 8. – P. 614-618.
126. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study / J. G. Smith, O. Melander, H. Lökvist [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 159-164.

127. Common variant on chromosome 9p21 predicts severity of coronary artery disease / K. Chan, A. Motterle, R. C. Laxton [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 13. – P. 1497-1498.
128. Common variants in or near FGF5, CYP17A1 and MTHFR genes are associated with blood pressure and hypertension in Chinese Hans / C. Liu, H. Li, Q. Qi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, № 1. – P. 70-75.
129. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with hypertension and arterial stiffness in Chinese population / Y. Wang, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 1867-1873.
130. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project / Y. Tabara, K. Kohara, Y. Kita [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 5. – P. 973-980.
131. Congenital heart defects and genetic variants in the methylenetetrahydrofolate reductase gene / C. A. Hobbs, S. J. James, A. Parsian [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 162-166.
132. Contribution of the -455G/A polymorphism at beta-fibrinogen gene and of the Leiden mutation to hemorheological parameters in ischemic stroke patients / E. Pongracz, H. Andrikovics, M. Csornai [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2006. – Vol. 35, № 1-2. – P. 75-82.
133. Dong, Q. L. Association between the polymorphism of beta-fibrinogen gene - 455G/A and ischemic stroke / Q. L. Dong, C. Zhang // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2004. – Vol. 21, № 3. – P. 274-276.
134. Effect of polymorphism of endothelial nitric oxide synthase on ischemic stroke: a case-control study in a Chinese population / J. Cheng, J. Liu, X. Li [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 392, № 1-2. – P. 46-51.
135. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers / E. Sticchi, F. Soft, I. Romagnuolo [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 97-102.

136. Erridge, C. The 9p21 Locus Does Not Affect Risk of Coronary Artery Disease Through Induction of Type 1 Interferons / C. Erridge, J. Gracey, P. S. Braund // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 15. – P. 1376-1381.
137. Evaluation of association between 9 genetic polymorphism and myocardial infarction in the Siberian population / V. N. Maksimov, I. V. Kulikov, P. S. Orlov [et al.] // *Vestn. Ros. Akad. Med. Nauk.* – 2012. – № 5. – P. 24-29.
138. Evaluation of the association of genetic variants on the chromosomal loci 9p21.3, 6q25.1, and 2q36.3 with angiographically characterized coronary artery disease / A. Muendlein, C. H. Saely, S. Rhomberg [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 205, № 1. – P. 174-180.
139. Expression pattern in human macrophages dependent on 9p21.3 coronary artery disease risk locus / C. Zollbrecht, M. Grassl, S. Fenk [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 227, № 2. – P. 244-249.
140. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C667T genotype in young adults with ischemic stroke / S. Lopaciuk, K. Bykowska, H. Kwiecinski [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 346-350.
141. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke / M. Martiskainen, T. Pohjasvaara, J. Mikkelsen [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 886-891.
142. Fibrinolytic gene polymorphism and ischemic stroke / K. Jood, P. Ladenvall, A. Tjärnlund-Wolf [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, № 10. – P. 2077-2081.
143. Forearm vasodilator reactivity in homozygous carriers of the 9p21•3 rs1333049 G>C polymorphism / S. Aschauer, F. Mittermayer, C. C. Wagner [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 40, № 8. – P. 700-705.
144. Fornage, M. Genetics of stroke / M. Fornage // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 167-174.
145. Four SNPs on chromosome 9p21 in a South Korean population implicate a genetic locus that confers high cross-race risk for development of coronary

- artery disease / G. Q. Shen, L. Li, S. Rao [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 360-365.
146. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus / O. Jarinova, A. F. Stewart, R. Roberts [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 10. – P. 1671-1677.
147. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease / S. Dandona, A. F. Stewart, L. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 479-486.
148. Genetic analysis of the 9p21.3 CAD risk locus in Asian Indians / J. Shanker, P. Arvind, S. Jambunathan [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 111, № 5. – P. 960-969.
149. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging “golden dozen” loci / D. Girelli, N. Martinelli, F. Peyvandi [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35, № 7. – P. 671-682.
150. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals / Y. Yamada, N. Metoki, H. Yoshida [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 8. – P. 2211-2218.
151. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke / A. Bersano, E. Ballabio, N. Bresolin [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 776-795.
152. Genetic predisposition to coronary heart disease and stroke using an additive genetic risk score: A population-based study in Greece / N. Yiannakouris, M. Katsoulis, V. Dilis [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 222, № 1. – P. 175-179.
153. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke / M. G. Heckman, A. I. Soto-Ortolaza, N. N. Diehl [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 300-308.

154. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis / R. S. Patel, F. W. Asselbergs, A. A. Quyyumi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 21. – P. 2234-2245.
155. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B / A. Congrains, K. Kamide, R. Oguro [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 220, № 2. – P. 449-455.
156. Genetic variants in loci 1p13 and 9p21 and fatal coronary heart disease in a Norwegian case-cohort study / M. D. Jansen, G. P. Knudsen, R. Myhre // *Mol. Biol. Rep.* – 2014. – Vol. 41, № 5. – P. 2733-2743.
157. Genetic variants, cardiovascular risk and genome-wide association studies / O. Companioni, F. R. Esparragón, A. M. Fernández-Aceituno [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011. – Vol. 64, № 6. – P. 509-514.
158. Genetic variation at the 9p21 locus predicts angiographic coronary artery disease prevalence but not extent and has clinical utility / J. L. Anderson, B. D. Home, M. J. Kolek [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, № 6. – P. 1155-1162.e2.
159. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population / S. Nishiuma, K. Kario, K. Yakushijin [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 373-379.
160. Genetic variation on chromosome 9p21 shows association with the ischaemic stroke subtype large-vessel disease in Swedish sample aged  $\leq 70$  / S. Olsson, K. Jood, C. Blomstrand [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 365-367.
161. Genetic variations in ATP2B1, CSK, ARSG and CSMD1 loci are related to blood pressure and/or hypertension in two Korean cohorts / K. W. Hong, M. J. Go, H. S. Jin [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 367-372.

162. Genomewide association analysis of coronary artery disease / N. J. Samani, J. Erdmann, A. S. Hall [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 5. – P. 443-453.
163. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction / C. J. O'Donnell, M. Kavousi, A.V. Smith [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, № 25. – P. 2855-2864.
164. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls / Wellcome Trust Case Control Consortium // *Nature.* – 2007. – Vol. 447, № 7145. – P. 661-678.
165. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction / J. van Setten, I. Isgum, J. Smolonska [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228, № 2. – P. 400-405.
166. Geographical and ethnic variation of the 677C-T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide / B. Wilcken, F. Bamforth, Z. Li [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40, № 8. – P. 619-625.
167. Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in Turkish patients with ischemic stroke / B. Guldiken, T. Sipahi, S. Guldiken [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2009. – Vol. 36, № 6. – P. 1539-1543.
168. Heterogeneity of the phenotypic definition of coronary artery disease and its impact on genetic association studies / G. D. Kitsios, I. J. Dahabreh, T. A. Trikalinos [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 58-67.
169. Higher incidence of death in multi-vessel coronary artery disease patients associated with polymorphisms in chromosome 9p21 / L. Gioli-Pereira, P. C. Santos, N. E. Ferreira [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – Vol. 12. – P. 61.

170. Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population / J. Kumar, S. K. Das, P. Sharma [et al.] // *J. Hum. Genet.* 2005. – Vol. 50, № 12. – P. 655-663.
171. Homocysteine, MTHFR 677C-T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis / P. J. Kelly, J. Rosand, J. P. Kistler [et al.] // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59, № 4. – P. 529-536.
172. Horne, B. D. Chromosome 9p21, risk associations, and biological mechanisms in coronary heart disease / B. D. Horne // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 21. – P. 2246-2248.
173. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification / P. Goyette, J. S. Sumner, R. Milos [et al.] // *Nat. Genet.* – 1994. – Vol. 7, № 2. – P. 195-200.
174. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke / P. Madonna, V. de Stefano, A. Coppola [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 1. – P. 51-56.
175. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction / D. Shiffman, S. G. Ellis, C. M. Rowland [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 77, № 4. – P. 596-605.
176. Independent association of the variant rs1333049 at the 9P21 locus and coronary heart disease / I. Mendonça, R. P. Dos Reis, A. Pereira [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 575-591.
177. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction / D. Ardissino, C. Berzuini, P. A. Merlini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 426-434.
178. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis / M. B. Keijzer, M. den Heijer, H. Blom [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2002. – Vol. 88, № 5. – P. 723-728.

179. Interaction of genetic risk factors confers higher risk for thrombotic stroke in male Chinese: a multicenter case-control study / C. D. Shen, W. L. Zhang, K. Sun [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 620-629.
180. Interactions between the MTHFR C677T and MTHFR A1298C mutations in ischaemic stroke / Z. Szolnoki, F. Somogyvári, M. Szabó [et al.] // *Ideggyogy Sz.* – 2006. – Vol. 59, № 3-4. – P. 107-112.
181. Investigation of insertion/deletion polymorphism of the ACE gene in stroke patients / E. Pongracz, A. Tordai, M. Csornai [et al.] // *Ideggyogy Sz.* – 2002. – Vol. 55, № 5-6. – P. 157-163.
182. Kinesin family member 6 variant Trp719Arg does not associate with angiographically defined coronary artery disease in the Ottawa Heart Genomics Study / A. F. Stewart, S. Dandona, L. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 16. – P.1471-1472.
183. Koksál, V. Primer-engineered multiplex PCR–RFLP for detection of MTHFR C677T, prothrombin G20210A and factor V Leiden mutations / V. Koksál, I. Baris, O. Etlik // *Exp. Mol. Pathol.* – 2007. – Vol. 83, № 1. – P. 1-3.
184. Lack of association between the C677T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and venous thromboembolism in Northwestern Greece / C. G. Zalavras, S. Giotopoulou, E. Dokou [et al.] // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 268-271.
185. Lack of association of chromosome 9p21.3 genotype with cardiovascular structure and function in persons with stable coronary artery disease: the heart and soul study / R. Farzaneh-Far, B. Na, N. B. Schiller [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 205, № 2. – P. 492-496.
186. Lack of associations of ten candidate coronary heart disease risk genetic variants and subclinical atherosclerosis in four U.S. populations: The Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study / L. Zhang, P. Buzkova, C. L. Wassel [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228, № 2. – P. 390-399.

187. Lipoprotein (a) and stroke / M. Ferraro, V. Spagnuolo, M. Sprovieri [et al.] // *Minerva Med.* – 2008. – Vol. 99, № 4. – P. 399-409.
188. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years / W. Lalouschek, M. Schillinger, K. Hsieh [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, № 7. – P. 1405-1409.
189. McPherson, R. Chromosome 9p21.3 locus for coronary artery disease / R. McPherson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 15. – P. 1382-1383.
190. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18000 cases and 58000 controls / J. P. Casas, A. D. Hingorani, L. E. Bautista [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol. 61, № 11. – P. 1652-1661.
191. Methylenetetrahydrofolate reductase gene A222V polymorphism and risk of ischemic stroke / L. Baum, K. S. Wong, H. K. Ng [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2004. – Vol. 42, № 12. – P. 1370-1376.
192. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese / H. Morita, H. Kurihara, S. Tsubaki [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18, № 9. – P. 1465-1469.
193. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C / A. Sazci, E. Ergul, N. Tuncer [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2006. – Vol. 71, № 1-3. – P. 45-50.
194. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample / A. I. Scher, G. M. Terwindt, W. M. Verschuren [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59, № 2. – P. 372-375.
195. MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis / M. Klerk, P. Verhoef, R. Clarke [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, № 16. – P. 2023-2031.

196. MTHFR C677T gene mutation as a risk factor for arterial stroke: a hospital based study / R. V. Alluri, V. Mohan, S. Komandur [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 40-44.
197. Mutation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene and the risk of future myocardial infarction, stroke and venous thrombosis / G. J. Blake, C. Schmitz, K. Lindpaintner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 24. – P. 2262-2266.
198. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene / S. M. Schwartz, D. S. Siscovick, M. R. Malinow [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 2. – P. 412-417.
199. No association of chromosome 9p21.3 variation with clinical and angiographic outcomes after placement of drug-eluting stents / P. Hoppmann, A. Erl, S. Türk [et al.] // *JACC. Cardiovasc. Interv.* – 2009. – Vol. 2, № 11. – P. 1149-1155.
200. Novel genetic variants linked to coronary artery disease by genome-wide association are not associated with carotid artery intima-media thickness or intermediate risk phenotypes / M. S. Cunnington, B. M. Mayosi, D. H. Hall [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 203, № 1. – P. 41-44.
201. Novel genetic variations associated with salt sensitivity in the Korean population / M. Y. Rhee, S. J. Yang, S. W. Oh [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 606-611.
202. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: Genetics of Postural Hemodynamics (GPH) Consortium / A. Fedorowski, N. Franceschini, J. Brody [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 18. – P. 2331-2341.
203. Palomaki, G. E. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: a meta-analysis / G. E. Palomaki, S. Melillo, L. A. Bradley // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 7. – P. 648-656.

204. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: a case – control study and meta-analysis / N. Khandanpour, G. Willis, F. J. Meyer [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 711-718.
205. Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke / A. Pezzini, E. Del Zotto, S. Archetti [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 664.
206. Polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene and homocysteine levels: a comparison in Brazilian patients with coronary arterial disease, ischemic stroke and peripheral arterial obstructive disease / A. Sabino, A. P. Fernandes, L. M. Lima [et al.] // *J. Tromb. Thrombolysis.* – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 82-87.
207. Polymorphism of 9p21.3 locus is associated with 5-year survival in high-risk patients with myocardial infarction / A. Szpakowicz, M. Kiliszek, E. Waszkiewicz [et al.] // *Plos One.* – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e104635.
208. Polymorphism of apolipoprotein E (APOE) and lipoprotein lipase (LPL) genes and ischemic stroke in individuals of Yakut ethnicity / M. G. Parfenov, T. Y. Nikolaeva, M. A. Sudomoina [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2007. – Vol. 255, № 1-2. – P. 42-49.
209. Polymorphisms on chromosome 9p21 confer a risk for acute coronary syndrome in a Chinese Han population / Q. Zeng, Y. Yuan, S. Wang [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29, № 8. – P. 940-944.
210. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation among patients with acute ischemic cerebrovascular disease in Aragon / B. Sanchez-Marin, J. M. Grasa, M. Torres [et al.] // *An. Med. Interna.* – 2006. – Vol. 23, № 4. – P. 153-155.
211. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients / V. De Stefano, P. Chiusolo, K. Paciaroni [et al.] // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, № 10. – P. 3562-3565.

212. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes (CSK, CYP17A1, MTHFR, and FGF5) in East Asians / B. Xi, Y. Shen, K. H. Reilly [et al.] // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 196-203.
213. Reduced risk of recurrent myocardial infarction in homozygous carriers of the chromosome 9p21 rs1333049 C risk allele in the contemporary percutaneous coronary intervention era: a prospective observational study / M. Hara, Y. Sakata, D. Nakatani [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, № 8. – P. e005438.
214. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene and ischemic stroke / C. M. Li, C. Zhang, X. L. Lu [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. – 2006. – Vol. 18, № 5. – P. 264-267.
215. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease / H. Schunkert, A. Götz, P. Braund [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 13. – P. 1675-1684.
216. Replication of the association between a chromosome 9p21 polymorphism and coronary artery disease in Japanese and Korean populations / K. Hinohara, T. Nakajima, M. Takahashi [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 53, № 4. – P. 357-359.
217. Replication study of 10 genetic polymorphisms associated with coronary heart disease in a specific high-risk population with familial hypercholesterolemia / J. B. van der Net, D. M. Oosterveer, J. Versmissen [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29, № 18. – P. 2195-2201.
218. Rincon, F. Secondary stroke prevention / F. Rincon, R. L. Sacco // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 34-41.
219. Role of 9p21 and 2q36 variants and arterial stiffness in the prediction of coronary artery disease / K. Vakalis, A. Bechlioulis, K. K. Naka [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44, № 8. – P. 784-794.
220. ROS1 Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study / E. V. Theodoraki, T. Nikopoulos, J.

- Suhorutsenko [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol. 47, № 12. – P. 1471-1473.
221. Silencing of Atp2b1 increases blood pressure through vasoconstriction / Y. B. Shin, J. E. Lim, S. M. Ji [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 8. – P. 1575-1583.
222. Single nucleotide polymorphism on chromosome 9p21 and endothelial progenitor cells in a general population cohort / S. Ye, J. Willeit, Q. Xiao [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208, № 2. – P. 451-455.
223. Single polymorphism nucleotide rs1333049 on chromosome 9p21 is associated with carotid plaques but not with common carotid intima-media thickness in older adults. A combined analysis of the Three-City and the EVA studies / M. Plichart, J. P. Empana, J. C. Lambert [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 222, № 1. – P. 187-190.
224. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry / T. Scheffold, S. Kullmann, A. Hüge [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2011. – Vol. 11. – P. 9.
225. The -148 C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischemic stroke: a case-control study / M. P. van Goor, E. B. Gómez-García, F. W. Leebeek [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 76, № 1. – P. 121-123.
226. The 9p21 locus is associated with coronary artery disease and cardiovascular events in the presence (but not in the absence) of coronary calcification / L. Gong, J. Chen, J. Lu [et al.] // Plos One. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94823.
227. The 9p21 myocardial infarction risk allele increases risk of peripheral artery disease in older people / C. Cluett, M. M. McDermott, J. Guralnik [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 347-353.
228. The 9p21 susceptibility locus for coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis / S. N. Chen, C. M. Ballantyne, A. M. Gotto [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2009. – Vol. 9. – P. 3.

229. The Apolipoprotein E and B-Fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease / C. Kessler, C. Spitzer, D. Stauske [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, № 11. – P. 2880-2884.
230. The association of chromosome 9p21 variation and coronary artery disease replicated in an Australian Cohort / D. Arasaratnam, D. Elliott, T. Medley [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. S272-S272.
231. The C677T polymorphisms of the Methylenetetrahydrofolate Reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican Mestizo population / I. Isordia-Salas, F. Barinagarrementeria-Aldatz, A. Leños-Miranda [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 454-459.
232. The chromosome 9p21 region and myocardial infarction in a European population / W. Koch, S. Türk, A. Erl [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 217, № 1. – P. 220-226.
233. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic severity and progression of coronary artery disease / R. S. Patel, S. Su, I. J. Neeland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 24. – P. 3017-3023.
234. The coagulation factor V Leiden, MTHFR C677T variant and eNOS 4a polymorphism in young Chinese population with ischemic stroke / C. Shi, X. Kang, Y. Wang [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – Vol. 396, № 1-2. – P. 7-9.
235. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke / S. Gretarsdottir, G. Thorleifsson, S. T. Reynisdottir [et al.] // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 35, № 2. – P. 131-138.
236. The I/D polymorphism of the ACE1 gene is not associated with ischemic stroke in Spanish individuals / S. Deminques-Montanaris, I. Fernandez-Cadenas, A. del Rio-Espinola [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17, № 11. – P. 1390-1392.

237. The impact of newly identified loci on coronary heart disease, stroke and total mortality in the MORGAM prospective cohorts / J. Karvanen, K. Silander, F. Kee [et al.] // *Genet. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 237-246.
238. The rs1333049 polymorphism on locus 9p21.3 and extreme longevity in Spanish and Japanese cohorts / T. Pinós, N. Fuku, Y. Cámara [et al.] // *Age (Dordr.)*. – 2014. – Vol. 36, № 2. – P. 933-943.
239. Three SNPs on chromosome 9p21 confer increased risk of myocardial infarction in Chinese subjects / Q. Zhang, X. F. Wang, S. S. Cheng [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 207, № 1. – P. 26-28.
240. Torshin, I. Yu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine* / I. Yu. Torshin. – N. Y. (USA) : Nova Biomedical Book, 2007. – P. 35-67.
241. Two chromosome 9p21 haplotype blocks distinguish between coronary artery disease and myocardial infarction risk / M. Fan, S. Dandona, R. McPherson [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 372-380.
242. Variations of specific non-candidate genes and risk of myocardial infarction: A replication study / W. Koch, P. Hoppmann, A. Schömig [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 147, № 1. – P. 38-41.
243. Wu, Y. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke: sex difference in Japanese / Y. Wu, M. Tomon, K. Sumino // *Kobe J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 47, № 6. – P. 255-262.
244. Xi, B. Polymorphism near the ATP2B1 gene is associated with hypertension risk in East Asians: a meta-analysis involving 15 909 cases and 18 529 controls / B. Xi, W. Tang, Q. Wang // *Blood Press.* – 2012. – Vol. 21, № 2. – P. 134-138.

## Оглавление

Список используемых сокращений.....	2
Современные представления о генетических предикторах острого нарушения мозгового кровообращения .....	6
Полиморфные аллельные варианты гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в генезе сердечно-сосудистых заболеваний.....	13
Полиморфные аллельные варианты гена АТФазы ( <i>ATP2B1</i> ) в генезе сердечно-сосудистых заболеваний.....	15
Полиморфные аллельные варианты rs1333049 хромосомы 9p21.3 в генезе сердечно-сосудистых заболеваний .....	16
Полиморфные аллельные варианты гена рецептора тирозинкиназы ( <i>ROS1</i> ) в генезе сердечно-сосудистых заболеваний.....	20
Дизайн исследования .....	22
Общая характеристика обследованных лиц.....	24
Методы исследования.....	35
Клинико-инструментальные методы исследования.....	35
Молекулярно - генетические методы исследования .....	36
Методы статистического анализа данных.....	37
Результаты исследования .....	39
Полиморфные аллельные варианты rs1333049 хромосомы 9p21.3 у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, лиц контрольной группы и группы сравнения.....	39
Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs1333049 у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска.....	51
Полиморфные аллельные варианты rs619203 гена <i>ROS1</i> у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы .....	57
Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs619203 гена <i>ROS1</i> у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска.....	71
Полиморфные аллельные варианты rs2681412 гена <i>ATP2B1</i> у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы .....	77
Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs2681412 гена <i>ATP2B1</i> у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска.....	91
Полиморфные аллельные варианты rs17367504 гена <i>MTHFR</i> у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и лиц контрольной группы .....	97
Ассоциация полиморфных аллельных вариантов rs17367504 гена <i>MTHFR</i> у больных с острым нарушением мозгового кровообращения с факторами риска.....	111
Заключение.....	118
Литература.....	119

---

Типография КрасГМУ  
Подписано в печать 02.09.19. Заказ № 9735  
Тираж 25 экз.  
660022, г.Красноярск, ул.П.Железнякa, 1