

Ассоциация полиморфизма rs10507391 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Никулина С.Ю.¹, Шульман В.А.¹, Чернова А.А.¹, Прокопенко С.В.¹, Никулин Д.А.^{1,3},
Платунова И.М.⁴, Третьякова С.С.¹, Чернов В.Н.¹, Мариловцева О.В.¹, Келеменова А.Н.¹,
Максимов В.Н.², Гуражева А.А.²

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства (ФСНКЦ ФМБА России)
Россия, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26

⁴ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона
Россия, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, 12А

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs10507391 (A>T) 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 – 170 мужчин и 102 женщины. Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, 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 брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа обследована в рамках международного проекта HAPIEE. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

Результаты. При изучении ассоциации ОНП rs10507391 (A>T) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена связь между редким генотипом ТТ и аллелем Т и повышенным риском ОНМК.

✉ Третьякова Светлана Сергеевна, e-mail: tretyakova-svet@mail.ru.

Заключение. Генотип ТТ и аллель Т ОНП rs10507391 (А>Т) повышают риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: ОНМК, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs10507391.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом президента Российской Федерации № МД-58887.2018.7.

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 29 от 18.01.2011).

Для цитирования: Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Прокопенко С.В., Никулин Д.А., Платунова И.М., Третьякова С.С., Чернов В.Н., Марилотцева О.В., Келеменова А.Н., Максимов В.Н., Гуражева А.А. Ассоциация полиморфизма rs10507391 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 85–93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-85-93>.

Association of rs10507391 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular pathology

Nikulina S.Yu.¹, Shulman V.A.¹, Chernova A.A.¹, Prokopenko S.V.¹, Nikulin D.A.^{1,3}, Platunova I.M.⁴, Tretyakova S.S.¹, Chernov V.N.¹, Marilovtseva O.V.¹, Kelemeneva A.N.¹, Maksimov V.N.², Gurazheva A.A.²

¹ Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics 175/1 Boris Bogatkov Str., 630089, Novosibirsk, Russian Federation

³ Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation

⁴ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named after I.S. Berzona 12, Instrumental Str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the association of single-nucleotide polymorphism (SNP) rs10507391 (A>T) with the acute cerebrovascular accident (CVA) development in patients of the East Siberian population with cardiovascular pathology and its risk factors.

Material and methods. The study involved 260 patients with acute CVA (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 had acute CVA there were 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. The examination of the experimental group included: collection of complaints, anamnesis, clinical examination, computed tomography of the brain, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of extracranial brachiocephalic arteries, daily blood pressure and heart rate monitoring, and analysis of the blood coagulation system. In patients of the experimental group, the following cardiovascular pathology and risk factors were present: arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardias, dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, and disorders of the hemostatic system. The control group was surveyed in the framework of the international “HAPIEE” project. Molecular genetic research was performed by real-time PCR. Statistical processing of the material was carried out using the following software: Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22.

Results. When studying the association of SNP rs10507391 (A>T) with the acute CVA development in all the analyzed groups and subgroups of patients, a link was established between the rare TT genotype and the T allele and an increased risk of acute CVA.

Conclusion. TT genotype and T allele of the SNP rs10507391 (A>T) increase the risk of acute CVA in patients regardless of previous cardiovascular pathology and its risk factors, including patients with arterial hypertension, supraventricular tachyarrhythmias, atherosclerosis of brachiocephalic arteries, impaired lipid metabolism and hemostasis system.

Key words: acute CVA, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs10507391.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was supported by the grant from the President of the Russian Federation MD-58887.2018.7.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed a written informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at KrasSMU n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Protocol No. 29 of 18.01.2011).

For citation: Nikulina S.Yu., Shulman V.A., Chernova A.A., Prokopenko S.V., Nikulin D.A., Platunova I.M., Tretyakova S.S., Chernov V.N., Marilovtseva O.V., Kelemenova A.N., Maksimov V.N., Gurazheva A.A. Association of rs10507391 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 85–93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-85-93>.

ВВЕДЕНИЕ

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs10507391 (A>T) расположен на хромосоме 13, позиция 30737959, в локусе гена *ALOX5AP*, кодирующего белок, необходимый для синтеза лейкотриенов, являющихся метаболитами арахидоновой кислоты и участвующих в различных типах воспалительных реакций. Генотипы *ALOX5AP* ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [1].

Связь ОНП rs10507391 гена *ALOX5AP* и еще пять полиморфизмов (*ALOX5* rs12762303 и rs12264801, *LTA4H* rs2072512, rs2540487 и rs2540477) с инфарктом миокарда и факторами риска его развития (дислипидемия, употребление алкоголя, курение) была изучена среди населения Китая. По указанным полиморфизмам был прогенотипирован 401 пациент, перенесший инфаркт миокарда, и 409 человек контрольной группы. ОНП rs10507391 был достоверно связан с уровнями липидов у пациентов с ИМ ($p < 0,006-0,008$) [2].

Ассоциации полиморфизмов гена *ALOX5AP* с субклиническим атеросклерозом в семьях больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) исследовались К.Р. Burdon с соавт. (2010 г., США). В исследовании приняли участие 998 пациентов, из них 828 страдали СД2, 170 не имели СД2. В ре-

зультате исследования были выявлены ассоциации ОНП гена *ALOX5AP* (rs9506352 и rs4769060) с субклиническим атеросклерозом коронарных и сонных артерий. В отношении полиморфизма rs10507391 статистически значимых результатов получено не было [3].

Рядом исследований подтверждена ассоциация полиморфизмов гена *ALOX5AP* с инсультом среди населения Китая.

В китайской популяции была оценена связь между полиморфизмами *ALOX5AP*-SG13S114A/T (rs10507391), *COX-2*-765G/C и *COX-1*-50C/T с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). В исследование было включено 411 пациентов с ОНМК и такое же количество лиц контрольной группы. Ни один из генов при изолированном анализе не показал значимых ассоциаций с ОНМК, однако у носителей генотипа АА rs10507391 гена *ALOX5AP* и генотипа СС полиморфизма *COX-2*-765СС риск ОНМК увеличился в 2,84 раза (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,324–6,543). Полученные результаты подтверждают полигенную этиологию ОНМК [4].

Влияние генных взаимодействий на риск ОНМК в китайской популяции подтверждено L.F. Chi с соавт. (2014). У 292 пациентов с ОНМК и 259 здоровых людей авторами проведено исследование восьми ОНП в пяти генах-кандидатах. Многофакторный анализ показал выраженное

взаимодействие rs10507391 гена *ALOX5AP* и rs776746 гена *CYP3A5* ($p = 0,0107$). Данное взаимодействие ассоциировалось с повышенным риском ОНМК у пациентов (с учетом возраста, гипертонии и СД; отношение шансов (ОШ) 1,804; 95%-й ДИ 1,180–2,759; $p = 0,006$) [5].

Ассоциации шести полиморфизмов гена *ALOX5A* с ОНМК изучены в северо-восточной популяции Китая. Генотипирование по полиморфизмам исследуемых генов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и методом секвенирования ДНК. Результаты показали, что только аллель G полиморфизма rs9579646 достоверно связан с повышенным риском ОНМК. Статистически значимых различий частот генотипов полиморфизмов rs9551963, rs9315050, rs4769874, rs10507391 и rs4147064 в основной и контрольной группах получено не было. Однако анализ ассоциаций полиморфизмов rs9579646 и rs10507391 показал, что повышенный риск ОНМК был достоверно связан с гаплотипом GT и GA [6].

Связь полиморфизмов гена *ALOX5AP* с инсультом была изучена в популяции жителей Восточного Китая. Методом ПЦР прогенотипированы 507 пациентов с инсультом и 510 здоровых лиц. Основанный на гаплотипе анализ ассоциации rs10507391 и rs12429692 показал, что сниженный риск инсульта был достоверно связан с гаплотипом AA (ОШ 0,66; 95%-й ДИ 0,46–0,95) [7].

Однонуклеотидные полиморфизмы гена *ALOX5AP* были изучены у лиц тайваньской популяции, перенесших атеротромботический инсульт. Результаты исследования показали, что комбинация редких аллелей трех полиморфизмов – rs4293222, rs10507391 и rs12429692 на 44% снижает риск развития атеротромботического инсульта (ОШ 0,56; 95%-й ДИ 0,37–0,84; $p = 0,005$) [8].

Исследование ОНП rs10507391 в качестве генетического маркера риска инсульта было проведено в исландской популяции. В исследовании приняли участие 639 пациентов с ОНМК и 736 пациентов контрольной группы. Были проанализированы 22 ОНП гена *ALOX5AP*, наиболее сильную статистически значимую связь с ОНМК продемонстрировал ОНП rs10507391 (ОШ 1,24; 95%-й ДИ 1,04–1,55; $p = 0,017$). При этом в подгруппе мужчин с ОНМК ассоциации были более выражены, чем в подгруппе женщин [9].

Таким образом, большинство исследований подтверждают ассоциацию гена *ALOX5AP* с ОНМК, однако только в европейской популяции доказано самостоятельное влияние ОНП rs10507391 на риск инсульта, что делает данный

полиморфизм привлекательным для дальнейших исследований в различных популяциях.

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. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. 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 обследовании в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск. 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 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) имел место повторный ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ишемической болезни сердца. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была артериальная гипертония (АГ) (249 человек, из них 153 мужчи-

ны и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе 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 НАРИЕЕ [3]. 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 сновной и контрольной групп проводили в НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН г. Новосибирска методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась 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 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 отношение шансов. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [10–12].

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>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в таблице. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей редкого генотипа ТТ и аллеля Т среди пациентов с ОНМК по сравнению с контролем, а также статистически значимое снижение числа носителей генотипа АА и аллеля А в группе пациентов, перенесших ОНМК, по сравнению с контрольной группой. Различия частот гетерозиготного генотипа АТ в сравниваемых группах не были статистически значимы.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) в подгруппе мужчин с ОНМК и в контрольной группе мужчин были получены результаты, аналогичные основной группе. Генотип ТТ статистически значимо чаще встречался среди мужчин с ОНМК ($50,6 \pm 7,9\%$), чем среди мужчин контрольной группы ($11,2 \pm 4,74\%$; $p = 0,000$; ОШ 8,1; 95%-й ДИ 4,60–14,45). Частота генотипа АА в подгруппе мужчин с ОНМК была достоверно ниже ($7,1 \pm 4,07\%$), чем в группе контроля ($46,5 \pm 7,5\%$; $p = 0,000$; ОШ 11,2; 95%-й ДИ 5,71–22,22). Частоты генотипа АТ были сопоставимы в подгруппе мужчин с ОНМК ($42,2 \pm 7,8\%$) и среди мужчин контрольной группы ($42,4 \pm 7,43\%$; $p = 0,98$). Частота аллеля А в подгруппе мужчин с ОНМК составила $28,2 \pm 5,03\%$, в контрольной группе мужчин – $67,6 \pm 4,97\%$. Аллель Т в подгруппе мужчин с ОНМК встречался с частотой $71,8 \pm 5,03\%$, в контрольной группе – с частотой $32,4 \pm 4,97\%$. Различия по аллелям также статистически значимы ($p = 0,000$; ОШ 5,34; 95%-й ДИ 3,79–7,46).

При анализе распределения частот генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) в подгруппе женщин с ОНМК и в контрольной группе женщин были получены результаты, аналогичные результатам в основной группе и в подгруппе мужчин с ОНМК. Частота генотипа АА среди женщин с ОНМК составила $6,8 \pm 4,86\%$, среди женщин контрольной группы – $56,9 \pm 9,1\%$ ($p = 0,000$; ОШ 18,18; 95%-й ДИ 7,63–43,48). Генотип АТ

в подгруппе женщин с ОНМК встречался с частотой $34,0 \pm 9,15\%$, в контрольной группе женщин – с частотой $35,3 \pm 9,27\%$ ($p = 0,84$). Генотип ТТ был выявлен у $59,2 \pm 9,49\%$ женщин с ОНМК и у $7,8 \pm 5\%$ женщин группы контроля ($p = 0,000$; ОШ 17,06; 95%-й ДИ 7,50–38,82). В подгруппе

женщин с ОНМК $23,8 \pm 5,81\%$ пациентов являлись носителями аллеля А, $76,2 \pm 5,81\%$ пациентов – носителями аллеля Т. В группе контроля $74,5 \pm 5,98\%$ женщин являлись носителями аллеля А, $25,5 \pm 5,98\%$ женщин – носителями аллеля Т ($p = 0,000$; ОШ 9,34; 95%-й ДИ 5,98–14,70).

Т а б л и ц а

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (А>Т) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n = 257)			Контроль (n = 272)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
АА	18	7,0	3,12	137	50,4	5,94	$p = 0,000$
АТ	100	38,9	5,96	108	39,7	5,81	$p = 0,85$
ТТ	139	54,1	6,09	27	9,9	3,55	$p = 0,000$
Аллели							
А	136	26,5	3,81	382	70,2	3,84	$p = 0,000$
Т	378	73,5	3,81	162	29,8	3,84	
ОШ А/Т; 95%-й ДИ	6,53; 5,00–8,55						
Суммарные аллели							
АА	18	7,0	3,12	137	50,4	5,94	$p = 0,000$
АТ + ТТ	239	93,0	3,12	135	49,6	5,94	
ОШ; 95%-й ДИ	13,5; 7,87–23,25						
ТТ	139	54,1	6,09	27	9,9	3,55	$p = 0,000$
АА + АТ	118	45,9	6,09	245	90,1	3,55	
ОШ; 95%-й ДИ	10,7; 6,70–17,05						

Примечание. ОШ – отношение шансов; 95%-й ДИ – 95-й доверительный интервал; p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Нами были проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (А>Т) 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.

В подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: генотип АА – $7,3 \pm 3,25\%$, генотип АТ – $39,0 \pm 6,10\%$, генотип ТТ – $53,7 \pm 6,23\%$. В контрольной группе пациентов без АГ и ОНМК генотип АА был выявлен у $46,3 \pm 10,03\%$ пациентов, генотип АТ – у $44,2 \pm 9,99\%$, генотип ТТ – у $9,5 \pm 5,89\%$ пациентов. Среди пациентов с АГ и ОНМК по сравнению с контролем установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа ТТ ($p = 0,000$; ОШ 11,06; 95%-й ДИ 5,33–22,98) и статистически значимое снижение числа носителей генотипа АА ($p = 0,000$; ОШ 10,87; 95%-й ДИ 5,85–20,41). Различия по генотипу АТ статистически незначимы ($p = 0,38$)

(рис. 1). Частота аллеля А в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила $26,8 \pm 3,92\%$, в группе контроля – $68,4 \pm 6,61\%$. Аллель Т в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК встречался с частотой $73,2 \pm 3,92\%$, в контрольной группе – с частотой $31,6 \pm 6,61\%$. Различия статистически значимы ($p = 0,000$; ОШ 5,92; 95%-й ДИ 4,09–8,55).

В подгруппе пациентов с нарушениями сердечного ритма, перенесших ОНМК, частота генотипа АА составила $3,3 \pm 6,42\%$, частота генотипа АТ – $30,0 \pm 16,4\%$, частота генотипа ТТ – $66,6 \pm 16,87\%$. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (А>Т) в контрольной группе представлены в табл. 1. Среди пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с контролем установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа ТТ ($p = 0,000$; ОШ 18,15; 95%-й ДИ 7,70–42,75) и статистически значимое снижение числа носителей генотипа АА ($p = 0,000$; ОШ 29,41; 95%-й ДИ 3,95–200,0). Различия по генотипу АТ статистически незначимы ($p = 0,30$). Также установлено статистически значимое преобладание числа носителей аллеля Т и

снижение числа носителей аллеля А в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,000$; ОШ 11,11; 95%-й ДИ 5,32–20,83) (рис. 2).

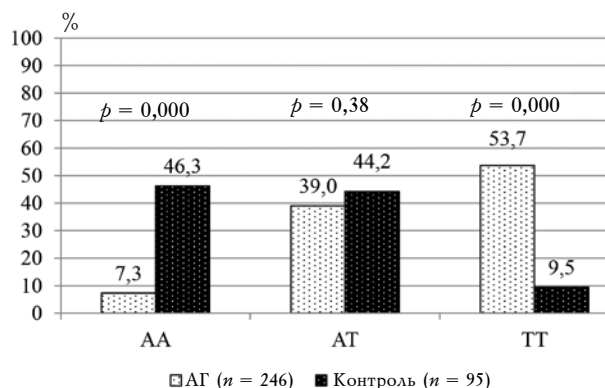


Рис. 1. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК

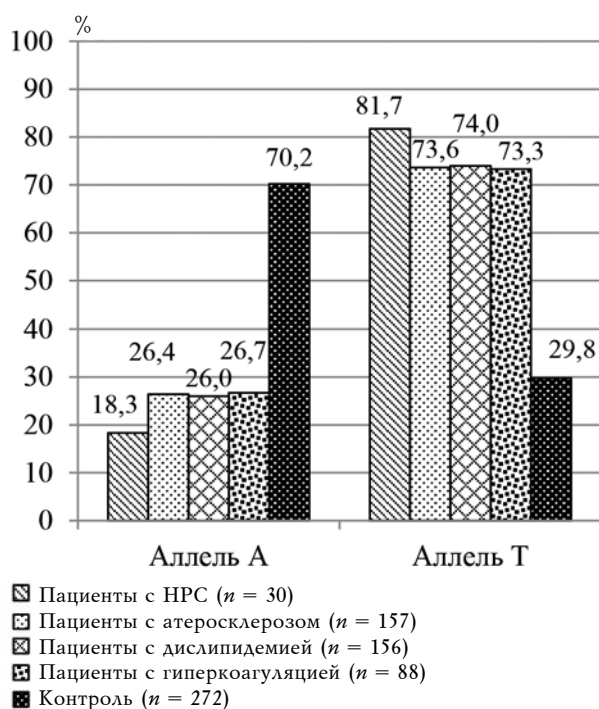


Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs10507391 (A>T) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частоты генотипов и аллелей распределились следующим образом: генотип AA – $5,7 \pm 3,64\%$, генотип AT – $41,4 \pm 7,70\%$, генотип TT – $52,9 \pm 7,81\%$, аллель А – $26,4 \pm 4,88\%$, аллель Т – $73,6 \pm 4,88\%$. Частоты

генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) в контрольной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК по сравнению с контролем статистически значимо чаще встречался генотип TT ($p = 0,000$; ОШ 10,18; 95%-й ДИ 6,13–16,88) и статистически значимо реже встречался генотип AA ($p = 0,000$; ОШ 16,67; 95%-й ДИ 8,19–34,48). Частоты генотипа AT были сопоставимы в сравниваемых группах ($p = 0,73$). Аллель Т достоверно преобладал среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,000$; ОШ 6,58; 95%-й ДИ 4,81–8,93) (см. рис. 2).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, частоты генотипов и аллелей распределились следующим образом: генотип AA – $5,1 \pm 3,46\%$, генотип AT – $41,7 \pm 7,74\%$, генотип TT – $53,2 \pm 7,83\%$, аллель А – $26,0 \pm 4,86\%$, аллель Т – $74,0 \pm 4,86\%$. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) в контрольной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с контролем статистически значимо чаще встречался генотип TT ($p = 0,000$; ОШ 10,32; 95%-й ДИ 6,21–17,13) и статистически значимо реже встречался генотип AA ($p = 0,000$; ОШ 18,87; 95%-й ДИ 8,85–40,0). Частоты генотипа AT были сопоставимы в сравниваемых группах ($p = 0,69$). Аллель Т достоверно преобладал среди пациентов с дислипидемией и ОНМК по сравнению с контролем ($p = 0,000$; ОШ 6,571; 95%-й ДИ 4,93–9,17) (см. рис. 2).

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, частота генотипа AA составила $6,8 \pm 5,27\%$, частота генотипа AT – $39,8 \pm 10,23\%$, частота генотипа TT – $53,4 \pm 10,42\%$. Частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A>T) в контрольной группе представлены в таблице. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа TT ($p = 0,000$; ОШ 10,40; 95%-й ДИ 5,84–18,53) и статистически значимое снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,000$; ОШ 13,89; 95%-й ДИ 5,85–33,33) в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК по сравнению с контролем. Значимых различий при сравнении частот генотипа AT не выявлено ($p = 0,99$). Аллель Т достоверно преобладал среди пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем в группе контроля ($p = 0,000$; ОШ 6,45; 95%-й ДИ 4,42–9,43) (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении ассоциации ОНП rs10507391 (A>T) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена

связь между редким генотипом ТТ и аллелем Т и повышенным риском ОНМК. Полученные результаты согласуются с литературными данными и обусловлены механизмом реализации действия полиморфизма – участием в большинстве типов воспалительных реакций. Уникальностью данного исследования является подтверждение роли генотипа ТТ ОНП rs10507391 (А>Т) в качестве самостоятельного предиктора ОНМК у лиц восточносибирской популяции, что ранее было установлено только среди пациентов европейского происхождения [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генотип ТТ и аллель Т ОНП rs10507391 (А>Т) повышают риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferguson A.D., McKeever B.M., Xu S. et al. Crystal structure of inhibitor-bound human 5-lipoxygenase-activating protein. *Science*. 2007; 317 (5837): 510–512. DOI: 10.1126/science.1144346.
2. Li Y., Xu X., Zhang D. et al. Genetic variation in the leukotriene pathway is associated with myocardial infarction in the Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 25. DOI: 10.1186/s12944-019-0968-9.
3. Burdon K.P., Rudock M.E., Lehtinen A.B. et al. Human lipoxygenase pathway gene variation and association with markers of subclinical atherosclerosis in the diabetes heart study. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 170153. DOI: 10.1155/2010/170153.
4. Yi X.Y., Zhou Q., Lin J. et al. Interaction between ALOX5AP-SG13S114A/T and COX-2-765G/C increases susceptibility to cerebral infarction in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2013; 12 (2): 1660–1669. DOI: 10.4238/2013.
5. Chi L.F., Yi X.Y., Shao M.J. et al. Interaction between ALOX5AP and CYP3A5 gene variants significantly increases the risk for cerebral infarctions in Chinese. *Neuroreport*. 2014; 25 (7): 452–457. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000114.
6. Qu Z., Su F., Zhu Y., et al. A tagging ALOX5AP polymorphism and risk of ischemic stroke in a northeastern Chinese Han population. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (11): 21343–21350.
7. Sun H., Wu H., Zhang J. et al. A tagging SNP in ALOX5AP and risk of stroke: a haplotype-based analysis among eastern Chinese Han population. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (7): 4731–4738. DOI: 10.1007/s11033-010-0610-4.
8. Lee J.D., Lee T.H., Huang Y.C. et al. ALOX5AP genetic variants and risk of atherothrombotic stroke in the Taiwanese population. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18 (12): 1634–1638. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.03.035.
9. Lxhmussaer E., Gschwendtner A., Mueller J.C. et al. ALOX5AP gene and the PDE4D gene in a central European population of stroke patient. *Stroke*. 2005; 36 (4): 731–736. DOI: 10.1161/01.STR.0000157587.59821.87.
10. Li Y., Xu X., Zhang D. et al. Genetic variation in the leukotriene pathway is associated with myocardial infarction in the Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 25. DOI: 10.1186/s12944-019-0968-9.
11. 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. DOI: 10.1186/1471-2458-6-255.
12. Боровиков В.П. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001: 650.
13. 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: 216.

Вклад авторов

Третьякова С.С., Чернов В.Н., Келеменова А.Н., Гуражева А.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных. Никулин Д.А., Платунова И.М., Марилонцева О.В., Максимов В.Н. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., Прокопенко С.В. – окончательное утверждение рукописи:

Сведения об авторах

Никулина Светлана Юрьевна, д-р мед. наук, профессор, и.о. ректора, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-6968-7627.

Шульман Владимир Абрамович, д-р мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней № 1, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; председатель Красноярского отделения Всероссийского научного общества кардиологов, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1968-3476.

Чернова Анна Александровна, д-р мед. наук, доцент, кафедра внутренних болезней № 1, ст. науч. сотрудник, Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач функциональной диагностики КМКБ № 20 им И.С. Берзона, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-2977-1792.

Прокопенко Семен Владимирович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-4778-2586.

Никулин Дмитрий Александрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-терапевт, ФСНКЦ ФМБА России, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-1591-035X.

Платунова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, врач-невролог, КМКБ № 20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-7688-3079.

Третьякова Светлана Сергеевна, канд. мед. наук, лаборант, Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-0529-3001.

Чернов Владимир Николаевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра-клиника ортопедической стоматологии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Мариловцева Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, лаборант, Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1323-2367.

Келеменова Алина Николаевна, студент, 4-й курс, лечебный факультет, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Максимов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-3157-7019.

Гуражева Анна Александровна, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-1547-624X.

(✉) Третьякова Светлана Сергеевна, e-mail: tretyakova-svet@mail.ru.

Поступила в редакцию 14.05.2019

Подписана в печать 25.12.2019