

Роль однонуклеотидного полиморфизма гена *CYP17A* в развитии инсульта

Светлана Юрьевна Никулина^{1*}, Владимир Абрамович Шульман¹,
Анна Александровна Чернова^{1,2}, Дмитрий Александрович Никулин¹,
Алексей Алексеевич Семенчуков¹, Ольга Валерьевна Марилловцева²,
Светлана Сергеевна Третьякова¹, Илона Игоревна Лебедева¹,
Владимир Николаевич Максимов³

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Актуальность. Поиск генетических предикторов развития инсультов активно изучается ввиду необходимости решения вопросов первичной профилактики социально значимых заболеваний. Ген *CYP17A* является одним из множества генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию острого нарушения мозгового кровообращения.

Цель. Изучить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1004467 гена *CYP17A1* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения.

Материал и методы. В исследование в основную группу включено 184 больных с инсультом (113 мужчин и 71 женщина; средний возраст 55,1±9,4 лет), из них 131 пациент с ишемическим инсультом и 41 пациент с геморрагическим инсультом. Группу сравнения составили 251 пациент с артериальной гипертензией без инсульта (160 мужчин и 91 женщина; средний возраст 59,2±6,6 лет), а группу контроля – 157 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (106 мужчин и 51 женщина; средний возраст 54,9±6,6 лет). Участникам исследования проведено клиническое (сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр), лабораторное (биохимический анализ крови, липидный профиль) и инструментальное (компьютерная томография головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиография, эхокардиоскопия) обследование для верификации диагноза, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *CYP17A*.

Результаты. Установлена ассоциация гомозиготного генотипа AA rs1004467 гена *CYP17A1* с риском развития инсульта, что подтверждается статистически значимым увеличением количества носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю A rs1004467 гена *CYP17A1* у пациентов основной группы (73,4±3,3%) по сравнению контролем (61,8±3,9%; p=0,03). Выявлено статистически значимое увеличение количества носителей генотипа AA rs1004467 гена *CYP17A1* у больных с геморрагическим инсультом (70,7±7,1%) по сравнению с контролем (61,8±3,9%; p=0,01). Не установлено статистически значимых ассоциаций между генотипами rs1004467 гена *CYP17A1* и факторами риска развития инсульта (гиперхолестеринемия, отягощенная наследственность, гипертоническая болезнь, увеличенная толщина интима-медиа брахиоцефальных артерий).

Заключение. Возможность учитывать генетическую детерминированность мозгового инсульта позволяет превентивно определить факторы риска этого сложного каскадного процесса. Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности человека к различным заболеваниям позволяют определить индивидуальные возможности оптимальной терапии для каждого пациента с учетом выявленных факторов риска.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь, предиктор, полиморфизм, генетика, *CYP17A1*.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Никулин Д.А., Семенчуков А.А., Марилловцева О.В., Третьякова С.С., Лебедева И.И., Максимов В.Н. Роль однонуклеотидного полиморфизма гена *CYP17A* в развитии инсульта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):488-493. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-488-493

Role of Single Nucleotide Polymorphism of *CYP17A* Gene in the Development of Stroke

Svetlana Yu. Nikulina^{1*}, Vladimir A. Shulman¹, Anna A. Chernova^{1,2}, Dmitriy A. Nikulin¹, Aleksey A. Semenchukov¹, Olga V. Marilovceva², Svetlana S. Tret'yakova¹, Ilona I. Lebedeva¹, Vladimir N. Maksimov³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzon Instrumentalnaya ul. 12, Krasnoyarsk, 660123 Russia

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine B. Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Background. The search for genetic predictors of stroke development is actively studied in all developed countries due to the need to address the primary prevention of socially significant diseases. Gene *CYP17A1* is one of the many genes that can participate in the formation of predisposition to the development of stroke.

Aim. To examine association of the single nucleotide polymorphisms rs1004467 *CYP17A1* gene with the development of stroke.

Material and methods. The study included 184 patients with stroke (active group; 113 men and 71 women; mean age 55.06±9.40 years), 131 of them with ischemic stroke and 41 with hemorrhagic stroke. The comparison group included 251 people with hypertension without stroke (160 men and 91 women; mean age 59.21±6.62 years) and control group – 157 persons without cardiovascular diseases (106 men and 51 women; mean age 54.94±6.64 years). Study participants underwent clinical (collection of complaints, anamnesis, physical examination), laboratory (blood

chemistry, lipid profile) and instrumental (computer tomography of the brain, ultrasound duplex scanning of extra- and intracranial blood vessels, electrocardiography, echocardiography) examination to verify the diagnosis, molecular genetic study of gene polymorphism *CYP17A*.

