

УДК 616.831-005-02:575.174.015.3

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS1333049 ХРОМОСОМЫ 9P21.3 В РАЗВИТИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Никулин Д.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Третьякова С.С.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: nicoulina@mail.ru

Настоящая статья посвящена изучению роли полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 в развитии острого нарушения мозгового кровообращения. Обследованы 152 пациента (92 мужчины, 60 женщин) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), из них 124 пациента с ишемическим инсультом и 28 человек с геморрагическим инсультом и 475 здоровых лиц (320 мужчин, 155 женщин), составивших контрольную группу. Всем пациентам проведено стандартное неврологическое клинико-инструментальное обследование и молекулярно-генетическое исследование. Статистическая обработка материала включала стандартный алгоритм статистических процедур. Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа CC полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 среди пациентов с ОНМК по ишемическому типу по сравнению с контрольной группой, что подтверждает предикторную роль указанного полиморфизма в развитии ОНМК.

Ключевые слова: хромосома 9p21.3, ишемический инсульт, геморрагический инсульт

THE ROLE OF RS1333049 POLYMORPHISM OF CHROMOSOME 9P21.3 IN THE DEVELOPMENT OF STROKE

Nikulin D.A., Nikulina S.Y., Shulman V.A., Chernova A.A., Tretyakova S.S.

State budgetary educational institution of higher professional education «Krasnoyarsk state medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky» of the Ministry of health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: nicoulina@mail.ru

The present article is devoted to studying the role of polymorphism rs1333049 chromosome 9p21.3 in the development of stroke. The study involved 152 patients (92 men, 60 women), including 124 patients with ischemic stroke and 28 people with hemorrhagic stroke and 475 healthy individuals (320 men, 155 women) formed the control group. All patients underwent standard neurological clinical and instrumental examination and molecular genetic testing. The statistical analysis consisted of a standard algorithm of statistical procedures. The results showed a statistically significant predominance of rare CC genotype polymorphism rs1333049 chromosome 9p21.3 among patients of stroke in ischemic type in comparison with the control group, which confirms the predictive role of the specified polymorphism in the development of stroke.

Keywords: chromosome 9p21.3, ischemic stroke, hemorrhagic stroke

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 развития инсультов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Учитывая то, что корригируемые факторы риска возникновения ОНМК хорошо изучены, в последние годы все большую актуальность приобретает исследование генетической предрасположенности к инсульту [10, 11, 12].

Церебральный инсульт – это мультифакторное полигенное заболевание, предрасположенность к которому определяется аллельными вариантами генов, детерминирующими риск развития болезни при взаимодействии с определенными внешними факторами [13]. В последние

годы пристальное внимание исследователей обращено на ассоциацию острого нарушения мозгового кровообращения с однонуклеотидным полиморфизмом rs1333049 хромосомы 9p21.3.

M.G. Neckman et al. [14] 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. [15], 2010 г., 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.

В российской популяции роль полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 в развитии ишемического инсульта до настоящего времени не исследована, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить роль полиморфных аллельных вариантов rs1333049 (хромосома 9p 21.3) в развитии инсульта у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 152 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения и 497 здоровых лиц (группа контроля). Пациенты с ОНМК находились на лечении в неврологическом центре Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства» г. Красноярск, где им было проведено стандартное клинико-инструментальное обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Все обследуемые пациенты подписывали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом КрасГМУ. 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 – $58,41 \pm 11,39$ лет, из которых было 75 мужчин, средний возраст – $57 \pm 11,51$ лет и 49 женщин, средний возраст – $60,46 \pm 11,04$. Во второй подгруппе было 28 больных, средний возраст – $54,61 \pm 11,98$ лет, из которых было 17 мужчин, средний возраст – $52,35 \pm 12,17$ лет, и 11 женщин, средний возраст – $58,09 \pm 11,36$ лет. Клинико-инструментальное обследование основной группы 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. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск).

Группа контроля представлена популяционной выборкой здоровых лиц, жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ «MONICA». В контрольной группе было 497 человек, средний возраст – $57,45 \pm 7,19$ лет, из которых было 334 мужчины, средний возраст – $57,0 \pm 6,99$ лет и 163 женщины, средний возраст – $58,39 \pm 7,54$ лет. Обследование контрольной группы включало: измерение артериального давления, антропометрия (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного профиля (общий холестерин, ОХС; триглицериды, ТГ; и холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения CCCY, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена ROS1.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel», «StatisticaforWindows 7.0» и «SPSS 13», использовали стандартный алгоритм статистических процедур. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа CG полиморфизма полиморфного аллельного варианта rs1333049 хромосомы 9p21.3 среди больных ишемическим инсультом и в контрольной группе представлены в таблице.

