

Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы *rs3025058* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

С.Ю. Никулина¹, В.А. Шульман¹, А.А. Чернова^{1,2}, С.В. Прокопенко¹, Д.А. Никулин^{1,3}, И.М. Платунова², С.С. Третьякова¹, А.А. Семенчуков¹, О.В. Мариловцева¹, И.И. Лебедева¹, В.Н. Максимов⁴, А.А. Гуражева⁴

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

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

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

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

Резюме

Цель. Изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма *rs3025058* (5a/6a) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, являющихся представителями восточносибирской популяции.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст [57,0; 51,0–62,0]) и 272 пациента контрольной группы (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнез, клинический осмотр, компьютерную томографию 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 присутствовали 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 ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка материала выполнялась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

Результаты. В результате исследования установлены статистически значимые ассоциации между генотипом 5a/5a и аллелем 5a и ОНМК в общей группе пациентов, а также в подгруппе мужчин, подгруппах пациентов с атеросклерозом БЦА и дислипидемией. В подгруппе пациентов с нарушением ритма сердца статистически значимые результаты получены только для аллеля 5a, а в подгруппе женщин с ОНМК, подгруппах пациентов с артериальной гипертензией и гиперкоагуляцией значимых ассоциаций полиморфизма *rs3025058* (5a/6a) с ОНМК не выявлено.

Заключение. Генотип 5a/5a и аллель 5a однонуклеотидного полиморфизма *rs3025058* (5a/6a) повышают риск развития ОНМК у лиц восточносибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз БЦА и дислипидемия.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, *rs3025058*.

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы *rs3025058* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 25–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200437

Association of *rs3025058* polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology

S.Yu. Nikulina¹, V.A. Shulman¹, A.A. Chernova^{1,2}, S.V. Prokopenko¹, D.A. Nikulin^{1,3}, I.M. Platonova², S.S. Tretyakova¹, A.A. Semenchukov¹, O.V. Marilovtseva¹, I.I. Lebedeva¹, V.N. Maksimov⁴, A.A. Gurazheva⁴

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

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

³Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;

⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Aim. To study the association of single-nucleotide polymorphism *rs3025058* (5a/6a) with the development of stroke in patients of the East Siberian population with cardiovascular pathology and risk factors for its development.

Materials and methods. The study involved 260 patients with stroke (age [57.0; 51.0–62.0]) and 272 patients of the control group (age [55.0; 51.0–62.0]). Among the patients who underwent stroke, 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. The examination of the main group included: collection of complaints, anamnesis, clinical examination, computed tomography of the brain, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of the extracranial brachiocephalic arteries, 24-hour monitoring of blood pressure and heart rate, analysis of the blood coagulation system. The patients of the main group had the following cardiovascular pathology and risk factors: arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardias, dyslipidemia, atherosclerosis of extracranial brachiocephalic arteries, disorders of the hemostasis system. The control group was examined within the framework of the international project HAPIEE. Molecular genetic research was carried out by real-time PCR. Statistical processing of the material was carried out using the Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22 application software.

Results. The study established statistically significant associations between the 5a/5a genotype and the 5a allele and stroke in the general group of patients, as well as in the subgroup of men, subgroups of patients with extracranial brachiocephalic arteries atherosclerosis and dyslipidemia. In the subgroup of patients with cardiac arrhythmias, statistically significant results were obtained only for allele 5a, and in

the subgroup of women with stroke, subgroups of patients with arterial hypertension and hypercoagulation, no significant associations of *rs3025058* (5a/6a) polymorphism with stroke were found.

Conclusion. Genotype 5a/5a and allele 5a of the single-nucleotide polymorphism *rs3025058* (5a/6a) increase the risk of stroke in individuals from the East Siberian population, including those in the presence of such risk factors as extracranial brachiocephalic arteries atherosclerosis and dyslipidemia.

Keywords: stroke, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, *rs3025058*.

For citation: Nikulina S.Yu., Shulman V.A., Chernova A.A., et al. Association of *rs3025058* polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 25–30. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200437

АГ – артериальная гипертензия
БЦА – брахиоцефальная артерия
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда
НРС – нарушение ритма сердца
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) *rs3025058* (5a/6a) расположен на 11-й хромосоме в локусе гена *MMP3*. Ген *MMP3* кодирует один из белков семейства матриксных металлопротеиназ, участвующий в физиологических и патологических процессах ремоделирования тканей. Матриксные металлопротеиназы участвуют в развитии атеросклероза, разрыве бляшек и ассоциированы с инфарктом миокарда (ИМ) [1].