Results. The study established the association of homozygous genotype AA rs1004467 *CYP17A1* gene with the risk of stroke, which is confirmed by a statistically significant increase in the number of carriers of homozygous genotype AA in the common allele A rs1004467 *CYP17A1* gene in patients of the main group (73.4±3.3%) compared to the control group (61.8±3.9%; p=0.03). Statistically significant increase in the number of carriers of genotype AA rs1004467 of *CYP17A1* gene in patients with hemorrhagic stroke (70.7±7.1%) compared with the control (61.8±3.9%; p=0.01) was revealed. There are no statistically significant associations between the rs1004467 genotypes of *CYP17A1* gene and the risk factors of stroke (hypercholesterolemia, burdened hereditary, hypertension, increased intima-media thickness of brachiocephalic arteries).

Conclusions. The ability to consider the genetic determinants of brain stroke allows to identify proactively the risk factors of this complex cascade process. Studies of gene polymorphism as a factor of genetic predisposition to various human diseases allow to determine the individual possibilities of optimal therapy for each patient, considering the identified risk factors.

Keywords: stroke, hypertension, predictor, polymorphism, genetics, *CYP17A1*.

For citation: Nikulina S.Y., Shulman V.A., Chernova A.A., Nikulin D.A., Semenchukov A.A., Marilovceva O.V., Tret'jakova S.S., Lebedeva I.I., Maksimov V.N. Role of Single Nucleotide Polymorphism of *CYP17A* Gene in the Development of Stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4): 488-493. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-488-493

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nicoulina@mail.ru

Received / Поступила: 16.03.2018

Accepted / Принята в печать: 30.05.2018

Стремительный рост сердечно-сосудистых заболеваний во всех экономически развитых странах мира определяет сложившуюся ситуацию как актуальную проблему современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония (АГ), инсульты являются основной причиной смертности [1]. Решение вопросов первичной профилактики таких социально значимых заболеваний требуют организации новых перспективных программ, направленных на создание целевых диспансерных групп, для которых будут создаваться условия первичной профилактики [2]. Поиск генетических предикторов развития инсультов в настоящее время активно изучается во всех развитых странах, и данное направление признано приоритетным, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, направленные на выявление генетических факторов риска развития мультифакторных заболеваний [3-5]. В рамках ранее проведенных крупномасштабных исследований (GWAS, Millenium) на многотысячных популяциях были определены полиморфизмы, показавшие свою ассоциативную взаимосвязь с развитием инсульта и фоновых для его появления заболеваний: АГ, атеросклероз, нарушения липидного обмена, нарушение гемостаза и прочие [6,7]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), привлекает внимание ген *CYP17A*. Данный ген (цитохром 450, семейство 17, подсемейство А, полипептид 1) расположен на длинном плече хромосомы 10q24.3 и кодирует фермент 17 альфа-гидроксилазу, отвечающий за синтез половых стероидных гормонов. В свою очередь, обозначенный фермент катализирует присоединение гидро-

ксильной группы к прегненолону и прогестерону в позиции 17-го атома углерода, а 17-альфа гидроксилаза способствует их превращению в 17-гидроксипрегненол и в 17-прогестерон. Описано более 50-ти мутаций данного гена. Дефицит фермента гидроксилазы, кодируемый геном *CYP17A1* приводит к нарушению выработки кортизона и половых стероидов, вызывая редкую гиперплазию надпочечников [8,9]. Имеются данные, определяющие связь мутаций исследуемого гена, воздействующих на синтез холестерина [10,11].

Полиморфизм rs1004467 гена *CYP17A1* был изучен во многих исследованиях, связанных с предрасположенностью к первичной и вторичной АГ [12,13]. Так, этот полиморфизм был изучен на японской популяции, где в исследование были включены 38 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). Анализ ассоциаций этих ОНП выделил 4 из них, имеющих значение в развитии артериальной гипертонии, в том числе, и rs1004467 гена *CYP17A1* [14]. Наиболее тяжелым осложнением АГ является ОНМК, однако в доступной нам литературе отсутствуют данные об ассоциациях гена *CYP17A1* с развитием инсульта. В то же время, кодируемая им 17 альфа-гидроксилаза может выполнять роль лиазы в молекулах 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, тем самым формируя дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион. ДГЭА опосредует свое действие через несколько сигнальных путей: активацию NO-синтазы, модуляцию рецепторов γ -аминомасляной кислоты, дифференциальной экспрессии воспалительных факторов, что объясняет его положительное влияние на эндотелиальную функцию и свертываемость крови. Недостаток ДГЭА способствует развитию эндотелиальной дисфункции, метаболическим нарушениям и атерогенезу [15], в связи с чем изучение гена *CYP17A1* в

Table 1. Patient distribution by group

Таблица 1. Распределение пациентов по группам

Параметр	Основная группа		Группа сравнения	Контрольная группа
	Ишемический инсульт	Геморрагический		
	Атеротромботический	Тромбоэмболический		
Возраст, лет	55,1±9,4	59,2±6,6	54,9±6,6	
Мужчины, n (%)	83 (60,1)	3 (60)	25 (61)	160 (63,7)
Женщины, n (%)	55 (39,9)	2 (40)	16 (39)	91 (36,3)
Всего, n (%)	138 (75)	5 (2,7)	41 (22,3)	251 (100)

качестве потенциального предиктора ишемического и геморрагического инсультов является актуальным.

Целью настоящего исследования было изучить ассоциации ОНП rs1004467 гена *CYP17A1* с развитием ОНМК.

Материал и методы

В исследование было включено 184 больных (табл. 1) с инсультом (основная группа; 113 мужчин и 71 женщина), 251 человек с АГ без инсульта (группа сравнения) и 157 человек без сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа).

Наибольшее количество пациентов основной группы имели атеротромботический тип инсульта. Во всех подгруппах преобладали лица мужского пола. Все пациенты основной группы были взяты в исследование в остром периоде инсульта – до 20 сут от момента начала сосудистого события. В группе сравнения оценивались: анамнез по АГ, антигипертензивная терапия, оценка наследственной отягощенности по АГ. Выполнены клинические измерения АД в 2-х сессиях, с промежутком в 1 нед. В группе контроля каждые 6 мес по данным двух и более исследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес зафиксировано артериальное давление (АД) не выше «нормального». Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом КрасГМУ.

Диагноз «острый инсульт» устанавливался на основании совокупности данных, полученных в ходе сбора анамнеза, физикального осмотра, исследования соматического и неврологического статуса, биохимических показателей крови и клинико-инструментальной диагностики (компьютерная томография головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов, электрокардиография, эхокардиоскопия). Молекулярно-генетическое исследование проводили в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН г. Новосибирска. Исследуемый полиморфизм тестировали с по-

мощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, AppliedBiosystems, США) на приборе AB 7900HT.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программе SPSS версии 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок доли. Для количественных – в виде средних арифметических и стандартных отклонений. Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами по количественным признакам проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты анализа rs1004467 гена *CYP17A1* среди больных инсультом и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Частоты генотипов полиморфизма rs1004467 гена *CYP17A1* в контрольной популяционной выборке находились в равновесии Харди-Вайнберга, полученные частоты генотипов и аллелей соответствуют данным по другим европеоидным популяциям. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с инсультом (73,4±3,3%) по сравнению с контролем (61,8±3,9%). Также выявлены статистически значимые различия по гетерозиготному генотипу в группе больных с инсультом (22,8±3,1%) в сравнении с контрольной группой (36,3±3,8%; табл. 2).

Table 2. Frequency distribution of genotypes and alleles of the polymorphism rs1004467 of the CYP17A1 gene in the study groups
Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1004467 гена CYP17A1 в исследуемых группах

Генотипы	Инсульт (n=184)		Контроль (n=157)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	135	73,4±3,3	97	61,8±3,9	0,030
AG	42	22,8±3,1	57	36,3±3,8	0,009
GG	7	3,8±1,4	3	1,9±1,1	0,477*
Аллели					
Аллель A	312	84,8±1,9	251	79,9±2,3	0,119
Аллель G	56	15,2±1,9	63	20,1±2,3	0,119
Отношение шансов 0,715 (95% доверительный интервал 0,481-1,063)					
Генотип AA	135	73,4±3,3	97	61,8±3,9	0,030
Генотипы AG+GG	49	26,6±3,3	60	38,2±3,9	0,030
Отношение шансов 1,704 (95% доверительный интервал 1,077-2,696)					
p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой; *уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера					

Проведен анализ генотипов полиморфизма гена CYP17A1 в подгруппах пациентов с ишемическим и геморрагическим типами инсульта.

