

# Влияние разных вариантов полиморфизмов генов на развитие ишемического инсульта в московской популяции

В.Н.Шишкова, А.Ю.Ременник, О.Н.Бугаева, В.В.Валяева, В.М.Шкловский, Ю.А.Фукалов  
ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Ежегодная смертность от инсультов в России – одна из наиболее высоких в мире. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30%. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают примерно 1/2 заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% – не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом [1].

Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с возможным наследственным компонентом. Традиционные модифицируемые факторы риска ИИ представлены в табл. 1. Эпидемиологические исследования показали, что в развитии ИИ важную роль также играют наследственные генетические факторы. Показана ассоциация полиморфных вариантов генов с риском развития инсульта в разных популяциях, в том числе в России [2]. Многие исследования были сосредоточены на потенциальных генетических эффектах полиморфизмов генов аполипопротеина Е (АпоЕ) и метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) на риск возникновения ИИ. Тем не менее все еще существуют несоответствия полученных данных в разных популяциях по ассоциации полиморфизма генов АпоЕ и МТНFR с риском возникновения первого ИИ. В отличие от других регионов России московская популяция не была ранее изучена на предмет данных ассоциации и оценки шансов развития первого ИИ.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности разных вариантов полиморфизмов генов АпоЕ и МТНFR в московской популяции, а также ассоциации с развитием ИИ.

## Материалы и методы

В исследование вошли 440 пациентов: москвичи, проходившие лечение после перенесенного первого острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – ИИ в Центре патологии речи и нейрореабилитации в 2010–2013 гг., и 225 здоровых добровольцев из московской популяции, которые составили контрольную группу.

Верификация типов перенесенного ОНМК у больных осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. В общей группе больных с ОНМК в соответствии с Международной классификацией болезней 9-го пересмотра учетными были следующие клинические формы и коды инсульта: 433 – инфаркт мозга неэмболический, 434 – инфаркт мозга вследствие тромбоэмболии сосудов, 435 – преходящие нарушения мозгового кровообращения. Мы использовали анкеты-опросники собственной разработки для полной оценки информации о всех участниках исследования. Содержание анкеты включало основную информацию о перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, статус курения и употребление алкоголя, а также наследственный анамнез по инсульту и другим сердечно-сосудистым заболеваниям, наследственным соматическим и психическим заболеваниям. Невролог осуществлял осмотр всех пациентов, отобранных для участия в проекте, – госпитализированных и группу контроля. Критерии исключения из исследования: наличие мозговой аневризмы, болезнь Альцгеймера, деминция любого генеза или болезнь Паркинсона, перенесенная операция на головном мозге. От всех участников исследования или их законных представителей было получено письменное информированное согласие.

Всем участникам исследования проводился забор крови для генотипирования по методике J.Nixson и D.Vernier [3]. Ген АпоЕ размером 3,7 кб включает четыре экзона и расположен на хромосоме 19 [4]. В данной работе ген АпоЕ тестировался на наличие полиморфизма в позиции 3937С/Т и 4075С/Т. Эта замена азотистых оснований в ДНК определяет изменение в структуре аминокислотной последовательности белка и приводит к синтезу белка с аминокислотами цистеином или аргинином в положении 112 и 158. При этом формируются наиболее распространенные аллельные варианты:  $\epsilon 2$  (Cys112, Cys158);  $\epsilon 3$  (Cys112, Arg158) и  $\epsilon 4$  (Arg112, Arg158) и формируемые ими генотипы: три гомозиготных ( $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ) и три гетерозиготных ( $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ).

