

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.1:575



Клинические и генетические предикторы ишемического инсульта

С. Ю. Никулина¹, А. А. Чернова^{1, 2},
Д. А. Никулин^{1, 2}, В. Н. Максимов³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, Россия

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Никулина Светлана Юрьевна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
11.03.25 и принята к печати 25.09.25.

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфных вариантов rs3025058 гена *ММР-3* с ишемическим инсультом у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. **Материалы и методы.** Основная группа, вошедшая в наше исследование, — 255 больных, госпитализированных в стационар по поводу ишемического инсульта. Для осуществления исследования «случай-контроль» была подобрана по полу и возрасту контрольная группа, представленная пациентами без ишемического инсульта, в количестве 272 человек. Распределение пациентов основной группы по возрасту было следующее: от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0]; возраст пациентов без ишемического инсульта (контрольная группа) — от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Половой состав основной группы — 154 мужчины [56,5; 51,0–62,0 года] и 101 женщина [57,0; 51,0–62,0 года]; контрольной группы — 170 мужчин [55,0; 51,0–62,0 года] и 102 женщины [55,0; 51,0–62,0 года]. Госпитализированным в стационар больным с ишемическим инсультом проводили клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ показателей свертывающей системы крови. Был проведен молекулярно-генетический анализ (полиморфные варианты rs3025058 гена *ММР-3*). Все пациенты подписали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов с ишемическим инсультом в исследование продолжался три года. **Результаты.** Доказаны статистически значимые ассоциации между носительством генотипа 5а/5а, аллелем 5а гена *ММР-3* и ишемическим инсультом. Кроме того, выявлены ассоциации с данным генотипом среди лиц мужского пола с ишемическим инсультом в подгруппах пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и дислипидемией. В подгруппе пациентов с нарушениями ритма сердца статистически значимые результаты получены только для аллеля 5а гена *ММР-3*, а в подгруппе женщин с ишемическим инсультом, подгруппах пациентов с артериальной гипертензией и гиперкоагуляцией значимых ассоциаций носительства однонуклеотидного варианта rs3025058 (5а/6а) гена *ММР-3* с ишемическим инсультом не

выявлено. **Заключение.** Гомозиготный генотип 5a/5a и аллель 5a гена *MMP-3* могут являться генетическими предикторами ишемического инсульта. Изучение генетических факторов развития ишемического инсульта необходимо для создания персонализированного подхода к ведению пациента на амбулаторном и стационарном этапе оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетические маркеры, однонуклеотидный вариант rs3025058 гена *MMP-3*, полиморфизм гена *MMP-3*, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Никулина С. Ю., Чернова А. А., Никулин Д. А., Максимов В. Н. Клинические и генетические предикторы ишемического инсульта. Артериальная гипертензия. 2025;31(4):280–288. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2496>. EDN: HDELWC

Clinical and genetic predictors of ischemic stroke

S. Yu. Nikulina¹, A. A. Chernova^{1, 2},
D. A. Nikulin^{1, 2}, V. N. Maksimov³

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Svetlana Yu. Nikulina,
V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka str.,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Received 11 March 2025;
accepted 25 September 2025.