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ишемическим инсультом составила 71,8±3,9%, гетерозиготного генотипа AG – 25,2±5,1% и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 – 3,1±2,0%. Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила 70,7±7,1%, гетерозиготного генотипа AG – 22,0%±6,5 и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 – 7,3±4,1%. В контрольной группе 61,8±3,9% больных были носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 36,3±3,8% – носителями гетерозиготного генотипа AG и 1,9±1,1% – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1. Выявлены статистически значимое увеличение количества носителей гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом по сравнению с контролем, а также статистически значимое уменьшение количества носителей гетерозиготного генотипа AG у больных с геморрагическим инсультом в сравнении с контролем (рис. 1).

Проведен сравнительный анализ больных основной группы с группой сравнения. В последней группе 65,7±3,0% пациентов являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, а 33,5±3,0% – носителями гетерозиготного генотипа AG. Носители гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 составили 0,8±0,6%. Установлено статистически значимое уменьшение количества носителей гетерозиготного генотипа AG в группе больных с инсультом в сравнении с группой больных AG без инсульта (p=0,02).

Разделение больных с инсультом на фоне AG и больных с инсультом без AG в анамнезе статистически значимых различий не выявило. Так, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с AG составила 71,3±3,6%, гетерозиготного генотипа AG – 24,4±3,4% и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – 4,4±1,6%. В группе больных с инсультом без AG 80,0±12,6% являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, 20,0±12,6% – носителями гетерозиготного генотипа AG и – носители гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена CYP17A1 не были представлены.

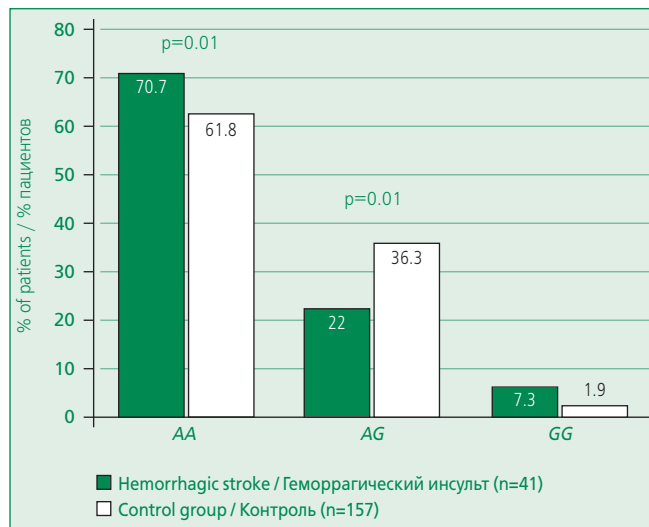


Figure 1. Frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphism rs1004467 gene CYP17A1 among patients with hemorrhagic stroke and control group

Рисунок 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1004467 гена CYP17A1 среди больных с геморрагическим инсультом и группы контроля

Разделение на больных с инсультом с повышенным уровнем холестерина и больных с инсультом, имеющих до момента развития инсульта нормальный уровень холестерина, статистически значимых различий не выявило. Так, частота гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю у больных с гиперхолестеринемией составила $71,2 \pm 3,7\%$, гетерозиготного генотипа *AG* – $24,2 \pm 3,5\%$ и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю – $4,6 \pm 1,7\%$. В группе больных с нормальным уровнем холестерина $76,5 \pm 10,3\%$ являлись носителями гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю, $23,5 \pm 10,3\%$ – носителями гетерозиготного генотипа *AG* и носителей гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю гена *CYP17A1* не выявлено.

При разделении обследуемых на группу больных с инсультом с патологической толщиной слоя интимомедия (ТИМ более 0,9 мм) и группу больных с инсультом, имеющих нормальную ТИМ, статистически значимых различий не выявлено. Так, частота гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю у больных с патологической ТИМ составила $71,1 \pm 3,7\%$, гетерозиготного генотипа *AG* – $24,3 \pm 3,5\%$ и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю – $4,6 \pm 1,7\%$. В группе больных с нормальной ТИМ $77,8 \pm 9,8\%$ являлись носителями гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю, $22,2 \pm 9,8\%$ – носителями гетерозиготного генотипа *AG*, и ни одного человека – носителя гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю гена *CYP17A1*.