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	0,011*
Аллели					
Аллель G	113	46,7 ± 3,2	535	53,8 ± 1,6	0,046
Аллель C	129	53,3 ± 3,2	459	46,2 ± 1,6	0,046
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 $23,1\% \pm 3,8$, гетерозиготного генотипа CG – $47,1\% \pm 4,5$ и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – $29,8\% \pm 4,2$. В контрольной группе $26,5\% \pm 2,0$ являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, $54,8\% \pm 2,2$ – 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 также аллеля C в группе больных ($53,3\% \pm 3,2$) в сравнении с контролем ($46,1\% \pm 1,6$), $p = 0,046$ (таблица).

Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 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.

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

Частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила $28,8\% \pm 5,3$, гетерозиготного генотипа CG – $41,1\% \pm 5,8$ и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – $30,1\% \pm 5,4$. В контрольной группе $27,5\% \pm 2,4$ являлись носителями генотипа GG, $52,7\% \pm 2,7$ – генотипа CG, $19,8 \pm 2,2$ – генотипа CC. Не установлено статистически значимого преобладания ни одного из генотипов среди мужчин с ишемическим инсультом в сравнении с группой контроля.

При анализе распределения генотипов полиморфизма rs1333049 среди больных с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы были получены следующие результа-

ты. $38,5\% \pm 9,5$ больных с геморрагическим инсультом были носителями гомозиготного генотипа по распространенному аллелю GG, $42,3\% \pm 8,1$ – носителями гетерозиготного генотипа CG, $42,3\% \pm 8,1$ – носителями гомозиготного генотипа по редкому аллелю CC. В контрольной группе генотип GG был выявлен у $26,4\% \pm 2,0$, генотип CG – у $54,9\% \pm 2,2$, генотип CC – у $18,7 \pm 1,7$ здоровых лиц. Результаты статистически не значимы. Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа CG и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось у больных с геморрагическим инсультом в $61,5\% \pm 9,5$, в группе контроля – $73,6\% \pm 2,0$) (ОШ = 0,573; 95% ДИ 0,253–1,294), результаты статистически не значимы.

При сравнении генотипов женщин с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы результаты были также статистически не значимы. $36,4\% \pm 14,5$ женщин с геморрагическим инсультом являлись носителями генотипа GG, $45,5\% \pm 15,0$ – носителями генотипа CG, $18,2\% \pm 11,6$ – носителями генотипа CC. В контрольной группе у $23,9\% \pm 3,3$ женщин был выявлен генотип GG, $59,5\% \pm 3,8$ – генотип CG, $16,6 \pm 2,9$ – генотип CC. Таким образом, в группе женщин с геморрагическим инсультом установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю в сравнении с группой контроля, а также тенденция к увеличению количества носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю в группе больных в сравнении с контролем. Частота носителей аллеля G среди женщин с геморрагическим инсультом составила $59,1\% \pm 10,5$, у лиц контрольной группы – $53,7\% \pm 2,8$. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: женщины с геморрагическим инсультом – $40,9\% \pm 10,5$ и контрольная группа – $46,3\% \pm 2,8$. Не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с геморрагическим инсультом и группой контроля.

В группе мужчин с геморрагическим инсультом установлено некоторое преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю ($20,0\% \pm 10,3$) в сравнении с группой контроля ($19,8\% \pm 2,2$), а также тенденция к уменьшению количества носителей гомозиготного генотипа GG по распространённому аллелю в группе больных ($40,0\% \pm 12,6$) в сравнении с контролем ($27,5\% \pm 2,4$), результаты статистически не значимы.

Результаты проведенного исследования позволили установить роль полиморфизма rs1333049 хромосомы 9p21.3 в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения у лиц сибирской популяции. Установлено статистически значимое преобладание

носителей гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю среди больных с ишемическим инсультом по сравнению с группой контроля, а также аллеля С в группе больных в сравнении с контрольной группой. Полученные данные свидетельствуют о том, что указанный генотип является генетическим фактором риска развития ОНМК по ишемическому типу. Отсутствие статистически значимых результатов при анализе полиморфных аллельных вариантов rs1333049 хромосомы 9p21.3 у пациентов с геморрагическим инсультом может быть обусловлено небольшим числом наблюдений. Полученные результаты могут быть положены в основу создания генетического кластера острого нарушения мозгового кровообращения, создающего предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий для конкретного индивидуума, что составляет основу предсказательной медицины.

Заключение

Однонуклеотидный полиморфизм rs1333049 хромосомы 9p21.3 может использоваться в качестве генетического маркера острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Наличие у пациента гомозиготного генотипа СС по редкому аллелю статистически значимо повышает риск развития ишемического инсульта.

Список литературы

1. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертензии 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.
2. Генетическая гетерогенность артериальной гипертензии, предшествующей развитию ишемического и геморрагического инсультов / М.Г. Парфенов, С.А. Чугунова, Т.Я. Ийкашева и др. // Молекуляр. медицина. – 2008. – № 2. – С. 55–59.
3. 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.
4. Генетические предикторы кадиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий / В.А. Шульман, Н.В. Аксиотина, С.Ю. Никулина и др. // Рос.кардиол. журн. – 2014. – № 10. – С. 29–33.
5. Генетические факторы риска артериальной гипертензии (анализ пациентов якутской этнической группы, перенесших ишемический инсульт) / М.А. Судомойна, Т.Я. Николаева, М.Г. Парфенов и др. // Докл. РАН. – 2006. – Т. 410, № 6. – С. 832–834.
6. Дополнительные маркеры риска тромбоемболического инсульта у больных фибрилляцией предсердий / Е.В. Сердечная, Т.А. Истомина, Л.А. Кульминская и др. // Трансляц. медицина. – 2010. – № 5. – С. 25.
7. 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.
8. Кузнецова Т.Ю. Особенности ишемического инсульта у представителей одной из этнических групп, проживающих на территории Республики Мордовия // Мед. альм. – 2014. – № 3 (33). – С. 42–45.
9. Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье // Фундам. исслед. – 2015. – № 1-1. – С. 140–144.
10. Fornage M. Genetics of stroke // Curr. Atheroscler. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 167–174.
11. 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.
12. 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.
13. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. – N.Y. (USA): Nova Biomedical Book, 2007. – P. 35–67.
14. 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. – C. 300–308.
15. Genetic variation on chromosome 9p21 shows association with the ischaemic stroke subtype large-vessel disease in Swedish sample aged ≤ 70 / S. Olsson, K. Jood, C. Blomstrand et al. // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, № 2. – C. 365–367.

References

1. Geht A.B., Gusev E.I., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Kobylina O.V., Nikolaeva T.Ja., Parfenov M.G., Chugunova S.A. *Cardiol. Vestn.*, 2007, no. 1 (XIV), pp. 22–26.
2. Geht A.B., Gusev E.I., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Kobylina O.V., Nikolaeva T.Ja., Parfenov M.G., Chugunova S.A., Koljadina Ju.A. *Molec. Medicine*, no. 2, pp. 55–59.
3. Kovaleva E.V., Doronin B.M., Morozov V.V., Serjapina Ju.V. *Fundamental research*, 2013, no. 9, pp. 661–664.
4. Shulman V.A., Aksjutina N.V., Nikulina S.Ju., Nazarov B.V., Dudkina K.V., Maksimov V.N., Kozlov V.V., Kotlovskij M.Ju., Sinjapko S.F., Platunova I.M. *Russ. Card. Journal*, 2014, no. 10(114), pp. 29–33.
5. Nikolaeva T.Ja., Parfenov M.G., Alekseenkov A.D., Favorov A.V., Geht A.B., Gusev E. I., Favorova O. O. *RAS report*, 2006, no.6, pp. 832–834.
6. Serdechnaja E.V., Istomina T.A., Kulminskaja L.A., Tatarskij B.A., Kazakevich E.V., Kapustin S.I., Popov V.V. *Translational medicine*, 2010, no. 5, pp. 25.
7. Cvetovskaja G.A., Chikova E.D., Koh N.V., Morozov V.V., Kovaleva E.V., Lifshhich G.I. *Fundamental research*, 2014, no. 7–5, pp. 1039–1043.
8. Kuznecova T.Ju. *Med. Alm.*, 2014, no.3 (33), pp. 42–45.
9. Strambovsckaja N.N. *Fundamental research*, 2015, no. 1–1, pp. 140–144.
10. Fornage M. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2009, no. 3, pp. 167–174.
11. Bersano A, Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. *Hum. Mutat.*, 2008, no. 6, pp. 776–795.
12. Fedorowski A., Franceschini N., Brody J., Liu C., Verwoert G. C., Boerwinkle E., Couper D., Rice K.M., Rotter J.I., Mattace-Raso F. Uitterlinden A., Hofman A., Almgren P., Sjögren M., Hedblad B., Larson M.G., Newton-Cheh C., Wang T.J., Rose K.M., Psaty B.M. *Eur. Heart J.*, 2012, no. 18, pp. 2331–2341.
13. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. N.Y. (USA): Nova Biomedical Book, 2007, pp. 35–67.
14. Heckman M.G., Soto-Ortolaza A.I., Diehl N.N., Rayarolu S., Brott T.G., Wszolek Z.K., Meschia J.F., Ross O.A. *Eur. J. Neurol.*, 2013, no. 2, pp. 300–308.
15. Olsson S., Jood K, Blomstrand C. *Eur. J. Neurol.*, 2011, no. 2, pp. 365–367.

Рецензенты:

Петрова М.М., д.м.н., профессор, проректор по научной работе, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск;
Матюшин Г.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.