Abstract

Objective. To investigate the associations of polymorphic variants rs3025058 of the *MMP-3* gene with ischemic stroke occurrence in patients with cardiovascular pathology in a case-control study. **Design and methods.** The main group included 255 patients admitted to the hospital due to ischemic stroke. The control group included age- and sex-matched 272 patients without ischemic stroke. The age in the main group varied from 32 to 69 years [57,0; 51,0–62,0], the age of patients without ischemic stroke (control group) varied from 37 to 68 years [55,0; 51,0–62,0]. The main group included 157 men [56,5; 51,0–62,0 years] and 103 women [57,0; 51,0–62,0 years]. The control group included 170 men [55,0; 51,0–62,0 years] and 102 women [55,0; 51,0–62,0 years]. Hospitalized patients with ischemic stroke underwent clinical examination, computed tomography scans of the brain, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of extracranial brachiocephalic arteries, daily monitoring of blood pressure and heart rate, analysis of the blood coagulation parameters. A molecular genetic analysis was performed (polymorphic variants rs3025058 of the *MMP-3* gene). The recruitment lasted for three years. **Results.** We found statistically significant associations between the 5a/5a genotype, the 5a allele of the *MMP-3* gene and ischemic stroke. In the subgroup of patients with cardiac arrhythmias, the associations were significant only for the 5a allele, while there were no significant associations between ischemic stroke occurrence and rs3025058 (5a/6a) of the *MMP-3* gene in the subgroup of women with ischemic stroke, subgroups of patients with arterial hypertension and hypercoagulation. Genotype 5a/5a and allele 5a were associated with the ischemic stroke in the whole group, as well as in males, and in subgroups with atherosclerosis of brachiocephalic arteries and dyslipidemia. In the subgroup of patients with cardiac arrhythmias, only 5a allele of the *MMP-3* gene was associated with ischemic stroke, while no associations were found between the rs3025058 (5a/6a) allele of the *MMP-3* gene and ischemic stroke in females, and in subgroups with arterial hypertension and hypercoagulation. **Conclusion.** The homozygous genotype 5a/5a and the 5a allele of the *MMP-3* gene might be genetic predictors

of ischemic stroke. The study of the genetic risk factors for ischemic stroke is important for the personalized approach to the management of both outpatients and inpatients with cardiovascular diseases.

Key words: cerebrovascular accident, genetic markers, single nucleotide polymorphism rs3025058 of the MMP3 gene, cardiovascular diseases

For citation: Nikulina SYu, Chernova AA, Nikulin DA, Maksimov VN. Clinical and genetic predictors of ischemic stroke. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(4):280–288. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2496>. EDN: HDELWC

Введение

Полиморфный локус rs3025058, изменение нуклеотидной последовательности — 1171dupA, локализуется в промоторе гена *MMP-3*. Здесь присутствует функциональная однонуклеотидная полиморфная замена, расположенная в регуляторной области гена, которая может изменять показатели экспрессии этого гена. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* участвует в настройке количественных значений *MMP-3*. Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это комплекс ферментов, которые могут воздействовать на целостную структуру белка внеклеточного матрикса, постепенно разрушая ее, что ведет к ремоделированию сердца и сосудов. Несмотря на однородность семейства матриксных металлопротеиназ, каждая имеет свои функциональные особенности и механизм действия.

Матриксные металлопротеиназы ассоциированы с развитием атеросклероза и инфаркта миокарда. R. Hassanzadeh-Makoui с соавторами (2020) провели метаанализ полиморфизмов матриксных металлопротеиназ (ММП)-9 (C1562T), ММП-9 (R279Q), ММП-9 (P574R) и ММП-9 (R668Q) и их влияния на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС). Полиморфизм ММП-9 (C1562T) был связан с повышенным риском ИБС при доминантной модели (отношение шансов odds ratio (OR) = 1,41, $p < 0,001$), рецессивной модели (OR = 1,59, $p < 0,001$), аллельной модели (OR = 1,38, $p < 0,001$), модели ТТ по сравнению с СС (OR = 1,70, $p < 0,001$) и модели СТ по сравнению с СС (OR = 1,35, $p < 0,001$) [1].

А. В. Понасенко с соавторами (2024) выявили ассоциации полиморфных вариантов rs626750 (ММП3) и rs2277698 (TIMP2) с развитием ИБС с сопутствующим метаболическим синдромом, однако не было выявлено зависимости сывороточных уровней ММП от генотипов [2].

Однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs3025058 был впервые описан в 1995 году как вариант, влияющий на регуляцию гена *MMP-3*. ММП3 также называется стромелизин-1 или трансин и представляет собой протеогликаназу, тесно связанную с коллагеназой (ММП1; 120353), с широким спектром субстратной специфичности. Это секретируемая металлопротеиназа, вырабатываемая преимущественно клетками соединительной ткани. Вместе

с другими металлопротеиназами она может синергетически разрушать основные компоненты внеклеточного матрикса [3–5].

М. И. Москаленко с соавторами (2020) [6] и В. П. Михин с соавторами (2022) [7] выявили ассоциацию полиморфизма этого гена с развитием артериальной гипертензии. Была показана ассоциация полиморфного варианта rs3025058 гена ММП3 с аневризмой брюшной аорты [8].

Атеросклероз и гиперкоагуляция — это основа не только острого инфаркта миокарда, но и острого нарушения мозгового кровообращения, поэтому исследователи уделили внимание выяснению ассоциаций ОНВ rs3025058 (5a/6a) гена *MMP-3* с развитием инсульта.

Исследование, проведенное в китайской популяции, показало, что аллель 5A rs3025058 является генетическим предиктором развития ишемического инсульта в данной популяции [9].

Согласно вышеуказанным литературным источникам, значимость полиморфизма rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* в развитии ишемического инсульта различается в разных популяциях и определяется рядом дополнительных факторов в этих популяциях.

В отличие от нашей ранней оригинальной статьи по данной теме исследования [10], в текущей статье представлен анализ полиморфизма гена ММП-3 не только у мужчин, но и у лиц женского пола, которые не упоминаются в предыдущей статье, а также данные о частотах аллелей ОНВ rs3025058 (5a/6a) в группе обследованных с ишемическим инсультом, с учетом сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, и обследованных без ишемического инсульта.

Материалы и методы

Наше исследование было проведено по принципу «случай-контроль». Основная группа исследования — 255 больных с ишемическим инсультом. Контрольная группа — 272 пациента без ишемического инсульта. Исследование было реализовано согласно стандарту надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и опиралось на принципы Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участву-

ющих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, утвержденное Этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 29 от 18.01.2011 г.). Половозрастной состав участников основной группы был следующим: возрастной диапазон обследуемых основной группы — от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], подгруппы пациентов без ишемического инсульта (контрольная группа нашего исследования) — от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. В основной группе было 154 мужчины [56,5; 51,0–62,0 года] и 101 женщина [57,0; 51,0–62,0 года]. В группе пациентов без ишемического инсульта было 170 мужчин [55,0; 51,0–62,0 года] и 102 женщины [55,0; 51,0–62,0 года]. Показатели в скобках указывают медиану возраста и нижние и верхние квартили — [Me; Q25–Q75].

Пациенты основной группы были госпитализированы 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 (УЗДС) экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Каждый пациент был обследован на предмет основного заболевания. Ни у одного из пациентов основной группы не была выявлена хроническая ИБС. У 249 пациентов основной группы из 255 была диагностирована гипертоническая болезнь. Половой состав пациентов с гипертонической болезнью, осложненной ишемическим инсультом, был следующим: 153 мужчины и 96 женщин. Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии и фибрилляция предсердий зарегистрированы у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). В обследуемой группе больных с ишемическим инсультом были выявлены следующие факторы риска: 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). Кроме того, у 28 обследуемых (19 мужчин и 9 женщин) при сборе анамнеза был выявлен отягощенный семейный анамнез по ишемическому инсульту.

По этиопатогенетическим типам распределение инсультов в нашей выборке было следующим: атеротромботический — 160 пациентов (62,74%), кардиоэмболический — 31 пациент (12,16%), лакунарный инсульт у 12 пациентов (4,71%), 52 пациента с ишемическим инсультом неустановлен-

ной этиологии (20,39%). Поражение ЛСМА (левой средней мозговой артерии) — 185 пациентов из 255 (72,55%), поражение ПСМА (правой средней мозговой артерии) — 40 пациентов из 255 (15,68%), поражение в ВББ (в вертебро-базиллярном бассейне) — 22 пациента из 255 (8,63%), поражение в ЛЗМА (левой задней мозговой артерии) — 8 больных из 255 (3,13%).

