

НОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРЕДИКТОР ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹Никулин Д.А., ¹Никулина С.Ю., ¹Шульман В.А., ¹Чернова А.А., ¹Третьякова С.С.

¹Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), nicoulina@mail.ru

Настоящая статья посвящена изучению роли полиморфизма rs619203 хромосомы 6q22 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 распространенного генотипа GG полиморфизма rs619203 хромосомы 6q22 среди пациентов с ОНМК по ишемическому типу по сравнению с контрольной группой, что подтверждает предикторную роль указанного полиморфизма в развитии ОНМК.

Ключевые слова: 6q22 хромосома, генетический полиморфизм, острое нарушение мозгового кровообращения.

NEW GENETIC PREDICTOR OF STROKE

¹Nikulin D.A., ¹Nikulina S.J., ¹Shulman V.A., ¹Chernova A.A., ¹Tretjakova S.S.

¹State 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, Russia (660022, Krasnoyarsk, street Partisan Zheleznyak, 1), nicoulina@mail.ru

The present article is devoted to studying the role of polymorphism rs619203 chromosome 6q22 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 common GG genotype polymorphism rs619203 chromosome 6q22 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 6q22, genetic polymorphism, stroke.

В развитых странах, включая и Российскую Федерацию, направление оказания медицинской помощи населению постепенно меняется: от фокуса на больного индивида на парадигму «4П медицина»: Предикция - предсказание болезни до клинического проявления, Превенция - предупреждение развития болезни, Персонализация – учет индивидуальных генетических особенностей человека, Партисипаторность – непосредственное участие человека в процессе заботы о своем здоровье. Данная парадигма имеет право на жизнь и дальнейшее развитие, так как в последние годы активно исследуется роль средовых и генетических факторов риска в развитии мультифакториальных заболеваний, в том числе и инсульта любого генеза, что, несомненно, определяет персонализацию лечения. Появляется все больше работ, подтверждающих гипотезу генетической детерминированности острого нарушения мозгового кровообращения [1-8]. Количество изученных генетических

предикторов развития острого нарушения мозгового кровообращения постоянно возрастает, что дает право говорить о генетическом полиморфизме данной патологии.

Полиморфные аллельные варианты rs619203 хромосомы 6q22, согласно данным литературы, изучались при тромбоэмболическом инсульте. Большое исследование было проведено японскими учеными. Было проанализировано 50 полиморфизмов в 38 кандидатных генах методами полимеразной цепной реакции и секвенирования. Установлено, что полиморфизм rs619203 (G→C (Cys2229Ser) ассоциирован с тромбоэмболическим инсультом [9]. Литературных данных о связи данного полиморфизма с развитием ишемического и геморрагического инсультов обнаружено не было. В Российской популяции полиморфизм рассматриваемого гена у больных с ишемическим и геморрагическим инсультами не изучался.

Цель исследования: изучить роль полиморфизма rs619203 хромосомы 6q22 в развитии острого нарушения мозгового кровообращения.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 152 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения и 475 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 клиничко-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. Клиничко-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 475 человек, средний возраст – $57,41 \pm 7,23$ лет, из которых было 320 мужчин, средний возраст – $57,01 \pm 7,03$ лет и 155 женщин, средний возраст – $58,24 \pm 7,57$ 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-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ, молекулярно-генетическое исследование полиморфизма rs619203 хромосомы 6q22.

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

Результаты анализа CG полиморфизма среди больных инсультом и в контрольной группе представлены в таблице 1. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных с ишемическими инсультами ($62,9\% \pm 4,3$) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($49,3\% \pm 2,3$, $p=0,009$). Таким образом, генотип GG является фактором риска развития ишемического инсульта, отношение шансов обнаружить носителя генотипа GG в группе с ишемическим инсультом составляет 1,459 по сравнению с носителями двух других генотипов. Частоты генотипов CC были статистически незначимо меньше у больных с ишемическим инсультом ($7,3\% \pm 2,3$), чем в группе контроля ($8,0\% \pm 1,2$, $p=0,931$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 хромосомы 6q22 среди больных с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Ишемический инсульт (n=124)		Контроль (n=475)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	78	62,9±4,3	234	49,3±2,3	0,009
CG	37	29,8±4,1	203	43,7±2,3	0,012
CC	9	7,3±2,3	38	8,0±1,2	0,931

Аллели:					
Аллель G	193	77,8±4,2	671	70,6±1,5	0,030
Аллель С	55	22,2±4,2	279	29,4±1,5	0,030
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,459;1,048-2,031				
Генотип GG	78	62,9±4,3	234	49,3±2,3	0,009
Генотипы CG+CC	46	37,3±4,3	241	50,7±2,3	0,009
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,746;1,163-2,622				

Примечание: р - уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Нами было проанализировано распределение генотипов и аллелей rs619203 хромосомы 6q22 среди женщин, имеющих ишемический инсульт. По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди женщин с ишемическим инсультом (58,0%±7,0) была выше по сравнению с контрольной группой (47,7%±4,0), но результаты были статистически не значимы. Частота гетерозиготных носителей CG среди женщин с ишемическим инсультом (30,0%±5,4) была несколько ниже в сравнении с группой контроля (45,2%±4,0). Такая же тенденция наблюдалась и у носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю CC - в группе контроля (7,1%±2,1) в сравнении с группой женщин с ишемическим инсультом (12,0%±3,8), результаты статистически не значимы.

В таблице 2 представлено распределение генотипов и аллелей rs619203 хромосомы 6q22 среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы. Как видно из представленных данных, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у мужчин с ишемическим инсультом составила 66,2%±5,5, гетерозиготного генотипа CG – 29,7%±4,1и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 4,1%±1,8. Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди больных мужчин с ишемическими инсультами (66,2%±5,5) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (50,0%±2,8, p=0,017) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 хромосомы 6q22 среди мужчин с ишемическим инсультом и лиц контрольной группы

Генотипы:	Мужчины с ишемическим инсультом (n=74)		Контроль (n=320)		p
	n	%±m	n	%±m	

GG	49	66,2±5,5	160	50,0±2,8	0,017
CG	22	29,7±4,1	133	41,6±2,8	0,081
CC	3	4,1±1,8	27	8,4±1,6	0,299*
Аллели:					
Аллель G	120	81,1±3,2	453	70,8±1,8	0,015
Аллель C	28	18,9±3,2	187	29,2±1,8	0,015
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,769;1,133-2,761				
Генотип GG	49	66,2±5,5	160	50,0±2,8	0,017
Генотипы CG+CC	25	33,8±5,5	160	50,0±2,8	0,017
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,960;1,155-3,327				

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

При анализе распределения частот генотипов и аллелей rs619203 хромосомы 6q22 среди больных с геморрагическим инсультом и лиц контрольной группы были получены следующие результаты. Частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у больных с геморрагическим инсультом составила 63,0%±9,3, гетерозиготного генотипа CG–29,6%±7,3 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 7,4%±4,2. В контрольной группе 49,3%±2,3 являлись носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю, 42,7%±2,3 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 8,0%±1,2–носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. Суммарное значение частот гетерозиготного генотипа CG и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (носители других генотипов) встречалось у больных с геморрагическим инсультом в 37,0%±9,3, в группе контроля - 50,7%±2,3, (ОШ=0,571; 95% ДИ 0,256–1,273). Таким образом, не установлено статистически значимого преобладания ни по одному из генотипов между больными с геморрагическим инсультом и лицами группы контроля.

В подгруппе женщин с геморрагическим инсультом частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю составила 63,6%±14,5, в группе контроля - 47,7%±4,0. Частота гетерозиготных носителей CG среди женщин с геморрагическим инсультом (27,3%±13,4) была несколько ниже в сравнении с группой контроля (45,2%±4,0). Кроме того, наблюдалось незначительное преобладание носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю (9,1%±8,7) в сравнении с группой контроля (7,1%±2,1). Однако результаты статистически не значимы. Частота носителей аллеля G среди женщин с геморрагическим инсультом составила 77,3%±8,9%, у лиц контрольной группы – 70,3%±2,6. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: женщины с

геморрагическим инсультом – $22,7\% \pm 8,9$ и контрольная группа – $29,7\% \pm 2,6$. Таким образом, не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между женщинами с геморрагическим инсультом и группой контроля.

В подгруппе мужчин с геморрагическим инсультом $62,5\% \pm 12$, являлись носителями распространенного генотипа GG; $31,3\% \pm 11,6$ – носителями гетерозиготного генотипа CG и $6,3\% \pm 6,1$ – носителями редкого генотипа CC. В группе контроля соответственно частота генотипа GG составила $50,0\% \pm 2,8$, генотипа CG - $41,6\% \pm 2,8$, генотипа CC - $8,4\% \pm 1,6$ ($p > 0,05$). Частота носителей аллеля G среди мужчин с геморрагическим инсультом составила $78,1\% \pm 7,3$ у лиц контрольной группы – $70,8\% \pm 1,8$. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: мужчины с геморрагическим инсультом – $21,9\% \pm 7,3$ и контрольная группа – $29,2\% \pm 1,8$. Таким образом, не выявлено статистически значимых отличий ни по одному генотипу между мужчинами с геморрагическим инсультом и группой контроля.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволили установить роль хромосомы 6q22 в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения у лиц сибирской популяции. Статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по распространенному аллелю GG у пациентов с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой свидетельствует о том, что указанный генотип является генетическим фактором риска развития ОНМК по ишемическому типу. Отсутствие статистически значимых результатов при анализе полиморфных аллельных вариантов rs619203 хромосомы 6q22 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 rs619203 хромосомы 6q22 может использоваться в качестве генетического маркера острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Наличие у пациента гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю статистически значимо повышает риск развития ишемического инсульта.

Список литературы

1. Ассоциация полиморфизмов RS10912745 и RS4916375, расположенных в кластере

генов флавиносодержащих монооксигеназ, с развитием ишемического кардиоэмболического инсульта / Т. В. Тупицына, Е. А. Бондаренко, П. А. Сломинский [и др.] // Генетика. – 2012. – Т. 48, № 5. – С. 672.

2. Кузнецова, Т. Ю. Генетические особенности ишемического инсульта в различных этнических группах, проживающих на территории Республики Мордовия / Т. Ю. Кузнецова // Фундам. исслед. – 2014. – № 7-5. – С. 980-982.

3. Кузнецова, Т. Ю. Роль генетической предрасположенности в инсульте / Т. Ю. Кузнецова, А. А. Фирсов // Мед. альм. – 2013. – № 1(25). – С. 109-110.

4. Поліморфізм гена матричного Gla-протеїну у хворих на атеросклероз з ішемічним інсультом [Полиморфизм гена матричного GLA-белка у больных атеросклерозом с ишемическим инсультом] / В. Ю. Гарбузова, О. І. Матлай, Ю. О. Атаман [и др.] // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 14-21.

5. Association of IL8 and IL10 gene allelic variants with ischemic stroke risk and prognosis / A. M. Kucherenko, D. V. Shulzhenko, S. M. Kuznetsova [et al.] // Biopolymers and cell. – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 234-238.

6. Fornage, M. Genetics of stroke / M. Fornage // Curr. Atheroscler. Rep. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 167-174.

7. Genetic variants, cardiovascular risk and genome-wide association studies / O. Companioni, F. R. Esparragón, A. M. Fernández-Aceituno [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2011. – Vol. 64, № 6. – P. 509-514.

8. 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.

9. Yamada Y., Metoki N., Yoshida H. et al. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals // Stroke. – 2008. – Vol. 39, № 8. – P. 2211-2218.

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.