Разделение пациентов на группы больных с инсультом с отягощенной наследственностью и больных с инсультом, не имеющих анамнестических данных по наследственности инсульта, статистически значимых различий не выявило. Так, частота гомозиготного генотипа *AA*, по распространенному аллелю у больных с инсультом при отягощенной наследственности составила $72,2 \pm 7,5\%$, гетерозиготного генотипа *AG* – $22,2 \pm 3,4\%$ и гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю – $5,6 \pm 1,9\%$. В группе больных с неотягощенной наследственностью $76,1 \pm 3,9\%$ являлись носителями гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю, $24,6 \pm 3,7\%$ – носителями гетерозиготного генотипа *AG* и $3,7 \pm 1,6\%$ – носителями гомозиготного генотипа *GG* по редкому аллелю гена *CYP17A1*.

Обсуждение

Инсульт – это конечный результат многих сложных процессов взаимодействия метаболических путей, ни один из которых в отдельности не может привести к исходу. Выявление генетических вариаций, связанных с инсультом, может помочь охарактеризовать фенотипические особенности заболевания. В ходе нашего

исследования установлена ассоциация гомозиготного генотипа *AA* rs1004467 гена *CYP17A1* с риском развития инсульта. Мы полагаем, что данная ассоциация обусловлена нарушением функции 17 альфа-гидроксилазы и снижением выработки дегидроэпиандростерона. При разделении пациентов на подгруппы по типу инсульта статистически значимые ассоциации получены только в подгруппе пациентов с геморрагическим инсультом, что можно объяснить механизмом развития заболевания. Снижение уровня ДГЭА, согласно описанным выше сигнальным путям, в большей степени влияет на сосудистую стенку – вызывает ее истончение, повышение проницаемости и хрупкости в результате эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости на фоне атеросклеротического процесса, что в итоге, на фоне повышенного притока крови в сосуды, может приводить к кровоизлиянию. В настоящем исследовании не было выявлено ассоциаций между полиморфизмом rs1004467 гена *CYP17A1* и ишемическим инсультом, а также факторами риска инсульта. Литературные данные подтверждают связь данного полиморфизма с АГ [12-14], но отсутствуют данные об ассоциации с инсультом и другими факторами риска. Для окончательного установления роли указанного полиморфизма в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения необходимо воспроизведение полученных результатов на больших выборках или проведение мета-анализа.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация гомозиготного генотипа *AA* rs1004467 гена *CYP17A1* с риском развития инсульта, что подтверждается статистически значимым увеличением количества носителей гомозиготного генотипа *AA* по распространенному аллелю *A* rs1004467 гена *CYP17A1* у пациентов основной группы ($73,4 \pm 3,3\%$) по сравнению контрольной группой ($61,8 \pm 3,9\%$) (ОШ 0,715; 95% ДИ 0,481-1,063). Возможность учитывать генетическую детерминированность мозгового инсульта позволяет превентивно определить факторы риска этого сложного каскадного процесса. Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к различным заболеваниям человека позволяют определить индивидуальные возможности оптимальной терапии для каждого пациента с учетом выявленных факторов риска.