По результатам УЗДС БЦА признаки нестенозирующего атеросклероза магистральных сосудов головного мозга в виде неоднородного утолщения интимы были выявлены у 31 пациента из 255 (12,16%). У 129 пациентов из 255 (50,59%) верифицированы атеросклеротические бляшки с разными степенями стеноза. Стеноз 10–20% выявлен у 2 пациентов из 129 (1,55%), стеноз 20–30% — у 37 пациентов из 129 (28,68%), стеноз 30–40% — у 38 пациентов (29,46%), стеноз 40–50% — у 16 пациентов из 129 (12,4%), стеноз 50–60% — у 17 человек из 129 (13,18%), стеноз 60–70% — у 5 человек из 129 (3,88%), стеноз более 70% до субтотального — 14 человек из 129 (10,85%). Гемодинамически значимые симптомные стенозы (50% и более) верифицированы у 36 пациентов из 129 пациентов (27,91%), стенозы от 20 до 50% наблюдались у 93 пациентов из 129 (72,09%).

Контрольная группа нашего исследования — это популяционная выборка жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта НАРПЕЕ, и скрининга молодого населения Новосибирска, выполненного в 2013–2017 годах. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. УЗДС БЦА в контрольной группе не проводилось. В группе контроля артериальная гипертензия 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.

Генетический анализ венозной крови лиц основной и контрольной групп проводили в НИИТГПМ — филиале ИЦиГ СО РАН г. Новосибирск. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНВ rs3025058 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в со-

ответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе StepOnePlus методом ПЦР в реальном времени. Результаты молекулярно-генетического анализа получены на 255 пациентах основной группы и 272 пациентах контрольной группы.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22. При проведении 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.

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 <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

Результаты

Верифицированные частоты генотипов и аллелей ОНВ rs3025058 (5a/6a) гена *MMP-3* у больных с ишемическим инсультом и обследованных без ишемического инсульта указаны в таблице. Верифицировано, что генотип 5a/5a и аллель 5a гена *MMP-3* ассоциированы с ишемическим инсультом. Генотипы 5a/6a и 6a/6a гена *MMP-3* не показали статистически значимых различий в этом исследовании «случай-контроль» (табл.).

При обследовании женщин с ишемическим инсультом в сравнении с женщинами без ишемического инсульта по ОНВ rs3025058 (5a/6a) статистиче-

Таблица

ВАРИАЦИИ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРИАНТА RS3025058 (5A/6A) СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

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

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; m — относительная величина исследуемого показателя; p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

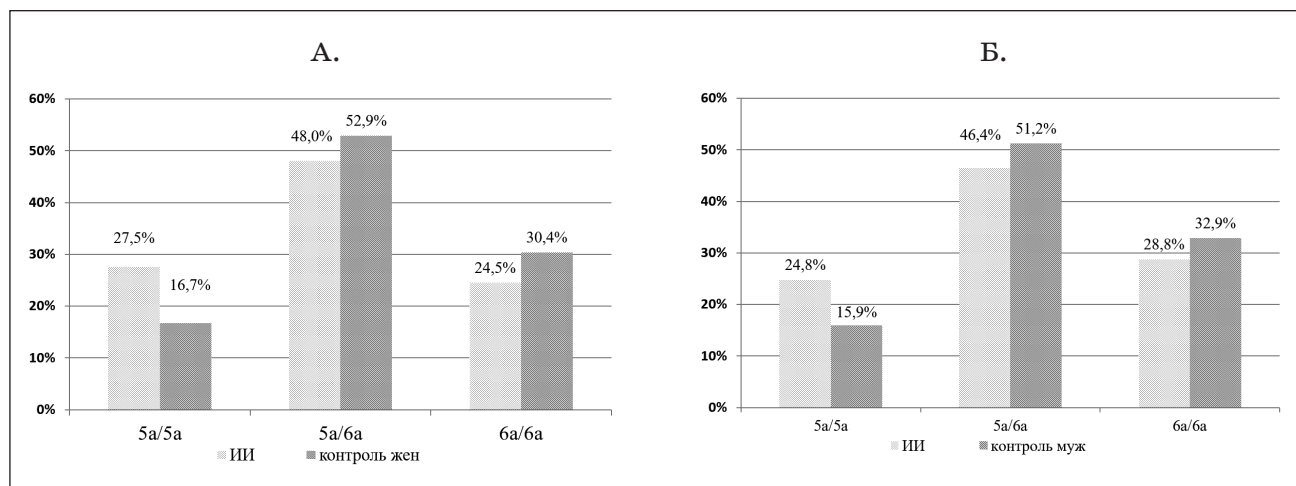


Рисунок 1. Частоты генотипов однонуклеотидного варианта rs3025058 (5a/6a) гена MMP-3 у лиц с ишемическим инсультом и обследованных без ишемического инсульта

Примечание: А. Подгруппа лиц женского пола; Б. Подгруппа лиц мужского пола. ИИ – ишемический инсульт.

ски значимых различий выявлено не было. У лиц женского пола с ишемическим инсультом генотип 5a/5a гена *MMP-3* был верифицирован в 27,5 %, генотип 5a/6a гена *MMP-3* — в 48,0 %, генотип 6a/6a гена *MMP-3* — в 24,5 %. В группе женщин без ишемического инсульта частота генотипа 5a/5a гена *MMP-3* была 16,7 % ($p = 0,06$), частота генотипа 5a/6a — 52,9 % ($p = 0,48$), частота генотипа 6a/6a — 30,4 % ($p = 0,35$) (рис. 1А).

Мужчины с ишемическим инсультом имели такую же частоту распределения генотипов, как и лица основной группы. Генотип 5a/5a гена *MMP-3* статистически значимо чаще преобладал среди мужского контингента с ишемическим инсультом (24,8 %), в контрольной группе этот генотип составил 15,9 % ($15,9\% \pm 5,49$, $p = 0,045$; отношение шансов (ОШ) 1,75, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,009–3,04). Процентные соотношения генотипа 5a/6a гена *MMP-3* в основной и контрольной группах были близки и составили в основной группе 46,4 %, в контрольной группе лиц мужского пола — 51,2 %, $p = 0,39$ (рис. 1Б).

По частоте гомозиготного генотипа 6a/6a гена *MMP-3* значимых различий между основной и контрольной группами мужчин не выявлено. Генотип 6a/6a гена *MMP-3* в подгруппе мужчин с ишемическим инсультом был верифицирован в 28,8 %, в контрольной группе мужчин — в 32,9 % ($p = 0,42$). Аллель 5a гена *MMP-3* среди мужчин с ишемическим инсультом был определен с частотой 48,0 %, в группе контроля — с частотой 41,5 %. Аллель 6a гена *MMP-3* определен у 52,0 % мужчин с ишемическим инсультом и у 58,5 % мужчин контрольной группы ($p = 0,09$) (рис. 1Б).

Нами были проанализированы частоты носительства генотипов и аллелей ОНВ rs3025058 (5a/6a (C>T) гена *MMP-3* в подгруппах пациентов, перенесших ишемический инсульт, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

В подгруппе пациентов с нарушениями ритма сердца и ишемическим инсультом наблюдалось преобладание носителей генотипа 5a/5a гена *MMP-3* и снижение числа носителей генотипа 6a/6a гена *MMP-3* 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 нарушениями ритма сердца значимо преобладал аллель 5a гена *MMP-3* по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$; ОШ 1,79, 95 % ДИ: 1,05–3,08) (рис. 2).

