

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

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

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

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

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск.

### АННОТАЦИЯ

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

**Цель обзора** — ознакомить исследователей с обзором литературы по изучению ассоциации однонуклеотидного варианта rs3025058 (5a/6a) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития для осуществления мер первичной профилактики данного заболевания. В статье обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидного варианта rs3025058 (5a/6a) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При подготовке обзора проводился поиск публикаций в базах данных MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. При подготовке литературного обзора был проведен анализ публикаций за последние 15 лет. Представленные факты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения и эффективного использования результатов исследования полиморфизма rs3025058 MMP3 для осуществления мер первичной профилактики в развитии острого нарушения мозгового кровообращения, особенно в семьях этих больных.

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

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

Nikulin D.A.<sup>1,2</sup>, Chernova A.A.<sup>1,2</sup>, Nikulina S.Yu.<sup>1</sup>, Maksimov V.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.

<sup>2</sup>Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk.

<sup>3</sup>Scientific research institute of therapy and preventive medicine Federal research center ICG of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk.

### 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 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 purpose of the review is to acquaint researchers with a review of the literature on the study of the association of the single nucleotide variant rs3025058 (5a/6a) with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology and risk factors for its development in order to implement measures for the primary prevention of this disease. 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 MMP3 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.

Accepted for publication

## ВВЕДЕНИЕ

Однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs3025058 (5a/6a) локализован на 11 хромосоме в локусе гена матриксной металлопротеиназы 3 типа (*MMP3*). Ген *MMP3* кодирует один из белков семейства матриксных металлопротеиназ, определяющих процессы ремоделирования тканей. Полиморфизм 5A/6A гена *MMP3* идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* играет важную роль в регулировании уровня *MMP-3* [1].

**Цель обзора:** ознакомить исследователей с обзором литературы по изучению ассоциации однонуклеотидного варианта rs3025058 (5a/6a) с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития для осуществления мер первичной профилактики данного заболевания.

## ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Проводился поиск публикаций 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. При подготовке литературного обзора был проведен анализ публикаций за последние 15 лет.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Матриксные металлопротеиназы принимают участие в формировании и разрыве атеросклеротической бляшки и ассоциированы с инфарктом миокарда [1].

Abilleira S. с соавторами [1] опубликовали метаанализ, состоящий из семи исследований гена *MMP3* у пациентов с острым инфарктом миокарда. Согласно данным метаанализа, доказана ассоциация аллеля 5A rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* с острым инфарктом миокарда (ИМ) (ОШ=1,26, 95% ДИ: 1,1-1,4,  $p < 0,001$ ).

Однако авторы некоторых последующих исследований пришли к выводу о том, что аллель 5A связан с пониженным риском ИБС у европеоидов.

Koch W. с соавторами также изучали ассоциацию гена *MMP3* с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Основная группа пациентов включала 3657 больных с инфарктом миокарда (ИМ) и 1211 лиц контрольной группы. Было выявлено снижение риска возникновения ишемической болезни сердца у носителей 5A-аллелей европейского происхождения (ОШ=0,87; 95% ДИ: 0,76-1,00) и повышению риска ишемической болезни сердца у носителей 5A-аллелей из Восточной Азии (ОШ=1,33; 95% ДИ: 0,94- 1,90) [2].

Sakowicz A. с соавторами исследовали ассоциации 17 ОНВ в 15 генах с развитием инфаркта миокарда. В основную группу исследования вошли 271 пациент с инфарктом миокарда (ИМ) в возрасте до 45 лет. Контрольная группа исследуемых была представлена 141 пациентом контрольной группы. Исследователи пришли к заключению, что гомозиготный генотип 6A/6A rs3025058 гена *MMP3* ассоциирован с стенозированием коронарных артерий [3].

Последние литературные сведения указали на роль rs3025058 (5a/6a) в развитии различной сердечно-сосудистой патологии [4]. Zee R.Y. с соавторами провели молекулярно – генетическое исследование у 43 пациентов с рецидивирующей венозной тромбоэмболией (ВТЭ) и 396 пациентов без рецидива ВТЭ в течение 2,1 года. В результате проведенного исследования выявлена ассоциация rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* с повышенным риском рецидивирующей ВТЭ [5].

Morris D.R. с соавторами [6] представили метаанализ, включающий 13 ранее проведенных исследований, идентифицирующих ассоциации 58 ОНВ 10 генов семейства генов MMP с развитием аневризмы брюшной аорты. Основная группа исследования - 2191 пациент с аневризмой брюшной аорты. Лица контрольной группы составили 2013 пациентов. Была доказана ассоциация минорного аллеля 5A rs3025058 гена *MMP3* с аневризмой брюшной аорты (ОШ = 1,48 95% ДИ: 1,23 - 1,78,  $p = 3,95 \times 10^{-5}$ ). Несколько исследователей представили данные, подтверждающие результаты Morris D.R. [7,8,9]

Поскольку и инфаркт миокарда, и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) имеют общий патогенез развития, ген *MMP3* представляет интерес в качестве кандидатного гена инсульта.

Wang X. с соавторами представили мета-анализ исследования ассоциаций между 64 кандидатными генами и ишемическим инсультом (ИИ), случившимся у 3550 пациентов. Контрольная группа исследования составляла 6560 здоровых пациентов из США, Европы и Китая. Не было определено статистической значимости между частотами генотипов rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* в основной и контрольной группах [ 10 ].

Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена *MMP3* с ишемическим инсультом было проведено в Китайской популяции Ма А.Д. с соавторами. Исследование проводилось по принципу случай – контроль. В основную группу исследования вошли 289 пациентов с ишемическим инсультом, количество человек контрольной группы составило 175 обследуемых. Авторы указали, что у носителей аллеля 5А rs3025058 в 1,72 раза чаще развивается ишемический инсульт по сравнению с носителями аллели 6А ( $p=0,017$ , ОШ=1,72, 95%ДИ: 1,10-2,69) [11].

Результаты представленных исследований показывают, что значимость носительства rs3025058 (5a/6a) гена *MMP3* в развитии ишемического инсульта может отличаться в различных популяциях. Ассоциация данного ОНВ с ишемическим инсультом подтверждена только в китайской популяции. Кроме того, отсутствуют данные о сердечно-сосудистой патологии, присутствующей у пациентов до возникновения ОНМК.

Поэтому интересной представляется работа Никулиной С.Ю. с соавт. Авторы [12] доказали ассоциацию полиморфизма rs3025058 *MMP3* с ишемическим инсультом на популяции г. Красноярск. Было доказано, что генотип 5a/5a и аллель 5a ОНП rs3025058 (5a/6a) повышают риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у лиц восточно-сибирской популяции, в том числе при наличии таких факторов риска, как атеросклероз брахиоцефальных артерий и дислипидемия.

В 2018 году был опубликован мета-анализ ассоциаций полиморфизмов rs679620 и rs3025058 *MMP3* с ишемическим инсультом. Автор нашёл 7 исследований, включающих 5204 человека. Согласно данным анализа, носители аллеля А rs679620 имели повышенный риск ишемического инсульта 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 [13].

В исследовании, выполненном на иранских турках, авторы показали ассоциацию аллеля 6А и генотипа 6А/6А rs3025058 с ИБС у пациентов старше 50 лет[14].

Ранее Sakowicz A. с соавторами (2013 г.) не обнаружили ассоциации rs3025058 с ИБС у пациентов до 45 лет, хотя была ассоциация с выраженным стенозом коронарных артерий, но исследователи не проводили анализ с учётом половой принадлежности. В 2017 году на той же популяции была показана ассоциация с ИБС у мужчин. Pawlik A. с соавторами [15] исследовали 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 6А/6А rs3025058 были связаны с повышенным риском ОКС.

В проспективном исследовании авторы [16] на 595 человек с СД2 типа и 200 человек без СД2 типа в качестве контрольной группы оценили ассоциацию rs3025058 с субклиническими маркерами каротидного и коронарного атеросклероза. Множественный линейный регрессионный анализ выявил связь аллеля 5А, генотипа 5А/5А с субклиническими маркерами каротидного и коронарного атеросклероза на момент набора и с прогрессированием каротидного атеросклероза в течение 3,8 лет наблюдения. То есть в этом исследовании аллелем риска оказался 5А, а не 6А, как в предыдущих работах, выполненных на соседних популяциях.

Возможно, для корректной оценки вклада 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 *MMP3* в том числе, вовлечены в сложные регуляторные сети, управляющие многоступенчатым патогенезом цереброваскулярных заболеваний.

Пример сложности взаимодействий показывает исследование (403 здоровых взрослых), в котором оценили связи между генами NOS3, CD14, MMP3, IL4R, IL4 с ангиогенезом, экспрессией VEGF (как ключевого фактора ангиогенеза) и уровнями его в плазме. Полиморфизм rs1799983 NOS3 был связан с суммой уровней мРНК всех изоформ VEGF ( $p = 0,032$ ). Rs1800779 NOS3 взаимодействовал с rs3918226 того же гена и с rs2569190 CD14 ( $p = 0,022$ ,  $p = 0,042$  соответственно) для уровней VEGF в плазме. Другие эпистатические взаимодействия включали rs1801275 IL4R с rs6921438 и с rs3025058 MMP3 ( $p = 0,042$ ,  $p = 0,010$  соответственно) и rs2569190 CD14 с rs3025058 MMP3 ( $p = 0,0119$ ). Кроме того, авторами был обнаружен ещё ряд взаимодействий изучаемых ОНП 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 [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор литературы показал важную роль матриксных металлопротеиназ, и в частности матриксной металлопротеиназы 3 типа, в развитии ишемического инсульта у пациентов с сердечно – сосудистой патологией. Согласно данным ряда исследований, именно носители аллеля А rs679620 имели повышенный риск развития ишемического инсульта, хотя это не подтверждается некоторыми исследователями. Поэтому потребуются ещё немало исследований: экспериментальных, клинических, биоинформационных, 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.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## 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/ij.s.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. *Chinese journal of medical genetics*. 2013;30(4):461-466. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.04.018.
12. Nikulina SY, Shulman VA, Chernova AA, et al. Association of rs3025058 polymorphism with the development of stroke in patients with cardiovascular pathology. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):25-30. (In Russ.) Никулина СЮ, Шульман ВА, Чернова АА, 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. 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, et al. 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. Plesković 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, Klysova 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.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Никулин Дмитрий Александрович** – к.м.н., ассистент кафедры медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач функциональной диагностики СКЦ ФМБА России, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, 660022, e-mail: [nevrokgma@mail.ru](mailto:nevrokgma@mail.ru), ORCID 0000-0003-1591-035X

**Никулина Светлана Юрьевна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, 660022, e-mail: [nicoulina@mail.ru](mailto:nicoulina@mail.ru), ORCID: 0000-0002-6968-7627

**Чернова Анна Александровна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, 660022, руководитель отдела науки и инноваций СКЦ ФМБА России, Красноярск. e-mail: [anechkachernova@yandex.ru](mailto:anechkachernova@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-2977-1792

**Максимов Владимир Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, 630089, e-mail: [medik11@mail.ru](mailto:medik11@mail.ru), ORCID 0000-0002-3157-7019.