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

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

References / Литература

1. Bondarenko E.A., Slominskij P.A., Limborskaja S.A. et al. Polymorphic variants of ALOX5AP gene and risk of acute stroke in the Russian population. *Genetika*. 2011;47(4):570-3. (In Russ.) [Бондаренко Е.А., Сломинский П.А., Лимборская С.А. и др. Полиморфные варианты гена ALOX5AP и риск развития острого инсульта в российской популяции. *Генетика*. 2011;47(4):570-3].
2. Hamidova Z.M., Maksjutkina L.M., Abramychева N.Ju. Optimization of approaches to the prevention of ischemic strokes using the possibilities of pharmacogenetics. *Nervnyye Bolezni*. 2012;2:21-6. (In Russ.) [Хамидова З.М., Максюткина Л.М., Абрамычева Н.Ю. Оптимизация подходов к профилактике ишемических инсультов с использованием возможностей фармакогенетики. *Нервные Болезни*. 2012;2:21-6].
3. Kuznetsova T.Ju., Firsov A.A. The role of genetic predisposition in stroke. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2013;25(1):109-10. (In Russ.) [Кузнецова Т.Ю., Фирсов А.А. Роль генетической предрасположенности в инсульте. *Медицинский Альманах*. 2013;25(1):109-10].
4. Lee H. Y., Oh B.H. Aging and arterial stiffness. *Circ. J*. 2010; 74(11): 2257-2262.
5. Zeng Q., Yuan Y., Wang S. et al. Polymorphisms on chromosome 9p21 confer a risk for acute coronary syndrome in a Chinese Han population. *Can J Cardiol*. 2013;29(8):940-4. doi: 10.1016/j.cjca.2012.11.028.
6. Skvorцова V.I., Kol'cova E.A., Kimelfel'd E.I. Comparative analysis of risk factors and pathogenetic variants of ischemic stroke in young and old age. *Chelovek i yego Zdorov'ye*. 2012;3:81-7. (In Russ.) [Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Кимельфельд Е.И. Сравнительный анализ факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в молодом и пожилом возрасте. *Человек и его Здоровье*. 2012;3:81-7].
7. Van Setten J., Isgum I., Smolonska J. et al. Genome-wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):400-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.039.
8. Petri C., Wudy S.A., Riepe F.G. et al. 17 α -hydroxylase deficiency diagnosed in early infancy caused by a novel mutation of the CYP17A1 gene. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(5):350-5. doi: 10.1159/000357065.
9. Xi B., Shen Y., Zhao X. et al. Association of common variants in/near six genes (*ATP2B1*, *CSK*, *MTHFR*, *CYP17A1*, *STK39* and *FGF5*) with blood pressure/hypertension risk in Chinese children. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):32-6. doi: 10.1038/jhh.2013.50.
10. Peng H.M., Liu J., Forsberg S.E. et al. Catalytically relevant electrostatic interactions of cytochrome P450c17 (*CYP17A1*) and cytochrome b5. *J Biol Chem*. 2014; 289(49):33838-49. doi: 10.1074/jbc.M114.608919.
11. Estrada D.F., Skinner A.L., Laurence J.S. et al. Human cytochrome P450 17A1 conformational selection: modulation by ligand and cytochrome b5. *J Biol Chem*. 2014;289(20):14310-20. doi: 10.1074/jbc.M114.560144.
12. Takeuchi F., Isono M., Katsuya T. et al. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. *Circulation*. 2010;121(21):2302-9. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.109.904664.
13. Nájera N., Garibay N., [### About the Authors:](http://link.springer.com/search?facet-author=%22Pastrana Y. et al. Loss of cytochrome P450 17A1 protein expression in a 17α-hydroxylase/17,20-lyase-deficient 46,XY female caused by two novel mutations in the CYP17A1 gene. <i>Endocr. Pathol</i>. 2009;20(4):249-55. doi: 10.1007/s12022-009-9088-9.14. Petrunak E.M., DeVore N.M., Porubsky P.R. et al. Structures of human steroidogenic cytochrome P450 17A1 with substrates. <i>J Biol Chem</i>. 2014;289(47):32952-64. doi: 10.1074/jbc.M114.610998.15. Traish A.M., Kang H.P., Saad F., Guay A.T. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. <i>J Sex Med</i>. 2011;8(11):2960-82. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x.</div><div data-bbox=)

Svetlana Yu. Nikulina – MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Vladimir A. Shulman – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Anna A. Chernova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Head of Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Dmitriy A. Nikulin – MD, PhD, Assistant, Chair of Neurology with Course of Rehabilitation of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Aleksey A. Semenchukov – Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry; Senior Teacher, Chair of Biological Chemistry with Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Olga V. Marilovceva – MD, PhD, Cardiologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzona

Svetlana S. Tret'yakova – MD, PhD Candidat, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Iлона I. Lebedeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine N1, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Vladimir N. Maksimov – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine

Сведения об авторах:

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

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

Чернова Анна Александровна – д.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования; руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Никulin Дмитрий Александрович – к.м.н., ассистент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Семенчуков Алексей Алексеевич – н.с., Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; старший преподаватель, кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Мариловцева Ольга Валерьевна – к.м.н., врач-кардиолог, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона

Третьякова Светлана Сергеевна – соискатель кандидатской степени, кафедра внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Лебедева Илона Игоревна – аспирант, кафедра внутренних болезней №1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины