

# Ассоциация полиморфизма rs11196288 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Профессор С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, профессор В.А. Шульман<sup>1</sup>, д.м.н. А.А. Чернова<sup>1</sup>, профессор С.В. Прокопенко<sup>1</sup>, к.м.н. Д.А. Никулин<sup>1,3</sup>, к.м.н. И.М. Платунова<sup>4</sup>, к.м.н. С.С. Третьякова<sup>1</sup>, А.А. Семенчуков<sup>1</sup>, к.м.н. О.В. Марилотцева<sup>1</sup>, А.Н. Келеменова<sup>1</sup>, профессор В.Н. Максимов<sup>2</sup>, А.А. Гуражева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup>ИЦИГ СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск

<sup>4</sup>КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск

## РЕЗЮМЕ

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

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст 57,0 лет; 51,0–62,0) и 272 пациента контрольной группы (возраст 55,0 лет; 51,0–62,0). Среди пациентов, перенесших ОНМК, было 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, КТ головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. У пациентов основной группы присутствовала следующая сердечно-сосудистая патология и факторы риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз БЦА, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа обследована в рамках международного проекта HAPIEE. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica для Windows 7.0, Excel и SPSS 22. Исследование выполнили в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

**Результаты исследования:** ни в одной из анализируемых групп и подгрупп (пациенты с артериальной гипертензией, наджелудочковой тахикардией, атеросклерозом БЦА, дислипидемией, гиперкоагуляцией) не было выявлено статистически значимых ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма rs11196288 (A>G) с ОНМК. Гендерных различий в распределении частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма также не выявили.

**Заключение:** ОНП rs11196288 (A>G) не оказывает существенного влияния на развитие ОНМК у лиц восточносибирской популяции вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска.

**Ключевые слова:** ОНМК, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs11196288.

**Для цитирования:** Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма rs11196288 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;7:37–40.

## ABSTRACT

Association between rs11196288 polymorphism and stroke in patients with cardiovascular disorders

S.Yu. Nikulina<sup>1</sup>, V.A. Shul'man<sup>1</sup>, A.A. Chernova<sup>1</sup>, S.V. Prokopenko<sup>1</sup>, D.A. Nikulin<sup>1,3</sup>, I.M. Platunova<sup>4</sup>, S.S. Tre't'yakova<sup>1</sup>, A.A. Semenchukov<sup>1</sup>, O.V. Marilovtseva<sup>1</sup>, A.N. Kelemenova<sup>1</sup>, V.N. Maksimov<sup>2</sup>, A.A. Gurazheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

<sup>2</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Institute of Cytology and Genetics), Novosibirsk

<sup>3</sup>Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk

<sup>4</sup>Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital No. 20, Krasnoyarsk

**Aim:** to study the association between single nucleotide polymorphism (SNP) rs556621 (G > T) and stroke in patients with cardiovascular disorders and its risk factors in Eastern Siberian population.

**Patients and Methods:** 260 patients with stroke aged 51–62 (mean age 57 years; 157 men and 103 women) and 272 healthy individuals aged 51–62 (mean age 55 years; 170 men and 102 women) were enrolled in the study. Complaints and history taking, clinical examination, brain CT, electrocardiography, echocardiography, duplex ultrasound of extracranial brachiocephalic arteries (EBA), 24-hour blood pressure and heart rate monitoring, and coagulation tests were performed in the study group. Arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardia, dyslipidemia, EBA atherosclerosis, and hemostatic disorders were diagnosed in the study group. Controls were examined according to the HAPIEE study protocol. Molecular genetic studies were performed using real-time PCR. Statistical analysis was performed using Statistica for Windows 7.0, Excel, and SPSS 22 software. The study was conducted in accordance with Good Clinical Practice (GCP) principles and the Declaration of Helsinki.

**Results:** No significant associations between rs11196288 (A > G) gene and allele polymorphism and stroke were revealed in either group or subgroup (patients with arterial hypertension, supraventricular tachycardia, EBA atherosclerosis, dyslipidemia, or hypercoagulation). No gender differences in the distributions of polymorphism genes and alleles were identified as well.

**Conclusions:** rs11196288 (A > G) SNP does not provide any significant effect on stroke in Eastern Siberian population despite pre-existing cardiovascular disorders and risk factors.

**Keywords:** stroke, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs11196288.

**For citation:** Nikulina S.Yu., Shul'man V.A., Chernova A.A. et al. Association between rs11196288 polymorphism and stroke in patients with cardiovascular disorders. *RMJ. Medical Review.* 2019;7:37–40.

## ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, т. к. является основной неврологической причиной инвалидизации и смертности взрослого населения, а также приводит к снижению когнитивных функций и деменции [1]. Мультифакторный характер заболевания побуждает исследователей к поиску новых генетических вариаций, ответственных за увеличение риска инсульта у пациентов с той или иной кардиологической патологией. Расширение спектра известных генетических маркеров инсульта может способствовать улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактике у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Одним из полиморфизмов, привлекающих внимание исследователей в качестве потенциального генетического маркера ОНМК в последние годы, является rs11196288 (A>G). Указанный полиморфизм расположен на коротком плече 10 хромосомы (10q25.3) в межгеномной области между генами *TCF7L2* и *HABP2*. Ассоциация полиморфизма rs11196288 (A>G) с ишемическим инсультом (отношение шансов [ОШ]=1,41; P = 9,5×10<sup>-9</sup>) подтверждена в метаанализе 6 геном-ассоциированных исследований. В исследование были включены 4505 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте до 60 лет и 21 968 лиц контрольной группы европейского, южноазиатского и африканского происхождения [2].

Полиморфизм rs11196288 расположен вблизи гена *HABP2*, кодирующего пептидазу семейства S1 сериновых протеаз. В связи с этим предполагаемым механизмом реализации действия rs11196288 является вовлеченность в процессы воспаления, коагуляции и фибринолиза, которые, согласно литературным данным, играют важную роль в развитии инсульта [2].

В 2019 г. опубликованы результаты крупного исследования ассоциации rs11196288 (A>G) с атеротромботическим инсультом в китайской популяции. В исследовании приняли участие 1066 пациентов с инсультом и 116 лиц контрольной группы. Оценка проводилась методом множественной логистической регрессии. Результаты исследования показали, что полиморфизм rs11196288 (A>G) связан с уменьшением риска атеротромботического инсульта у лиц китайской популяции (AG в сравнении с AA, ОШ=0,76, 95% доверительный интервал [ДИ]=0,64–0,91, p=0,003; GG в сравнении с AA, ОШ=0,65, 95% ДИ=0,50–0,85, p=0,002; AG/GG против AA, ОШ=0,74, 95% ДИ=0,62–0,87, p<0,001; GG против AA/AG, ОШ=0,76, 95% ДИ= 0,59–0,97, p=0,028) [3].

S.H. Li et al исследовали связь однонуклеотидного полиморфизма (ОМП) rs11196288 с развитием ишемического инсульта в различных возрастных группах в китайской популяции. В исследование были включены 389 пациентов

с ишемическим инсультом, возникшим в возрасте до 60 лет, и 389 лиц контрольной группы. Аналогичное исследование было проведено среди 349 лиц, перенесших ОНМК в возрасте 60 лет и старше, и 349 лиц контрольной группы. Предрасположенность к ОНМК у носителей полиморфизма была подтверждена только в старшей возрастной группе (GG/GA против AA, ОШ 1,70; 95% ДИ 1,02–2,85; p=0,042), в то время как полногеномные исследования у лиц европейского происхождения показали ассоциацию указанного полиморфизма с ОНМК в молодом возрасте. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проявления полиморфизма имеют популяционные особенности и должны быть изучены более подробно [4]. В указанных исследованиях подтверждена роль полиморфизма rs11196288 (A>G) в развитии инсульта в различных популяциях, однако не учитывалась сердечно-сосудистая патология, присутствовавшая у пациентов до возникновения ОНМК. Кроме того, в отечественной литературе отсутствуют данные об ассоциации указанного полиморфизма с ОНМК в сибирской популяции.

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

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, утвержденное этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 29 от 18.01.2011 г.).

Возраст лиц основной группы составил 32–69 лет (57,0; 51,0–62,0), возраст пациентов контрольной группы — 37–68 лет (55,0; 51,0–62,0)]. Среди пациентов, перенесших ОНМК, было 157 мужчин (56,5; 51,0–62,0) и 103 женщины (57,0; 51,0–62,0). Контрольная группа включала 170 мужчин (55,0; 51,0–62,0) и 102 женщины (55,0; 51,0–62,0).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследовании в КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона» г. Красноярск. Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию (КТ) головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию (ЭХОКС), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления (АД) и сердечного ритма, анализ свертывающей системы кро-

ви. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы было направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была артериальная гипертензия (АГ) (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма (НСР) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в т. ч. фибрилляции предсердий, были выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [5]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, вес, объем талии, бедер), опрос относительно курения, потребления алкоголя (частота и типичная доза), измерение АД, оценку липидного профиля, опрос с целью выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля АГ имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

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

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica для Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как ОШ. Показатель критического уровня значимости ( $p$ ) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [6, 7].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по рав-

новесию Харди — Вайнберга, проверяли с использованием критерия  $\chi^2$ . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай — контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, <http://www.oege.org/software/hwe-mg-calc.shtml>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs11196288 (A>G) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в таблице 1. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов и аллелей в указанных группах выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 1).

В подгруппе мужчин с ОНМК генотипы распределились следующим образом: генотип AA —  $95,4\pm 3,31$  пациента, генотип AG —  $3,3\pm 2,82$ , генотип GG —  $0,7\pm 1,28$ . В контрольной группе мужчин  $94,1\pm 3,54$  пациента являлись носителями генотипа AA,  $5,9\pm 3,54$  — носителями генотипа AG, носители генотипа GG в данной подгруппе отсутствовали. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов выявлено не было ( $p=0,59$  для генотипа AA,  $p=0,26$  для генотипа AG,  $p=0,29$  для генотипа GG). Частота аллеля A в подгруппе мужчин с ОНМК составила  $97,4\pm 1,79$ , частота аллеля G —  $2,6\pm 1,79$ . В контрольной группе мужчин  $97,1\pm 1,80$  пациента являлись носителями аллеля A,  $2,9\pm 1,80$  — носителями аллеля G ( $p=0,80$ ).

В подгруппе женщин с ОНМК частота генотипа AA составила  $95,1\pm 4,15$ , генотипа AG —  $4,9\pm 4,15$ , генотип GG в данной подгруппе отсутствовал. В контрольной группе  $93,1\pm 4,91$  пациентки являлись носителями генотипа AA,  $6,9\pm 4,91$  — носителями генотипа AG, носителей генотипа GG также выявлено не было ( $p=0,54$ ). Частота аллеля A в подгруппе женщин с ОНМК составила  $97,6\pm 2,10$ , в контрольной группе —  $96,6\pm 2,50$ , частота аллеля G составила  $2,4\pm 2,10$  в подгруппе женщин с ОНМК и  $3,4\pm 2,50$  среди женщин группы контроля ( $p=0,54$ ).

**Таблица 1.** Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs11196288 (A>G) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=256)		Контроль (n=272)		p
	абс.	%±m	абс.	%±m	
<b>Генотипы</b>					
AA	244	95,3±2,59	255	93,8±2,88	p=0,43
AG	11	4,3±2,48	17	6,3±2,88	p=0,32
GG	1	0,4±0,76	0	0,0±0,00	p*=0,30
<b>Аллели</b>					
Аллель A	499	97,5±1,36	527	96,9±1,46	p=0,57
Аллель G	13	2,5±1,36	17	3,1±1,46	
<b>Суммарные аллели</b>					
AA	244	95,3±2,59	255	93,8±2,88	p=0,43
AG+GG	12	4,7±2,59	17	6,3±2,88	
GG	1	0,4±0,76	0	0,0±0,00	p*=0,30
AA+AG	255	99,6±0,76	272	100,0±0,00	

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



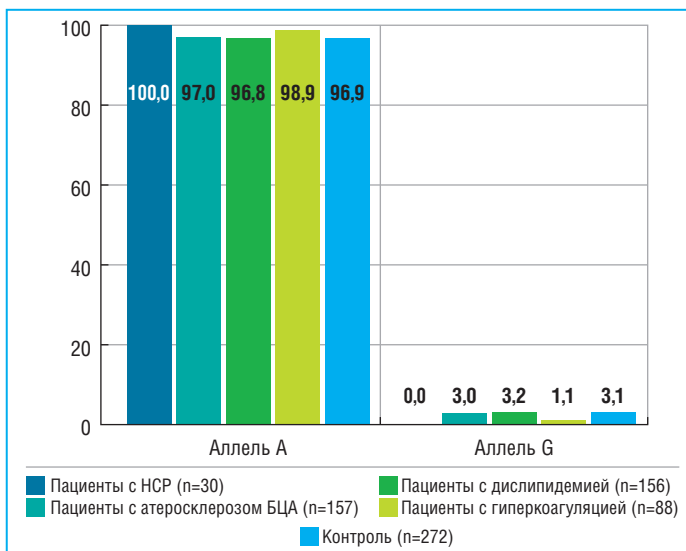
Мы проанализировали частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска. Результаты анализа распределения частот и аллелей во всех подгруппах соответствовали распределению в основной группе пациентов с ОНМК, статистически значимых различий получено не было.

Так, среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, генотип АА был выявлен у 95,1%±2,70 пациента, генотип АГ — у 4,5%±2,59, генотип GG — у 0,4%±0,80. В группе контроля пациентов без АГ и ОНМК частота генотипа АА составила 93,7%±4,89 (p=0,60), частота генотипа АГ — 6,3%±4,89 (p=0,49), генотип GG в данной группе отсутствовал (p=0,53). Аллель А незначительно преобладал среди пациентов с АГ и ОНМК (97,3%±1,42) по сравнению с контролем (94,1%±4,61, p=0,08). Частота аллеля G среди пациентов с АГ и ОНМК — 2,7%±1,42, в контрольной группе — 5,9±4,61 (p=0,08).

Все пациенты с нарушениями сердечного ритма, перенесшие ОНМК, являлись носителями генотипа АА (30 человек, 100%). Частоты генотипов и аллелей ОНП rs11196288 (A>G) в контрольной группе представлены в таблице 1. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов и аллелей среди пациентов с НСР и ОНМК и группы контроля выявлено не было (p=0,16) (рис. 1).

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, 94,3%±3,64 пациента являлись носителями генотипа АА, 5,7%±3,64 — носителями генотипа АГ, 97,0%±1,90 — носителями аллеля А, 3,0%±1,90 — носителями аллеля G. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs11196288 (A>G) в контрольной группе представлены в таблице 1. Различия статистически не значимы (p=0,83 для генотипов АА и АГ, p=0,88 для аллелей А и G) (рис. 1).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма распределились следующим образом: генотип АА — 94,2%±3,66, генотип АГ — 5,1%±3,46, генотип GG — 0,6%±1,25, аллель А — 96,8%±1,95, аллель G — 3,2%±1,95. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs11196288 (A>G) в кон-



**Рис. 1.** Распределение частот аллелей ОНП rs11196288 (A>G) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы

НСР – нарушения сердечного ритма; БЦА – брахиоцефальные артерии.

трольной группе представлены в таблице 1. Различия статистически не значимы (p=0,84 для генотипа АА, p=0,63 для генотипа АГ, p=0,19 для генотипа GG, p=0,95 для аллелей А и G) (рис. 1).

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, генотип GG отсутствовал, 97,7%±3,11 пациента являлись носителями генотипа АА, 2,3%±3,11 — носителями генотипа АГ. Частота аллеля А в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией составила 98,9%±1,57, частота аллеля G — 1,1%±1,57. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs11196288 (A>G) в контрольной группе представлены в таблице 1. Статистически значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было (p=0,15 для генотипов АА и АГ и аллелей А и G) (рис. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования ни в одной из анализируемых групп и подгрупп не было выявлено статистически значимых ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма rs11196288 (A>G) с ОНМК. Согласно литературным данным связь rs11196288 (A>G) с ОНМК подтверждена у лиц европейского, южноазиатского и африканского происхождения [2]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают наличие генетических особенностей мультифакторных заболеваний в различных этнических группах и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований с расширением выборки пациентов для установления роли полиморфизма rs11196288 (A>G) в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОНП rs11196288 (A>G) не оказывает существенного влияния на развитие ОНМК у лиц восточно-сибирской популяции вне зависимости от наличия предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска. Кроме того, не установлено связи ОНП rs11196288 (A>G) с атеросклеротическими процессами и нарушением системы гемостаза, что ставит под сомнение возможную вовлеченность указанного полиморфизма в процессы воспаления и коагуляции. Обращает на себя внимание низкая частота встречаемости редкого аллеля в исследуемых подгруппах. Вероятно, функциональное значение и фенотипические проявления ОНП rs11196288 (A>G) у лиц восточно-сибирской популяции имеют свои особенности, которые требуют дальнейшего изучения.

## Литература

1. Chauhan G., Debette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016;18(12):124. DOI: 10.1007/s11886-016-0804-z.
2. Cheng Y.C., Stanne T.M., Giese A.K. et al. Genome-wide association analysis of young-onset stroke identifies a locus on chromosome 10q25 near HAP2. *Stroke.* 2016;47(2):307-316. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011328.
3. Gu M., Wang M., Cai B. et al. Chromosome 10q25 polymorphism is associated with susceptibility to large artery atherosclerotic stroke. *Gene.* 2019;691:18-23. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.026.
4. Li S.H., Shi C.H., Li Y.S. et al. Association of GWAS-Reported Variant rs11196288 near HAP2 with Ischemic Stroke in Chinese Han Population. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 62(2):209-214. DOI: 10.1007/s12031-017-0925-x.
5. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6:255.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>