



# Роль полиморфизма rs3025058 в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор)

Д.А. Никулин<sup>✉1,2</sup>, А.А. Чернова<sup>1,2</sup>, С.Ю. Никулина<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия;

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

## АННОТАЦИЯ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – грозное осложнение целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в значительном проценте случаев приводящее к инвалидизации и смерти. В доступной литературе представлены сведения о роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (MMP-3) в развитии ОНМК. Считают, что MMP-3 играет большую роль в естественных процессах ремоделирования тканей и в патологических процессах. В основе механизма регуляции тканевого ремоделирования MMP-3 лежит активация проколлагеназы-1.

Рассмотрены ассоциации однонуклеотидного варианта rs3025058 (5A/6A) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторы риска его развития для осуществления мер первичной профилактики данного заболевания. Обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидного варианта rs3025058 (5A/6A) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Поиск и анализ публикаций за последние 15 лет проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. Представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и эффективного использования результатов исследования полиморфизма rs3025058 гена MMP-3 для осуществления мер первичной профилактики в развитии ОНМК, особенно в семьях таких больных.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs3025058

**Для цитирования:** Никулин Д.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. Роль полиморфизма rs3025058 в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор). CardioСоматика. 2022;13(2):124–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110915>

## ВВЕДЕНИЕ

Однонуклеотидный вариант полиморфизма rs3025058 (5A/6A) локализован на хромосоме 11 в локусе гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (MMP-3). Ген *MMP-3* кодирует один из белков семейства матриксных металлопротеиназ, определяющих процессы ремоделирования тканей. Полиморфизм 5A/6A гена *MMP-3* идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* играет важную роль в регулировании уровня MMP-3 [1].

Проведен обзор литературы по изучению ассоциации однонуклеотидного варианта полиморфизма rs3025058 (5A/6A) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее возникновения для осуществления мер первичной профилактики данного заболевания.

## ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Поиск и анализ публикаций за последние 15 лет проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar по ключевым словам (на русском и английском языках): острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis,

hemostasis. В представленном обзоре литературы рассматривали только статьи, имеющие полный текст в доступе.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Матриксные металлопротеиназы принимают участие в формировании и разрыве атеросклеротической бляшки и ассоциированы с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. S. Abilleira с соавт. [1] опубликовали метаанализ, состоящий из семи исследований гена *MMP-3* у пациентов с острым ИМ. Доказана ассоциация аллеля 5A rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* с этим заболеванием (ОШ=1,26; 95% ДИ: 1,1–1,4,  $p<0,001$ ).

Авторы некоторых последующих исследований пришли к выводу о том, что аллель 5A связан с пониженным риском ишемической болезни сердца (ИБС) у европеоидов. W. Koch с соавт. [2] изучали ассоциацию гена *MMP-3* с развитием ИБС. Основная группа включала 3657 больных ИМ, группа контроля – 1211 лиц. Выявлено снижение риска возникновения ИБС у носителей аллелей 5A европейского происхождения (ОШ=0,87; 95% ДИ: 0,76–1,00) и повышение – у носителей аллелей 5A из Восточной Азии (ОШ=1,33; 95% ДИ: 0,94–1,90).

A. Sakowicz с соавт. [3] изучали ассоциации 17 однонуклеотидных вариантов в 15 генах с развитием ИМ: основную группу составил 271 пациент с ИМ в возрасте до 45 лет, контрольную – 141 человек. Исследователи пришли к заключению, что гомо-

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ИМ – инфаркт миокарда

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИИ – ишемический инсульт

# The role of rs3025058 polymorphism in the development of ischemic stroke in patients with cardiovascular diseases (review)

Dmitrij A. Nikulin<sup>1,2</sup>, Anna A. Chernova<sup>1,2</sup>, Svetlana J. Nikulina<sup>1</sup>, Vladimir N. Maksimov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal Siberian Research Clinical Center under FMBA of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup>Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

## ABSTRACT

Acute cerebrovascular accident (ACC) is a formidable complication of a number of cardiovascular diseases, in a significant percentage of cases leading to disability and mortality. The literature available to us provides information on the role of type 3 matrix metalloproteinase gene (MMP-3) polymorphism in the development of stroke. It is believed that MMP-3 plays an important role in the natural processes of tissue remodeling and pathological processes. The mechanism of regulation of tissue remodeling MMP-3 is based on the activation of procollagenase-1. The associations of the single-nucleotide variant rs3025058 (5A/6A) with the development of ONMK in patients with cardiovascular pathology and risk factors of its development for the implementation of measures of primary prevention of this disease are considered. The article discusses issues related to the role and identification of associations of the single nucleotide variant rs3025058 (5A/6A) with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. When preparing the review, publications were searched in the MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY databases and Google Scholar. In preparing the literature review, the analysis of publications for the last 15 years is carried out. Represented evidence suggests the need for further study and effective use of the results of the study of the rs3025058 MMP-3 polymorphism for the implementation of primary prevention measures in the development of acute cerebrovascular accident, especially in the families of these patients.

**Keywords:** acute cerebrovascular accident, ischemic stroke, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs3025058

**For citation:** Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SJ, Maksimov VN. The role of rs3025058 polymorphism in the development of ischemic stroke in patients with cardiovascular diseases (review). *Cardiosomatics*. 2022;13(2):124–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS110915>

зиготный генотип 6A/6A rs3025058 гена *MMP-3* ассоциирован со стенозированием коронарных артерий.

В работе [4] показана роль полиморфизма rs3025058 (5A/6A) в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний. R.Y. Zee с соавт. [5] провели молекулярно-генетическое исследование 43 пациентов с рецидивирующей венозной тромбоэмболией и 396 пациентов без рецидива заболевания в течение 2,1 года. В результате выявлена ассоциация полиморфизма rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* с повышенным риском рецидивирующей венозной тромбоэмболии.

В метаанализе D.R. Morris с соавт. [6], включающем 13 ранее проведенных исследований, идентифицированы ассоциации 58 однонуклеотидных вариантов 10 генов семейства MMP с развитием аневризмы брюшной аорты. Основная группа – 2191 пациент с аневризмой брюшной аорты, контрольная – 2013 человек. Доказана ассоциация минорного аллеля 5A rs3025058 гена *MMP-3* с аневризмой брюшной аорты (ОШ=1,48; 95% ДИ: 1,23–1,78,  $p=0,00395$ ). В работах [7–9] эти результаты подтверждены.

Поскольку и ИМ, и ОНМК имеют общий патогенез развития, ген *MMP-3* представляет интерес в качестве кандидатного гена инсульта. В метаанализе X. Wang с соавт. [10] выявлены ассоциации между 64 кандидатными генами и ишемическим инсультом (ИИ), случившимся у 3550 пациентов. Контрольная группа составляла 6560 здоровых лиц из США, Европы и Китая. Не наблюдалось статистической значимости различий значений между частотами генотипов rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* в основной и контрольной группах.

A.J. Ma с соавт. [11] изучали ассоциации полиморфных вариантов гена *MMP-3* с ИИ у китайцев (исследование по принципу случай–контроль, основная группа – 289 пациентов с ИИ, контрольная – 175 человек). Авторы указали, что у носителей аллеля

5A полиморфизма rs3025058 в 1,72 раза чаще развивается ИИ по сравнению с носителями аллеля 6A (ОШ=1,72; 95% ДИ: 1,10–2,69;  $p=0,017$ ).

Результаты представленных исследований показывают, что значимость носительства полиморфизма rs3025058 (5A/6A) гена *MMP-3* в развитии ИИ может отличаться в различных популяциях. Ассоциация данных однонуклеотидных вариантов с ИИ подтверждена только в китайской популяции. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой патологии, имеющейся у пациентов до возникновения ОНМК.

В связи с этим интересной представляется работа С.Ю. Никулиной с соавт. [12]. Авторы доказали ассоциацию полиморфизма rs3025058 гена *MMP-3* с ИИ на примере популяции г. Красноярск. Установлено, что генотип 5A/5A и аллель 5A однонуклеотидного полиморфизма rs3025058 (5A/6A) повышают риск развития ОНМК у лиц восточно-сибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз брахиоцефальных артерий и дислипидемия.

В 2018 году был опубликован метаанализ ассоциаций полиморфизмов rs679620 и rs3025058 *MMP-3* с ИИ [13]. Автор нашел 7 исследований, включающих 5204 человека. Согласно данным метаанализа, носители аллеля А rs679620 имели повышенный риск ИИ по сравнению с гомозиготами по аллелю G у азиатов (AA + GA против GG: ОШ=1,42; 95% ДИ: 1,05–1,91;  $p=0,022$ ). Статистически значимых различий по rs3025058 не получено ни в одной из моделей, в том числе и при анализе отдельно у монголоидов и европеоидов.

В исследовании, участниками которого стали иранские турки, авторы показали ассоциацию аллеля 6A и генотипа 6A/6A rs3025058 с ИБС у пациентов старше 50 лет [14]. Ранее A. Sakowicz с соавт. [3] не обнаружили ассоциации rs3025058 с ИБС у пациентов до 45 лет, хотя ассоциация с выраженным сте-

нозом коронарных артерий наблюдалась. Исследователи не учитывали половую принадлежность в данной работе. А в 2017 году на той же популяции [15] А. Pawlik с коллегами была показана ассоциация с ИБС у мужчин. Авторы обследовали 197 пациентов с острым коронарным синдромом в форме нестабильной стенокардии, подтвержденной коронарной ангиографией (стеноз >70% по крайней мере в одной крупной коронарной артерии), и 144 здоровых человека из контрольной группы. Мужской пол и генотип 6A/6A rs3025058 были связаны с повышенным риском острого коронарного синдрома.

В проспективном исследовании авторы работы [16] оценили ассоциацию rs3025058 с субклиническими маркерами каротидного и коронарного атеросклероза у 595 человек с сахарным диабетом 2-го типа и у 200 человек без сахарного диабета в качестве контрольной группы. Множественный линейный регрессионный анализ выявил связь аллеля 5A, генотипа 5A/5A с субклиническими маркерами каротидного и коронарного атеросклероза на момент набора и с прогрессированием каротидного атеросклероза в течение 3,8 года наблюдения. Таким образом, в этом исследовании аллелем риска оказался 5A, а не 6A, как в предыдущих работах.

Возможно, для корректной оценки вклада полиморфизма rs3025058 в развитие атеросклеротического процесса разных локализаций необходимо принимать во внимание целый ряд традиционных факторов и, как следствие, проводить такую оценку на максимально фенотипически однородных группах или на очень больших выборках, которые позволят статистически учесть влияние традиционных факторов.

Матриксные металлопротеиназы, и MMP-3 в том числе, вовлечены в сложные регуляторные сети, управляющие многоступенчатым патогенезом цереброваскулярных заболеваний.

Пример сложности взаимодействий показывает исследование 403 здоровых взрослых [17], в котором оценили связи между генами *NOS3*, *CD14*, *MMP-3*, *IL4R*, *IL4* с ангиогенезом, экспрессией VEGF (как ключевого фактора ангиогенеза) и уровнями его в плазме. Полиморфизм rs1799983 гена *NOS3* был связан с суммой уровней мРНК всех изоформ VEGF ( $p=0,032$ ). Rs1800779 гена *NOS3* взаимодействовал с rs3918226 того же гена и с rs2569190 гена *CD14* ( $p=0,022$ ;  $p=0,042$  соответственно) для уровней VEGF в плазме. Другие эпистатические взаимодействия включали rs1801275 гена *IL4R* с rs6921438 и с rs3025058 гена *MMP-3* ( $p=0,042$  и  $p=0,010$  соответственно) и rs2569190 гена *CD14* с rs3025058 *MMP-3* ( $p=0,0119$ ). Кроме того, авторами обнаружен еще ряд взаимодействий изуча-

емых однонуклеотидных полиморфизмов с фенотипами, что, по их мнению, поддерживает гипотезу о существующих в норме сложных биологических отношениях между путями ангиогенеза и воспаления, которые участвуют в развитии хронических заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана важная роль матриксных металлопротеиназ, в частности матриксной металлопротеиназы 3-го типа, в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Согласно данным ряда исследований, именно носители аллеля A rs679620 имели повышенный риск развития ишемического инсульта, хотя это не подтверждается некоторыми авторами. Поэтому потребуется еще немало экспериментальных, клинических, биоинформационных исследований, чтобы приблизиться к лучшему 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.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Никулин Дмитрий Александрович** – канд. мед. наук, ассистент каф. медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: nevrogma@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1591-035X

**Чернова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины. ORCID: 0000-0002-3157-7019

✉ **Dmitrij A. Nikulin** – Cand. Sci. (Med.), Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nevrogma@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1591-035X

**Anna A. Chernova** – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Svetlana J. Nikulina** – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Vladimir N. Maksimov** – D. Sci. (Med.), Prof., Institution of Internal and Preventive Medicine. ORCID: 0000-0002-3157-7019

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006;43(12):897–901. DOI:10.1136/jmg.2006.040808
2. Koch W, de Waha A, Hoppmann P, et al. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease: case-control study and a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):171–176. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.021
3. Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, et al. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem Genet*. 2013;51(3–4):230–242. DOI:10.1007/s10528-012-9558-5
4. Taizhanova D, Kalimbetova A, Akilzhanova A. Matrix metalloproteinases genes polymorphism in the development of new cardiovascular events. *J Clin Med Kaz*. 2020;4(58):19–22. DOI:10.23950/1812-2892-JCMK-00778
5. Zee RY, Bubes V, Shrivastava S, et al. Genetic risk factors in recurrent venous thromboembolism: a multilocus, population-based, prospective approach. *Clin Chim Acta*. 2009;402(1–2):189–192. DOI:10.1016/j.cca.2009.01.011
6. Morris DR, Biros E, Cronin O, et al. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014;100(4):295–302. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304129
7. Skorvanova M, Matakova T, Skerenova M, et al. Methylation of MMP2, TIMP2, MMP9 and TIMP1 in abdominal aortic aneurysm. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(10):717–721. DOI:10.4149/BLL\_2020\_117
8. de Haan HG, van Hylckama Vlieg A, Germain M, et al. Genome-wide association study identifies a novel genetic risk factor for recurrent venous thrombosis. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2018;11:e001827. DOI:10.1161/CIRCGEN.117.001827
9. Liu H. Response to letter to the editor: Paraoxonase genes and the susceptibility to ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9(3):E7. DOI:10.1111/ijss.12198
10. Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin- $\alpha$  in nonhypertensive patients. *Stroke*. 2009;40(3):683–695. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.524587
11. Ma AJ, Fan LY, Li WJ, 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). DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018
12. Никулина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А., и др. Ассоциация полиморфизма гена матричной протеиназы rs3025058 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):25–30 [Nikulina SYu, Shulman VA, Chernova AA, et al. Association of rs3025058 polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):25–30 (in Russian)]. DOI:10.26442/10.26442/00403660.2020.12.200437
13. Zhang QW. Association of the matrix metalloproteinase-3 polymorphisms rs679620 and rs3025058 with ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:419–427. DOI:10.2147/NDT.S152256
14. Ghaffarzadeh A, Bagheri M, Khadem-Vatani K, Abdi RI. Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes with coronary artery disease risk among Iranian Turks. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74(5):420–425. DOI:10.1097/FJC.0000000000000727
15. Pawlik A, Plucinska M, Kopec M, et al. MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in patients with acute coronary syndromes. *IUBMB Life*. 2017;69(11):850–855. DOI:10.1002/iub.1684
16. Pleskovič A, Letonja MŠ, Vujkovic AC, et al. Matrix metalloproteinase-3 gene polymorphism (rs3025058) affects markers atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Vasa*. 2017;46(5):363–369. DOI:10.1024/0301-1526/a000637
17. Polonikov A, Rymarova L, Klyosova E, et al. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. *J Cell Biochem*. 2019;120(10):16467–16482. DOI:10.1002/jcb.28815

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2022

Статья опубликована / Article published: 25.11.2022