Сведения об авторах:

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», и.о. ректора, проректор по учебной работе. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Шульман Владимир Абрамович – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», председатель Красноярского отделения Всероссийского научного общества кардиологов. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Чернова Анна Александровна – д.м.н., доц. каф. внутренних болезней №1, ст. науч. сотр. Российско-итальянской лаб. медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач функциональной диагностики КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». ORCID: 0000-0003-2977-1792

Прокopenko Семен Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID 0000-0002-4778-2586

Никулин Дмитрий Александрович – к.м.н., ассистент каф. нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-терапевт ФГБУ ФСНКЦ. ORCID 0000-0003-1591-035X

Платунова Ирина Михайловна – к.м.н., врач-невролог КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». ORCID 0000-0002-7688-3079

Семенчуков Алексей Алексеевич – науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ст. преподаватель каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0003-4750-8680

Марилловцева Ольга Валерьевна – к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаб. медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID 0000-0002-1323-2367

Лебедева Илона Игоревна – лаборант Российско-итальянской лаб. медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID 0000-0003-2581-0539

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. ORCID 0000-0002-3157-7019

Гуражева Анна Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. ORCID 0000-0003-1547-624X

S. Abilleira и соавт. (2006 г.) представили систематический обзор и метаанализ, объединяющий 7 ранее опубликованных исследований гена *MMP3*. Результаты подтверждают связь полиморфизма *MMP3 rs3025058* (5a/6a) с острым ИМ (отношение шансов – ОШ 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–1,4; $p < 0,001$), что свидетельствует о его роли в разрыве атеросклеротической бляшки [1].

W. Koch и соавт. (Германия, 2010) провели исследования гаплотипов полиморфизмов гена *MMP3* и метаанализ для изучения связи ОНП *MMP3* с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). В исследование включены 3657 пациентов с ИМ и 1211 лиц контрольной группы, метаанализ объединил данные 15 исследований (10 061 случай ИБС, 8048 контролей). Частоты исследуемых генотипов значительно не отличались у пациентов с ИМ, ИБС и в контрольной группе. Умеренные тенденции к снижению риска возникновения ИБС наблюдались у носителей 5A-аллелей европейского происхождения (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,76–1,00) и повышению риска ИБС у носителей 5A-аллелей из Восточной Азии (ОШ 1,33; 95% ДИ 0,94–1,90) [2].

A. Sakowicz и соавт. (Польша, 2013) провели исследование 17 полиморфизмов в 15 генах у 271 пациента с ИМ в возрасте до 45 лет и 141 пациента контрольной группы. Анализ генетических полиморфизмов выполнен с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Авторами установлено, что полиморфизм 5A/6A *MMP3* ассоциирован с выраженным стенозом коронарных артерий (более 75%), но не с ИМ [3].

Литературные данные свидетельствуют о роли *rs3025058* (5a/6a) в развитии не только ИБС, но и другой сердечно-сосудистой патологии.

R. Zee и соавт. (США, 2009) исследовали образцы ДНК 43 пациентов с рецидивирующей венозной тромбоэмболией (ВТЭ) и 396 пациентов без рецидива ВТЭ в течение 2,1 года. Из 86 прогенотипированных полиморфизмов 3, в том числе и *MMP3 rs3025058* (5a/6a), связаны с повышенным риском рецидивирующей ВТЭ [4].

D. Morris и соавт. (Австралия, 2014) провели исследование связи ОНП семейств генов MMP и TIMP с развитием аневризмы брюшной аорты. Из баз данных MEDLINE и

Контактная информация:

Третьякова Светлана Сергеевна – к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0003-0529-3001

EMBASE 21 авторами для метаанализа отобраны 13 исследований, оценивающих 58 ОНП в 10 различных генах семейств *MMP* и *TIMP*. Размер выборки составил 141–2191 пациент с аневризмой брюшной аорты и 340–2013 лиц контрольной группы. Только для полиморфизма *MMP3* rs3025058 выявлена ассоциация с аневризмой брюшной аорты (1258 пациентов основной группы и 1406 пациентов контрольной группы; ОШ 1,48, 95% ДИ 1,23–1,78; $p=3,95 \times 10^{-5}$) [5].

Атеросклеротические процессы, гиперкоагуляция и системное воспаление являются звеньями патогенеза не только ИМ, но и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в связи с чем ОНП rs3025058 (5а/6а) гена *MMP3* представляет интерес в качестве кандидатного гена инсульта.

Х. Wang и соавт. (Китай, 2009) выполнен метаанализ ОНП 64 кандидатных генов ишемического инсульта (ИИ) у 3550 пациентов с ИИ и 6560 здоровых пациентов из 6 случай–контролируемых исследований, проведенных в США, Европе и Китае. Частоты генотипов rs3025058 (5а/6а) в основной и контрольной группе статистически значимо не отличались [6].

Ассоциации полиморфизмов *MMP3* с ИИ изучены А. Ма и соавт. (2013 г.) в популяции Китая. В исследовании приняли участие 289 пациентов с ИИ и 175 пациентов контрольной группы, генотипирование проводили методом ПЦР и секвенированием. Результаты показали, что носители аллеля 5А (5А5А+5А6А) rs3025058 в 1,72 раза более подвержены развитию ИИ по сравнению с носителями аллелей 6А6А (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,10–2,69; $p=0,017$) [7].

Данные опубликованных исследований указывают на то, что роль rs3025058 (5а/6а) может отличаться в различных популяциях. Ассоциация указанного полиморфизма с ОНМК подтверждена только в китайской популяции. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой патологии, присутствующей у пациентов до возникновения ОНМК.

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

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Все лица, участвующие в исследовании, подписывали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (протокол №29 от 18.01.2011). Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], возраст пациентов контрольной группы – от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследованы в КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона». Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы направлено на верификацию диаг-

ноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ИИ, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имел место повторный ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, являлась артериальная гипертензия – АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения ритма сердца (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, 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 Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [8]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиографию покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля АГ имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и 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 Новосибирска методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22. При выполнении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки 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 [9, 10].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>).

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=255)			Контроль (n=272)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
<i>Генотипы</i>							
5a/5a	66	25,9	5,38	44	16,2	4,38	0,006
5a/6a	120	47,1	6,13	141	51,8	5,94	0,27
6a/6a	69	27,1	5,45	87	32,0	5,54	0,23
<i>Аллели</i>							
5a	252	49,4	4,34	229	42,1	4,15	0,02
6a	258	50,6	4,34	315	57,9	4,15	
ОШ 5a/6a, 95% ДИ ОШ	1,34; 1,05–1,71						
<i>Суммарные аллели</i>							
5a/5a	66	25,9	5,38	44	16,2	4,38	0,006
5a/6a+6a/6a	189	74,1	5,38	228	83,8	4,38	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,81; 1,18–2,77						
6a/6a	69	27,1	5,45	87	32,0	5,54	0,23
5a/5a+5a/6a	186	72,9	5,45	185	68	5,54	

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

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в **таблице**. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа 5a/5a и аллеля 5a среди пациентов с ОНМК по сравнению с контрольной группой. В отношении генотипов 5a/6a и 6a/6a статистически значимых различий не выявлено (**см. таблицу**).

В подгруппе мужчин с ОНМК распределение генотипов и аллелей соответствует распределению в основной группе пациентов с ОНМК. Генотип 5a/5a статистически значимо чаще встречался в подгруппе мужчин с ОНМК (24,8%±6,85) по сравнению с контролем (15,9%±5,49; ОШ 1,75, 95% ДИ 1,009–3,04; p=0,045). Частоты генотипа 5a/6a примерно одинаковы в подгруппе мужчин с ОНМК (46,4%±7,90) и контрольной группе мужчин (51,2%±7,51; p=0,39). В отношении генотипа 6a/6a статистически значимых результатов также не получено. Частота генотипа 6a/6a в подгруппе мужчин с ОНМК составила 28,8%±7,17, в контрольной группе мужчин – 32,9%±7,07 (p=0,42); **рис. 1**. Аллель 5a среди мужчин с ОНМК встречался с частотой 48,0%±5,6, в группе контроля – с частотой 41,5%±5,24. Аллель 6a выявлен у 52,0%±5,6 мужчин с ОНМК и 58,5%±5,24 мужчин контрольной группы (p=0,09).

В подгруппе женщин при сравнении частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма статистически значимых различий в сравнении с контролем не выявлено. Среди женщин с ОНМК генотип 5a/5a встречался с частотой 27,5%±8,66, генотип 5a/6a – с частотой 48,0%±9,70, генотип 6a/6a – с частотой 24,5%±8,35. В контрольной группе женщин частота генотипа 5a/5a составила 16,7%±7,23 (p=0,06), частота генотипа 5a/6a – 52,9%±9,69 (p=0,48), частота генотипа 6a/6a – 30,4%±8,93 (p=0,35). Аллель 5a незначительно чаще встречался среди женщин с ОНМК (51,5%±6,86), чем среди женщин контрольной группы (45,4%±7,01; p=0,22). Частота аллеля 6a в подгруппе женщин с ОНМК –

48,5%±6,86, в контрольной подгруппе женщин – 54,6%±7,01.

Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a (C>T) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

В подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей генотипа 5a/5a (25,8%±5,9) по сравнению с группой контроля пациентов без АГ и ОНМК (16,8%±7,53), однако результаты статистически незначимы (p=0,08). Частоты генотипов 5a/6a примерно одинаковы в сравниваемых подгруппах: 48,0%±6,27 среди пациентов с АГ и ОНМК, 50,5%±10,05 в группе контроля (p=0,67). Генотип 6a/6a несколько реже встречался среди пациентов с АГ (26,2%±5,52) и ОНМК, чем в контрольной группе (32,6%±9,43; p=0,238). Частота аллеля 5a в группе пациентов с АГ и ОНМК составила 49,8%±4,44, в группе контроля – 42,1%±7,02, частота аллеля 6a: 50,2%±4,44 – среди больных АГ и ОНМК, 57,9%±7,02 – среди здоровых лиц (p=0,07).

Частоты генотипов полиморфизма rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с НРС, перенесших ОНМК, распределились следующим образом: генотип 5a/5a – 30,0%±16,4, генотип 5a/6a – 53,3%±17,86, генотип 6a/6a – 16,7%±13,34. Частоты генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице**. В подгруппе пациентов с НРС и ОНМК наблюдались преобладание числа носителей генотипа 5a/5a и снижение числа носителей генотипа 6a/6a по сравнению с контролем, но результаты не достигли статистической значимости (p=0,06 для 5a/5a и p=0,08 для 6a/6a). В то же время в подгруппе пациентов с НРС достоверно преобладал аллель 5a по сравнению с контролем (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,05–3,08; p=0,003); **рис. 2**.

При анализе частот генотипов и аллелей полиморфизма rs3025058 (5a/6a) в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы установлено статистически значимое преобладание числа носите-

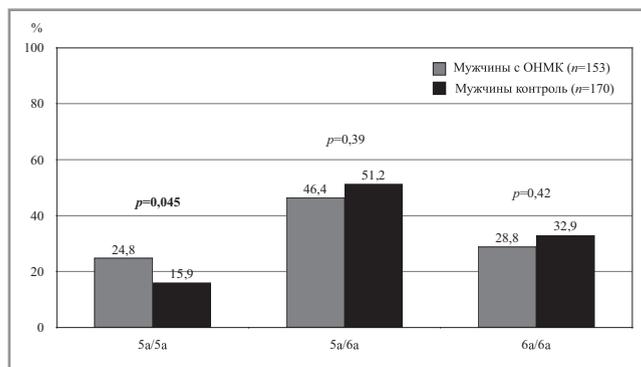


Рис. 1. Распределение частот генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) среди мужчин с ОНМК и мужчин контрольной группы.

лей генотипа 5a/5a среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК ($27,7\% \pm 7,05$) по сравнению с контролем ($16,2\% \pm 4,38$; ОШ 1,99, 95% ДИ 1,23–3,21; $p=0,004$). В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК частота генотипа 5a/6a составила $44,5\% \pm 7,82$, генотипа 6a/6a – $27,7\% \pm 7,05$. Частоты генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице** ($p=0,15$ для 5a/6a и $p=0,36$ для 6a/6a). Аллель 5a статистически значимо чаще встречался среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем в контрольной группе (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,04–1,82; $p=0,003$); см. рис. 2.

Результаты анализа частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма среди пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы соответствовали результатам, полученным в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК. Так, генотип 5a/5a достоверно преобладал в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК ($26,6\% \pm 6,98$), чем в группе контроля ($16,2\% \pm 4,38$; ОШ 1,88, 95% ДИ 1,16–3,04; $p=0,01$). В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК частота генотипа 5a/6a составила $45,5\% \pm 7,86$, генотипа 6a/6a – $27,9\% \pm 7,09$. Частоты генотипов ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице** ($p=0,20$ для 5a/6a и $p=0,38$ для 6a/6a). Аллель 5a статистически значимо чаще встречался среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем в контрольной группе (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,01–1,77; $p=0,041$); см. рис. 2.

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей генотипа 5a/5a ($25,3\% \pm 9,13$) по сравнению с контролем ($16,2\% \pm 4,38$), однако результаты статистически незначимы ($p=0,06$). Также не выявлено значимых различий в частотах других генотипов и аллелей полиморфизма rs3025058 (5a/6a). В подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией частота генотипа 5a/6a составила $43,7\% \pm 10,42$, частота генотипа 6a/6a – $31,0\% \pm 9,72$, частота аллеля 5a – $47,1\% \pm 7,42$, частота аллеля 6a – $52,9\% \pm 7,24$. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) в группе контроля представлены в **таблице**. Уровень значимости при

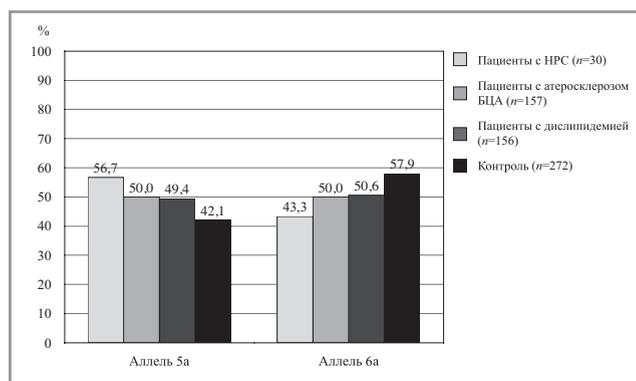


Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.

сравнении частот генотипов и аллелей двух подгрупп составил: $p=0,18$ для генотипа 5a/6a, $p=0,87$ для генотипа 6a/6a, $p=0,24$ при сравнении частот аллелей.

Обсуждение

В результате исследования установлены статистически значимые ассоциации между генотипом 5a/5a и аллелем 5a и ОНМК в общей группе пациентов, а также в подгруппе мужчин, подгруппах пациентов с атеросклерозом БЦА и дислипидемией. В подгруппе пациентов с НРС статистически значимые результаты получены только для аллеля 5a, а в подгруппе женщин с ОНМК, подгруппах пациентов с АГ и гиперкоагуляцией значимых ассоциаций полиморфизма rs3025058 (5a/6a) с ОНМК не выявлено. Полученные результаты в целом согласуются с литературными данными и объясняются основным механизмом действия rs3025058 (5a/6a) – влиянием на липидный обмен, участием в процессе атеросклероза и разрыве бляшек. В опубликованных литературных данных информация о гендерных различиях частот генотипов и аллелей ОНП rs3025058 (5a/6a) отсутствует, связь полиморфизма с ИИ подтверждена только в китайской популяции. Для верификации результатов исследования необходимо их воспроизведение на больших выборках.

Заключение

Генотип 5a/5a и аллель 5a ОНП rs3025058 (5a/6a) повышают риск развития ОНМК у лиц восточносибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз БЦА и дислипидемия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации МД-58887.2018.7.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet.* 2006;43(12):897-901. doi: 10.1136/jmg.2006.040808
- Koch W, de Waha A, Hoppmann P, et al. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease:

- case-control study and a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2010;208(1):171-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.021
- Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, et al. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem Genet.* 2013;51(3-4):230-42. doi: 10.1007/s10528-012-9558-5

4. Zee RY, Bubes V, Shrivastava S, et al. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: A multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta*. 2009;402(1-2):189-92. doi: 10.1016/j.cca.2009.01.011
5. Morris DR, Biros E, Cronin O, et al. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(4):295-302. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304129
6. Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke*. 2009;40(3):683-95. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.524587
7. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, et al. Association of matrix metalloproteinase-3 gene polymorphisms with subtypes of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013;30(4):461-6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018
8. 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.
9. Боровиков В.П. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001 [Borovikov VP. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. Saint Petersburg: Peter, 2001 (In Russ.)].
10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Учебное пособие. Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Petri A, Sabin K. Visual Medical Statistics. Study guide. Trans. from English. By ed. V.P. Leonov. 3rd ed. Pererab. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].

Поступила 16.05.2019