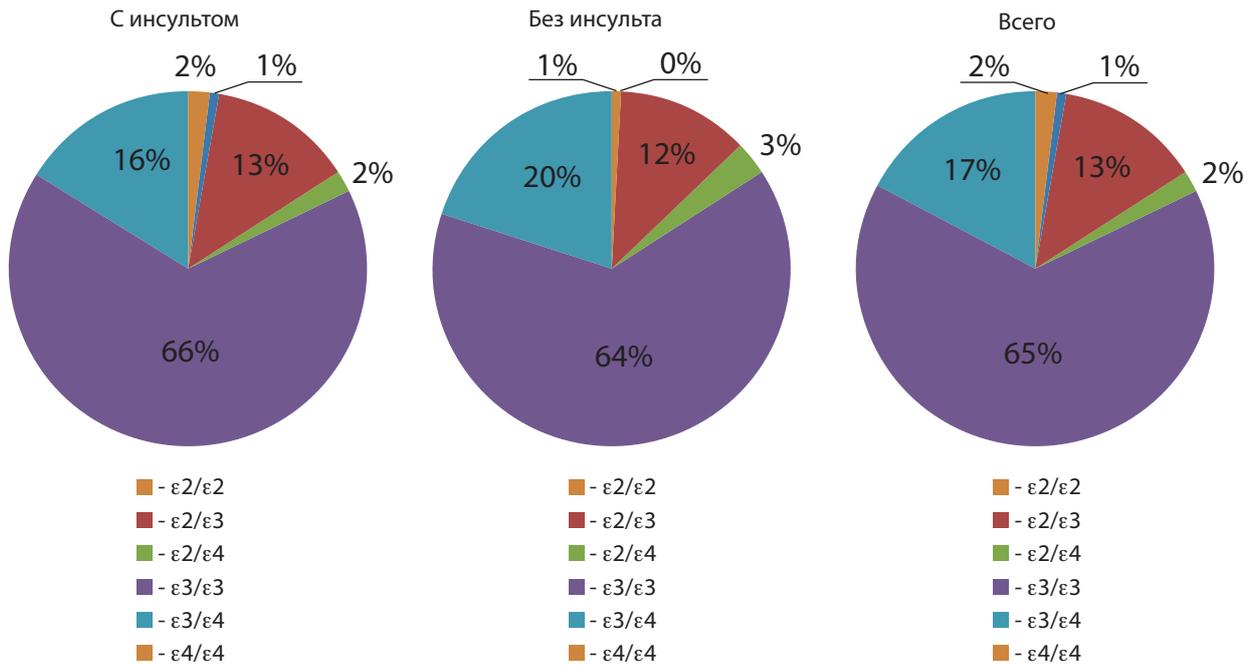
Ген МТНFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1р36.3) и состоит из 11 экзонов [5]. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов. Существует ряд аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность фермента, но большинство этих вариантов редки. Практическое значение имеют два полиморфизма: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7, которые и были протестированы в данном исследовании.

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6,0 для Windows. Распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Модель логистической регрессии была использована для оценки отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1. Основные факторы риска ишемических цереброваскулярных заболеваний

Факторы риска	
Некорректируемые	Корректируемые
Пожилый и старческий возраст	Артериальная гипертония
Наследственная отягощенность	Курение
Перенесенные транзиторные ишемические атаки или ИИ	Заболевания сердца
	Атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий
	Гиперхолестеринемия
	Сахарный диабет

**Распределение генотипов АпоЕ.**



**Результаты**

Средний возраст пациентов в группе ИИ составил 61,3±2,5 года, в группе контроля – 66,1±3,9. Распределение генотипов АпоЕ представлены на рисунке.

Как видно из представленных результатов, наиболее распространенной в обеих группах московской популяции (с ИИ и без такового) является аллель ε3, как у мужчин, так и у женщин, тогда как генотип ε4/ε4 встречается реже всего. Генотип ε2/ε2 был выявлен только в группе женщин, перенесших ИИ. ОШ развития первого ИИ в московской популяции в зависимости от генотипа АпоЕ представлено в табл. 2.

Не было найдено значимой связи между полиморфизмами гена АпоЕ и развитием ИИ в московской популяции. Далее при сравнении ОШ развития ИИ для разных генотипов АпоЕ достоверной разницы выявлено не было (ε2/ε2 против ε3/ε3, ОШ 1,97, 95% ДИ

0,10–38,75; ε2/ε3 против ε3/ε3, ОШ 1,09, 95% ДИ 0,54–2,22; ε2/ε4 против ε3/ε3, ОШ 0,44, 95% ДИ 0,11–1,75; ε3/ε3 против ε3/ε4, ОШ 1,18, 95% ДИ 0,62–2,25; ε3/ε3 против ε4/ε4 ОШ 0,97, 95% ДИ 0,16–6,02).

Распределение частот аллелей и генотипов МТНFR показано в табл. 3.

Гомозиготные минорные мутации в группе пациентов с ИИ составили для полиморфизма А1298С 11%, С677Т – 13%, в группах без инсульта – 7 и 10% соответственно. Не было найдено значимой связи между полиморфизмами гена МТНFR и развитием ИИ в московской популяции.

**Заключение**

Таким образом, в результате проведенного исследования мы не обнаружили достоверной связи между разными вариантами аллельного полиморфизма генов АпоЕ и МТНFR и развитием ИИ в московской популяции, также не было обнаружено разницы в распространенности разных вариантов аллельного полиморфизма двух исследуемых генов в группе перенесших ИИ и здоровых людей. Результаты нашего исследования свидетельствуют о возможно более выраженном влиянии на риск развития ИИ традиционных модифицируемых факторов риска, что делает еще более значимым контроль за уровнем артериального

**Таблица 2. Риск развития инсульта в зависимости от генотипа АпоЕ**

ε2/ε2	ОШ* (95% ДИ)				
	ε2/ε3	ε2/ε4	ε3/ε3	ε3/ε4	ε4/ε4
-	1,20 (0,74–1,95)	0,64 (0,24–1,69)	1,09 (0,78–1,52)	0,73 (0,49–1,11)	1,76 (0,42–7,26)

\*ОШ наступления инсульта в указанном генотипе ко всей популяции.

**Таблица 3. Частота аллелей и генотипов гена МТНFR**

Полиморфизм МТНFR	n	Генотип	С инсультом, n	Частота, 95% ДИ, с инсультом	Без инсульта, n	Частота, 95% ДИ, без инсульта	ОШ	95% ДИ
А1298С	667	A/A	197	0,45 (0,40–0,50)	102	0,45 (0,38–0,51)	1,02	0,74–1,40
		A/C	193	0,44 (0,39–0,49)	110	0,48 (0,41–0,55)	0,85	0,62–1,17
		C/C	48	0,11 (0,08–0,14)	17	0,07 (0,05–0,12)	1,51	0,85–2,67
		A-аллель	587	0,67 (0,64–0,70)	314	0,69 (0,64–0,73)	0,93	0,73–1,19
		A-аллель	289	0,33 (0,30–0,36)	144	0,31 (0,27–0,36)	1,07	0,84–1,37
С677Т	488	C/C	152	0,50 (0,44–0,56)	85	0,46 (0,39–0,54)	1,16	0,81–1,68
		C/T	113	0,37 (0,31–0,43)	81	0,44 (0,37–0,52)	0,75	0,52–1,09
		T/T	39	0,13 (0,09–0,17)	18	0,10 (0,06–0,15)	1,34	0,75–2,40
		C-аллель	417	0,69 (0,65–0,72)	251	0,68 (0,63–0,73)	1,02	0,77–1,34
		T-аллель	191	0,31 (0,28–0,35)	117	0,32 (0,27–0,37)	0,98	0,71–1,30

Примечание: n – объем выборки, полученный для каждой группы пациентов.

давления, холестерина и массой тела пациента. Также требуется проведение дальнейших исследований по выявлению значимых ассоциаций других факторов риска с генетическими детерминантами ИИ.

#### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2007; 8: 4–10.

2. Боринская С.А., Калына Н.Р., Санина Е.Д. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е в популяциях России и сопредельных стран. *Генетика*. 2007; 43 (10): 1434–9.

3. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HbaI. *J Lipid Res* 1990; 31 (3): 545–8.

4. Davignon J, Gregg R, Sing C. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *J Davignon Arteriosclerosis* 1988; 8: 1–21.

5. Quéré I, Perneger TV et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *Lancet* 2002; 359: 747–52.

## Значение популяционных исследований стабильной стенокардии в определении риска неблагоприятного прогноза, связанного с особенностями течения заболевания

Е.В.Соляник, Е.В.Елисеева, Б.И.Гельцер, Е.В.Ефищенко

ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток

В последнее время неуклонно возрастает интерес к эпидемиологическим исследованиям сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку изучение структуры факторов риска (ФР), способствующих развитию и прогрессированию этой патологии, а также распределения разных вариантов течения ишемической болезни сердца (ИБС) позволяет с большей точностью определить наиболее перспективные направления в диагностике, лечении и профилактике заболевания. Большинство российских клинических исследований ИБС и, в частности, стабильной стенокардии (СС) содержит значительную эпидемиологическую часть, которая официально указывается в протоколе исследования. Первым эпидемиологическим описанием популяции больных с СС были результаты проведенного в 2001 г. международного исследования ATP Survey (Angina Treatment Parrent). В российском сегменте этого исследования изучены течение, ФР и особенности терапии у 1653 больных с СС [1, 2]. Именно тогда стало понятно, что популяция больных с СС весьма разнородна. Значительные различия в течении, структуре ФР, тяжести заболевания и организации лечебных мероприятий были отмечены у пациентов, проживающих в России, и у больных с СС других европейских стран. Причина такой разнородности в большей степени заключалась в существенной разнице организационно-методических подходов к регистрации, наблюдению и лечению больных, обусловленной структурой системы здравоохранения в этих странах. Географический фактор не имел существенного значения, поскольку изучалась популяция больных, проживающих в Европе. В последующем довольно большое число исследователей обращались к изучению популяции больных с СС, в том числе с определением эпидемиологических особенностей этой категории больных [3–6]. Практически все исследования были проспективными, некоторые имели ретроспективную часть, обусловленную поставленными задачами, в большинстве из них проводилась рандомизация для последующего клинического наблюдения за группами пациентов и получения определенных выводов о влия-

нии на течение и прогноз заболевания при использовании того или иного вида терапии. Исследования в большинстве были клиническими и содержали развернутую клинико-эпидемиологическую характеристику изучаемой популяции, полученную на этапе скрининга [4, 5, 7–9]. Однако попытки проанализировать полученные результаты единичны, сравнению подвергаются данные двух, иногда трех эпидемиологических исследований, что не позволяет обрисовать общую картину. Одним из инструментов, дающих возможность оценить эпидемиологическую характеристику популяции пациентов с той или иной патологией и качество проводимой терапии, является регистр – организованная система сбора информации об определенной категории пациентов. С учетом согласованного мнения экспертов-кардиологов в 2010 г. стартовал всемирный регистр больных со стабильной ИБС (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease – CLARIFY). Исследование является проспективным, срок наблюдения составит 5 лет [10]. Тем не менее в настоящее время рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний базируются на положениях, разработанных европейскими или американскими кардиологами с учетом особенностей структуры ФР и течения заболевания в европейской или американской популяции больных. Совершенно очевидно, что экстраполировать эти данные на российскую популяцию больных в полной мере невозможно, хотя бы из-за выраженной климатической гетерогенности. Мнения экспертов по этому поводу отсутствуют, исследований, связывающих целесообразность и эффективность современных медикаментозных вмешательств в разных климатических зонах, нет. В связи с этим представляется актуальным проведение популяционных исследований на региональном уровне для выяснения особенностей течения заболевания с учетом климатического фактора, что позволит учитывать его влияние на прогноз и, исходя из этого, максимально оптимизировать лечебно-диагностические и профилактические мероприятия.