При анализе частот носительства генотипов и аллелей ОНВ rs3025058 (5a/6a) гена *MMP-3* в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ишемический инсульт, и лиц контрольной группы установлено статистически значимое преобладание носителей генотипа 5a/5a гена *MMP-3* среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ишемическим инсультом (27,7 %5) по сравнению с контролем (16,2 %; $p = 0,004$; ОШ 1,99, 95 % ДИ: 1,23–3,21). Аллель 5a гена *MMP-3* статистически значимо чаще встречался среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ишемическим инсультом, чем в контрольной группе ($p = 0,003$; ОШ 1,38, 95 % ДИ 1,04–1,82) (рис. 2).

Результаты анализа частот генотипов и аллелей исследуемого ОНВ среди пациентов с дислипидемией, перенесших ишемический инсульт, и лиц контрольной группы соответствовали результатам,

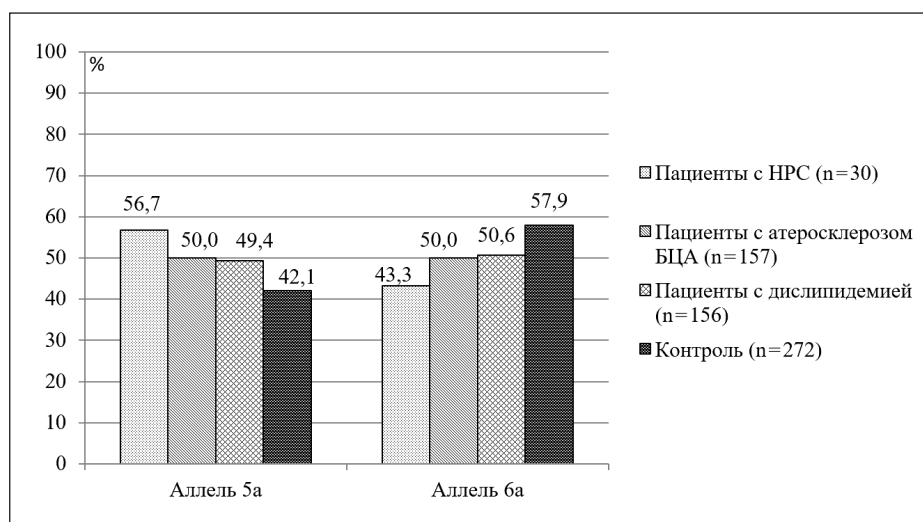


Рисунок 2. Данные о частотах аллелей однонуклеотидного варианта rs3025058 (5a/6a) гена MMP-3 в группе обследованных с ишемическим инсультом, с учетом сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, и обследованных без ишемического инсульта

Примечание: НРС — нарушения ритма сердца; БЦА — брахиоцефальные артерии.

полученным в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ишемическим инсультом. Так, генотип 5a/5a гена *MMP-3* статистически значимо преобладал в подгруппе пациентов с дислипидемией и ишемическим инсультом (26,6%) по сравнению с группой контроля (16,2%; $p = 0,01$; ОШ 1,88, 95% ДИ: 1,16–3,04). В подгруппе пациентов с дислипидемией и ишемическим инсультом частота генотипа 5a/6a гена *MMP-3* составила 45,5%, генотипа 6a/6a гена *MMP-3* — 27,9%. Носительство аллеля 5a гена *MMP-3* значимо чаще встречалось среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ишемическим инсультом, чем в контрольной группе ($p = 0,041$; ОШ 1,34, 95% ДИ 1,01–1,77) (рис. 2).

Обсуждение

В результате нашего исследования определены статистически значимые ассоциации между носительством генотипа 5a/5a и аллелем 5a гена *MMP-3* и наличием ишемического инсульта в общей группе пациентов, а также в подгруппе мужчин, подгруппах пациентов с атеросклерозом БЦА и дислипидемией. В подгруппе пациентов с нарушениями ритма сердца статистически значимые результаты получены только для аллеля 5a гена *MMP-3*, а в подгруппе женщин с ишемическим инсультом, подгруппах пациентов с артериальной гипертензией и гиперкоагуляцией значимых ассоциаций носительства ОНВ rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* с наличием ишемического инсульта не выявлено. Но, конечно, ишемический инсульт подразумевает наличие гиперкоагуляционного статуса у пациентов. В остром периоде ишемического инсульта измене-

ния в системе гемостаза характеризуются признаками развития тромбинемии. В первые сутки ишемического инсульта активируется тромбоцитарное звено гемостаза, угнетается система физиологических антикоагулянтов и снижается активность фибринолитической системы.

Полученные результаты в целом согласуются с литературными данными и объясняются основным механизмом действия rs3025058 (5a/6a) гена *MMP-3* — влиянием на липидный обмен, участием в процессе атеросклероза и разрыве бляшек [1, 3, 4]. При полиморфизме гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа под действием стромелизина происходит разрушение протеогликанов, фибронектина, ламинина и коллагена IV типа.

В опубликованных литературных данных информация о гендерных различиях частот генотипов и аллелей ОНВ rs3025058 (5a/6a) отсутствует, связь ОНВ с ишемическим инсультом подтверждена только в китайской популяции [9]. Для верификации результатов исследования необходимо их воспроизведение на больших выборках.

Заключение

Уточнена важная роль матриксных металлопротеиназ, в частности, матриксной металлопротеиназы 3-го типа, в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Носительство генотипа 5a/5a и аллеля 5a ОНВ rs3025058 (5a/6a) гена *MMP-3* ассоциировано с ишемическим инсультом, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз БЦА и дислипидемия. Можно предположить, что носи-

тели генотипа 5a/5a полиморфного локуса — 1171 гена *MMP-3* представляют особую популяцию высокого генетического риска ишемического инсульта, поэтому именно эти пациенты с факторами риска составляют приоритетную группу диспансерного наблюдения. В этой группе необходима организация эффективных профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов и предотвращение у них преждевременной смертности. Данный подход в большей степени актуален для амбулаторного звена и может быть успешно использован в поликлинической работе.

Потребуется еще немало экспериментальных, клинических, биоинформационных исследований, чтобы приблизиться к большему пониманию нюансов развития таких сложных процессов в развитии ишемического инсульта. Хотя уже сейчас на основе полученных данных необходимо рассматривать алгоритмы первичной профилактики ишемического инсульта при наличии данных генетических предикторов заболевания, особенно в семьях этих пациентов.

Хотя мультифакторные заболевания, к которым относится сердечно-сосудистая патология, вызываются взаимодействием нескольких факторов среды и полигенных комплексов, при своевременной правильной работе врача, учитывающей данные молекулярно-генетического анализа, возможно добиться предупреждения либо заметного замедления развития и прогрессирования заболевания, снижения его клинических проявлений за счет исключения действия модифицируемых факторов риска.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Hassanzadeh-Makoui R, Razi B, Aslani S, Imani D, Tabae SS. The association between Matrix Metallo-proteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):232. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01510-4>
- Понасенко А. В., Синицкая А. В., Хуторная М. В., Синицкий М. Ю., Асанов М. А., Поддубняк А. О. Полиморфные локусы генов матриксных металлопротеиназ ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2024;10(2):206–221. <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3>
- Ponasenko AV, Sinitskaya AV, Khutornaya MV, Sinitsky MYu, Asanov MA, Poddubnyak AO. Polymorphism in the matrix metalloproteinase genes is associated with coronary artery disease risk with concomitant metabolic syndrome. *Research Results in Biomedicine.* 2024;10(2):206–221. (In Russ.) <http://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3>
- Жиляева Ю. А., Михин В. П., Николаевская А. О., Бабкин М. О. Роль металлопротеиназ в патогенезе заболеваний кардиологического профиля. *Фарматека.* 2024;31(6):49–59. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.49-58>
- Zhilyaeva YuA, Mikhin VP, Nikolaevskaya AO, Babkin MO. The role of metalloproteinases in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Pharmateca.* 2024;31(6):49–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.49-58>
- Шишкина В. В., Антакова Л. Н., Золотарева С. Н., Атыкшин Д. А. Матриксные металлопротеиназы в ремоделировании внеклеточного матрикса: молекулярные, клеточные и тканевые аспекты. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2022;11(3):93–108. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108>
- Shishkina VV, Antakova LN, Zolotareva SN, Atyakshin DA. Matrix metalloproteinases in extracellular matrix remodeling: molecular, cellular and tissue aspects. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2022;11(3):93–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-93-108>
- Базылев В. В., Канаева Т. В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда. *CardioСоматика.* 2020;11(3):22–28. <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.3.200374>
- Bazylev VV, Kanaeva TV. The role of matrix metalloproteinases in the myocardial remodeling. *CardioSomatics.* 2020;11(3):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/22217185.2020.3.200374>
- Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносоев М. И. Полиморфный локус rs17577 гена *MMP9*, ассоциированный с развитием эссенциальной гипертензии у мужчин. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):39–43. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008>
- Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs17577 of *MMP9* gene is associated with essential hypertension in men. *Medical News of North Caucasus.* 2020;15(1):39–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15008>
- Михин В. П., Воротынцева В. В., Николенко Т. А., Савельева В. В., Чернятина М. А., Громнацкий Н. И. Уровень матриксной металлопротеиназы 12-го типа в крови больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии статинами. *Человек и его здоровье.* 2022;25(4):28–35. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-4/04>
- Mikhin VP, Vorotyntseva VV, Nikolenko TA, Savelyeva VV, Chernyatina MA, Gromnatsky NI. The level of matrix metalloproteinase type 12 in the blood of arterial hypertension patients with high cardiovascular risk on the background of statin therapy. *Humans and their Health.* 2022;25(4):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-4/04>
- Morris DR, Biros E, Cronin O, Kuivaniemi H, Golledge J. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(4):295–302. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304129>
- Ma AJ, Fan LY, Li WJ, Zhao HQ, Han Y, Jiang XS, 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):461–466. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018>
- Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М. и др. Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы rs3025058 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200437>. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):25–30.

Nikulina SYu, Shulman VA, Chernova AA, Chernova AA, Prokopenko SV, Nikulin DA, Platunova IM et al. Association of rs3025058 polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92 (12):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/0040366.0.2020.12.200437>

Вклад авторов

С. Ю. Никулина — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, редактирование текста, утверждение текста рукописи; А. А. Чернова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; Д. А. Никулин — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; В. Н. Максимов — сопровождение программного обеспечения, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

S. Yu. Nikulina — concept, design development, manuscript writing, manuscript editing, manuscript approval; A. A. Chernova — data collection, data analysis, statistical data processing; D. A. Nikulin — data collection, data analysis, statistical data processing; V. N. Maksimov — software comparison, data analysis, critical review, scientific editing, scientific supervision. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6968-7627, e-mail: nicoulina@mail.ru;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель отдела науки и инноваций ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, ORCID: 0000-0003-2977-1792, e-mail: chernova-krsk@yandex.ru;

Никулин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1591-035X, e-mail: nikulin86@list.ru;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru.

Author information

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-6968-7627, e-mail: nicoulina@mail.ru;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head, Department of Research and Innovations, Federal Siberian Research Clinical Center, ORCID: 0000-0003-2977-1792, e-mail: chernova-krsk@yandex.ru;

Dmitriy A. Nikulin, MD, PhD, Assistant, Department for Clinical Rehabilitation, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1591-035X, e-mail: nikulin86@list.ru;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Molecular and Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru.