

Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (*ROS1*) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом

Д.А.Никулин, В.А.Шульман, С.В.Прокопенко, С.Ю.Никулина, А.А.Чернова[✉], И.М.Платунова, В.Н.Чернов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Проведено изучение взаимосвязи полиморфного аллельного варианта rs619203 гена *ROS1* с сердечно-сосудистыми заболеваниями у лиц с ишемическим инсультом (ИИ). С целью изучения роли однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs619203 гена *ROS1* в развитии инсультов прогенотипированы 124 пациента с ИИ с сердечно-сосудистой патологией и 475 человек группы контроля. Лица с ИИ разделены на подгруппы согласно половой принадлежности, пораженной артерии, имеющимся сердечно-сосудистым заболеваниям, факторам риска, таким как повышенный индекс массы тела, отягощенная наследственность по инсульту, курение. Для верификации диагноза всем больным проведены стандартное неврологическое обследование, компьютерная томография головного мозга, а также ретроспективный анализ результатов предыдущих обследований (при их наличии), для определения генотипа по ОНП гена *ROS1* – молекулярно-генетическое исследование ДНК. Полученные результаты показали преобладание гомозиготного генотипа GG по распространённому аллелю среди пациентов с ИИ, имеющих гипертоническую болезнь (ГБ), по сравнению с контрольной группой. Таким образом, генотип GG обладает условно протективным эффектом в отношении развития ИИ у лиц с ГБ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, аллельный вариант rs619203 гена *ROS1*, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

[✉]anechkachernova@yandex.ru

Для цитирования: Никулин Д.А., Шульман В.А., Прокопенко С.В. и др. Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (*ROS1*) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом. КардиоСоматика. 2015; 6 (2): 6–11.

Interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene receptor of a tirozinkinaza (*ROS1*) with cardiovascular diseases at patients with an ischemic stroke

D.A.Nikulin, V.A.Shulman, S.V.Prokopenko, S.Yu.Nikulina, A.A.Chernova[✉], I.M.Platunova, V.N.Chernov
Prof. V.F.Voino-Yasnetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

Studying of interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene of *ROS1* with cardiovascular diseases at persons with the ischemic stroke is carried out. For the purpose of studying of a role of single nucleotide polymorphism of rs619203 of a gene of *ROS1* in development of strokes of a genotyping 124 patients with ischemic stroke and cardiovascular pathology and 475 people of group of control. Persons with ischemic stroke are divided into subgroups according to a sex, the affected artery, the diseases which are available cardiovascular, risk factors, such as the raised body weight index, the burdened heredity on a stroke, smoking. For verification of the diagnosis by all patient standard neurologic examination, a computer tomography of a brain, and also the retrospective analysis of results of the previous inspections (are conducted at their existence), for definition of a genotype on *ROS1* gene ONP – molecular and genetic research DNA. The received results showed prevalence of a homozygous genotype of GG on extended allele among patients from ischemic stroke having the arterial hypertension in comparison with control group. Thus, the genotype of GG has conditionally protective effect concerning development of ischemic stroke in persons with arterial hypertension.

Key words: ischemic stroke, allelic rs619203 option of a gene of *ROS1*, coronary heart disease, arterial hypertension, atrial fibrillation, heart failure, diabetes mellitus.

[✉]anechkachernova@yandex.ru

For citation: Nikulin D.A., Shulman V.A., Prokopenko S.V et al. Interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene receptor of a tirozinkinaza (*ROS1*) with cardiovascular diseases at patients with an ischemic stroke. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (2): 6–11.

Ген *ROS1* имеет позицию в хромосоме – 117,301,021 и функционально значимый полиморфизм rs619203, Cys2229Ser. Полиморфизм rs619203 гена *ROS1* изучен у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1–3]. Независимое исследование 3657 лиц с острым ИМ на наличие полиморфизмов rs12510359 (*PALLD*), rs619203 (*ROS1*), rs1376251 (*TAS2R50*), rs1151640 (*OR13G1*) и rs4804611 (*ZNF627*) не выявило корреляции с данными однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) [3]. Было изучено 11 053

Пол	ИИ (n=124)			
	n	M±σ	Минимальный–максимальный возраст больных	Me [Q ₂₅ –Q ₇₅]
Мужчины	75	57±11,51	25–79	57 [50; 64,5]
Женщины	49	60,46±11,04	33–76	63 [54; 70]
Суммарно	96	58,41±11,39	25–79	60 [51; 66,75]

Здесь и в табл. 1–3. σ – квадратичное отклонение, Q – перцентили, Me – медиана.

Сердечно-сосудистая патология	Пол	ИИ (n=124)			
		n	M±σ	Минимальный–максимальный возраст больных	Me [Q ₂₅ –Q ₇₅]
ГБ (n=116)	Мужчины	69	55,00±12,52	35–73	57 [48,5; 67,5]
	Женщины	47	58,07±10,22	35–72	58,5 [53,5; 65,5]
	Суммарно	116	56,72±11,15	35–73	58 [51,0; 64,5]
Отсутствие ГБ (n=30)	Мужчины	10	54,6±18,11	13–74	59,5 [42,5; 67,5]
	Женщины	20	61,7±11,48	44–86	62,5 [51; 70]
	Суммарно	30	59,33±14,13	13–86	62,5 [49,5; 70]
ФП (n=9)	Мужчины	5	62,75±10,31	52–73	63 [53; 72,25]
	Женщины	4	66,0±4,36	63–71	64 [63; 71]
	Суммарно	9	64,14±7,90	52–73	64 [56; 71]
Отсутствие ФП (n=115)	Мужчины	73	56,57±11,57	25–79	57 [49,5; 64]
	Женщины	42	60,0±11,33	33–76	63 [52,5; 69,25]
	Суммарно	115	57,96±11,53	25–79	59 [51; 56]
ИБС (n=20)	Мужчины	9	66,33±7,28	56–79	65 [60,5; 72,5]
	Женщины	11	67,57±8,48	51–76	71 [63; 74]
	Суммарно	20	66,88±7,58	51–79	67 [62,25; 72,75]
Отсутствие ИБС (n=104)	Мужчины	58	55,25±11,02	25–73	55 [48,25; 63]
	Женщины	46	58,91±11,36	33–76	63 [52,5; 65,75]
	Суммарно	104	56,71±11,30	25–76	57 [50; 64]
СН (n=17)	Мужчины	7	60,40±3,65	56–64	62 [56,5; 63,5]
	Женщины	10	65,38±8,67	51–74	69 [56,25; 71,75]
	Суммарно	17	63,46±7,39	51–74	63 [56,5; 71]
Отсутствие СН (n=106)	Мужчины	71	56,39±11,92	25–79	57 [49; 65]
	Женщины	35	59,19±11,34	33–76	63 [52; 66]
	Суммарно	106	57,45±11,71	25–79	58,5 [50; 62,25]
СД (n=17)	Мужчины	8	58,38±11,21	43–73	56,50 [48,75; 70,75]
	Женщины	9	65,50±9,59	51–76	65 [56,25; 75,50]
	Суммарно	17	61,94±10,73	43–76	63,5 [51,75; 72,75]
Отсутствие СД (n=105)	Мужчины	69	56,78±11,66	25–79	58 [50; 64]
	Женщины	36	58,67±10,99	33–74	63 [51,75; 66,25]
	Суммарно	105	57,49±11,38	25–79	59 [51; 65]

ОНП в 6891 гене и установлено, что носительство rs619203 повышает риск возникновения ИМ в 1,15 раза для гетерозигот (CG) и в 1,75 раза – для гомозигот (TT) [4]. Изучена взаимосвязь между ОНП, имеющими взаимосвязь с ишемической болезнью сердца (ИБС): гена rs1151640OR13G1, гена rs11881940HNRPU11, гена rs3746731 CD93, генов rs10757274CDKN2A и CDKN2B у 2145 лиц с семейной гиперхолестеринемией на модели пропорциональных рисков Кокса. В то же время не найдено ассоциации полиморфизма rs529038 (Asp2213Asn) гена ROS1 с ИБС в греческой популяции [5].

Цель исследования: изучение роли полиморфного аллельного варианта rs619203 гена ROS1 в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).

Материал исследования

Проведено обследование 124 лиц с ИИ. Участники находились на лечении в неврологическом центре ФГБУЗ «Сибирский клинический центр» ФМБА России (Красноярск). Главным критерием включения в основную группу стал подтвержденный диагноз ИИ.

Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтвержденного диагноза «острое нарушение мозгового кровообращения».
2. Место основного проживания – Красноярск.
3. Способность больного выполнять необходимые процедуры.
4. Подписание информированного согласия на исследование.

Таблица 3. Половозрастная характеристика пациентов контрольной группы

Группа	Пол	Контроль (n=475)			
		n	M±σ	Минимальный–максимальный возраст больных	Me [Q ₂₅ –Q ₇₅]
Контрольная группа (n=475)	Мужчины	320	57,01±7,03	41–69	56,37 [51,51; 63,51]
	Женщины	155	58,24±7,57	38–69	61,07 [50,99; 64,38]
	Суммарно	475	57,41±7,23	38–69	57,46 [51,44; 63,80]

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена ROS1 среди пациентов с инсультом на фоне ГБ и лиц контрольной группы

Генотипы:	Инсульт на фоне ГБ (n=116)		Контроль (n=475)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	75	64,7±4,4	234	49,3±2,3	0,004
CG	34	29,3±4,2	203	42,7±2,3	0,011
CC	7	6,0±2,2	38	8,0±1,2	0,603
Аллели:					
Аллель G	184	79,3±2,7	671	70,6±1,5	0,010
Аллель C	48	20,7±2,7	279	29,4±1,5	0,010
ОШ; 95% ДИ	1,594; 1,127–2,255				
Генотип GG	75	64,7±4,4	234	49,3±2,3	0,004
Генотипы CG+CC	41	35,3±4,4	241	50,7±2,3	0,004
ОШ; 95% ДИ	1,884; 1,237–2,870				

Здесь и далее в табл. 4–8: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена ROS1 среди больных с ИИ на фоне ФП и ее отсутствия

Генотипы:	ИИ без ФП (n=115)		ИИ на ФП (n=9)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	72	62,6±4,5	5	55,6±16,6	0,950
CG	34	29,6±4,3	4	44,4±16,6	0,577
CC	9	7,8±2,5	0	0	0,828*
Аллели:					
Аллель G	178	77,4±2,8	14	77,8±9,8	0,970
Аллель C	52	22,6±2,8	4	22,2±9,8	0,970*
ОШ; 95% ДИ	0,978; 0,309–3,099				
Генотип GG	72	62,6±4,5	5	55,6±16,6	0,950*
Генотипы CG+CC	43	37,4±4,5	4	44,4±16,6	0,950*
ОШ; 95% ДИ	0,747; 0,190–2,932				

Здесь и далее в табл. 5–8: p* – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Критерии исключения:

1. Пациенты с неуточненным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения».
2. Жители, проживающие вне Красноярска.
3. Лица, не способные выполнять необходимые процедуры.
4. Отказ от включения в исследование.

Распределение участников с ИИ по полу и их средний возраст представлены в табл. 1.

В группе лиц с ИИ были 124 человека, средний возраст – 58,41±11,39 года, из которых – 75 мужчин, средний возраст – 57±11,51 года, и 49 женщин, средний возраст – 60,46±11,04 (см. табл. 1).

В табл. 2 представлена половозрастная характеристика пациентов с ИИ в зависимости от имеющихся ССЗ.

Группа контроля представлена популяционной выборкой из 475 человек (155 женщин, 320 мужчин), жителей Новосибирска, обследованных в рамках программы Всемирной организации здравоохранения «MONICA». Средний возраст лиц группы контроля составил 57,41±7,23 года. Обследование контрольной

группы включало: данные антропометрии (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, измерение артериального давления (АД), оценка липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиография покоя в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду.

В табл. 3 представлена половозрастная характеристика контрольной группы.

Методы исследования

Клиническое обследование включало оценку неврологических симптомов, исследование соматического статуса, контроль АД, запись электрокардиограммы, рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию головного мозга. Анализировались продолжительность, тяжесть и последовательность развития сопут-

Таблица 6. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена ROS1 среди больных с ИИ на фоне ИБС

Генотипы:	ИИ без ИБС (n=104)		ИИ на фоне ИБС (n=20)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	64	61,5±4,8	13	65,0±10,7	0,968
CG	32	30,8±4,5	6	30,0±10,2	0,844
CC	8	7,7±2,6	1	5,0±4,9	0,964*
Аллели:					
Аллель G	160	76,9±2,9	32	80,0±6,3	0,826
Аллель C	48	23,1±2,9	8	20,0±6,3	0,826
ОШ; 95% ДИ	0,833; 0,360–1,929				
Генотип GG	64	61,5±4,8	13	65,0±10,7	0,968
Генотипы CG+CC	40	38,5±4,8	7	35,0±10,7	0,968
ОШ; 95% ДИ	0,862; 0,317–2,342				

ствующих соматических заболеваний и факторов риска. Изучался семейный анамнез, включавший оценку наличия нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, состоянии АД, наличие артериальной гипертензии, заболеваний сердца (ИМ, нарушения ритма, сердечная недостаточность – СН), наличие факторов риска (курение, повышенный индекс массы тела, отягощенная наследственность, сахарный диабет – СД).

Молекулярно-генетические методы исследования

Данные генотипирования предоставлены ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г. В соответствии с Хельсинской декларацией для проведения исследования были получены разрешение Локального этического комитета при ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол №16 от 16.12.2014 г.). Молекулярно-генетическое исследование проводили в ФГБУ НИИТМ (Новосибирск). Геномную ДНК выделяли из 5–10 мл периферической крови по стандартной методике с применением протеиназы К с последующей экстракцией фенол-хлороформом. К образцу крови (10 мл) добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМтрис-НСI, рН=7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂), растирали ступки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали 2 раза буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ этилендиаминтетраацетата; 100 мМNaCl; 50 мМтрис-НСI, рН=8,5). После добавления SDS (буфера для выделения ДНК) до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37°C. Депротенинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (-20°C) в течение 1 ч. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf», в течение 10 мин промывали 70% этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл [6, 7].

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ Statistica 7.0 [8].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Excel,

Statistica for Windows 6.0 и SPSS 13. Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости различий качественными признаками применяли критерий χ^2 . Если ожидаемые частоты были менее 5, то применяли точный критерий Фишера. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . Если объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера [9, 10].

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания оценивали ОШ по стандартной формуле $OШ=(a \cdot d)/(b \cdot c)$, где *a* – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, *b* – частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, *c* – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке, *d* – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указано с 95% доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 [11, 12].

Результаты

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs619203 гена *ROS1* в развитии инсультов прогенотипированы 124 пациента с ИИ и 475 человек из контрольной группы.

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу лиц с ИИ на фоне гипертонической болезни (ГБ). Так, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ИИ на фоне ГБ составила 64,7%±4,4; гетерозиготного генотипа CG – 29,3%±4,2 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 6,0%±2,2. В контрольной группе 49,3%±2,3 были носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю; 42,7%±2,3 – гетерозиготного генотипа CG и 8,0%±1,2 – гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди пациентов с ИИ на фоне ГБ (64,7%±4,4) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (49,3%±2,3); *p*=0,004. Также наблюдается статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа CG в группе контроля (42,7%±2,3) в сравнении с лицами с ИИ на фоне ГБ (29,3%±4,2; *p*=0,011); табл. 4.

Генотипы:	ИИ без СН (n=106)		ИИ на фоне СН (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	68	64,2±4,7	8	47,1±12,1	0,281
CG	30	28,3±4,4	8	47,1±12,1	0,204
CC	8	7,5±2,6	1	5,9±5,7	0,797*
Аллели:					
Аллель G	166	87,3±2,7	24	70,6±7,8	0,438
Аллель C	46	21,7±2,7	10	29,4±7,8	0,438
ОШ; 95% ДИ	0,665; 0,297–1,490				
Генотип GG	68	64,2±4,7	8	47,1±12,1	0,281
Генотипы CG+CC	38	35,8±4,7	9	52,9±12,1	0,281
ОШ; 95% ДИ	0,497; 0,177–1,394				

Генотипы:	ИИ без СД (n=106)		ИИ на фоне СД (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	67	63,2±4,7	9	52,9±12,1	0,589
CG	33	31,1±4,5	5	29,4±11,1	0,888
CC	6	5,7±2,3	3	17,6±9,2	0,208*
Аллели:					
Аллель G	167	78,8±2,8	23	67,6±8,0	0,224
Аллель C	45	21,2±2,8	11	32,4±8,0	0,244
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,563; 0,256–1,242				
Генотип GG	67	63,2±4,7	9	52,9±12,1	0,589
Генотипы CG+CC	39	36,8±4,7	8	47,1±12,1	0,589
ОШ; 95% ДИ	0,655; 0,234–1,836				

Разделение больных, перенесших ИИ, по отсутствию и имеющейся фибрилляции предсердий (ФП) позволило обнаружить следующие отличия. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у лиц с ИИ без ФП составила 62,6%±4,5; гетерозиготного генотипа CG – 29,6%±4,3 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 7,8%±2,5. В группе участников с ИИ и ФП 55,6%±16,6 были носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю; 44,4%±16,6 – носителями гетерозиготного генотипа CG и ни одного обследуемого – носителя гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. По результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах нет (табл. 5).

При выделении в отдельную группу пациентов с инсультом на фоне ИБС распределение генотипов по сравнению с больными без ИБС было статистически неразличимо. Так, в группе лиц с ИИ без ИБС генотип GG имели 61,5%±4,8; гетерозиготный генотип CG – 30,8%±4,5 и генотип CC – 7,7%±2,6, в группе пациентов с инсультом на фоне ИБС генотип GG имели 65,0%±10,7; гетерозиготный генотип CG – 30,0%±10,2 и генотип CC – 5,0%±4,9 (табл. 6).

Распределение генотипов у пациентов с ИИ на фоне СН по сравнению с больными без СН не обнаружило статистически значимых различий. Так, в группе лиц с ИИ с отсутствием СН генотип GG имели 64,2%±4,7; гетерозиготный генотип CG – 28,3%±4,4 и генотип CC – 7,5%±2,6. В группе больных с инсультом на фоне СН генотип GG имели 47,1%±12,1; гетерозиготный генотип CG – 47,1%±12,1 и генотип CC – ни один обследуемый (табл. 7).

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу пациентов с ИИ на фоне СД. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у лиц с ИИ с отсутствием СД составила 63,2%±4,7; гетерозиготного генотипа CG – 31,1%±4,5 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 5,7%±2,3. В группе больных с ИИ на фоне СД 52,9%±12,1 были носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю; 29,4%±11,1 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 17,6%±9,2 – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ИИ на фоне СД (17,6%±9,2) была статистически незначимо выше по сравнению с пациентами с инсультом без СД (5,7%±2,3; $p=0,208$); табл. 8.

Частота носителей аллеля G среди пациентов с ИИ без отягощенной наследственности составила 78,9%±2,6, у лиц с отягощенной наследственностью – 68,8%±11,8. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: пациенты с ИИ без отягощенной наследственности – 21,1%±2,8 и с отягощенной наследственностью – 31,3%±11,8. Не установлено статистической значимости по аллелям данного гена (см. табл. 8).

Обсуждение

Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди пациентов с ИИ, имеющих ГБ, была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Таким образом, генотип GG обладает условно протективным эффектом в отношении развития ИИ у лиц с ГБ, ОШ обнару-

жить носителя генотипа GG в группе с инсультом составляет 1,59 по сравнению с носителями двух других генотипов. Это несколько противоречит данным зарубежных ученых. В исследовании, проведенном японскими учеными, участвовали 1362 пациента с инсультом (822 – с тромбоэмболическим инсультом, 333 – с внутричерепным кровоизлиянием и 207 – с субарахноидальным кровотечением) и 2070 человек группы контроля. Было проанализировано 50 полиморфизмов в 38 кандидатных генах методами полимеразной цепной реакции и секвенирования. Установлено, что полиморфизм rs619203 (GC (Cys229Ser) гена *ROS1* ассоциирован с тромбоэмболическим инсультом [13]. Полученные нами данные могут быть обусловлены некоторыми генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, географии проживания, и подтверждают мультифакторный характер развития ИИ на фоне ГБ. При оценке частот распространенности генотипов гена *ROS1* во взаимосвязи с другой сердечно-сосудистой патологией статистически значимых различий не получено. Однако имеющиеся ССЗ являютсяотягчающим фактором при развитии ИИ, и ввиду отсутствия данных по ОНП гена *ROS1* в других популяциях этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что в группе пациентов с ИИ с ГБ имеются статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю гена *ROS1* и тенденция к снижению числа носителей гетерозиготного генотипа CG в группе лиц с ИИ и ГБ. Полученные данные подтверждают мультифакторный характер ИИ, ассоциированного с ГБ, и свидетельствуют о том, что носительство генотипа GG гена *ROS1* обладает условно протективным эффектом в отношении развития ИИ у пациентов с ГБ.

Литература/References

1. Home BD, Carlquist JF. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study. *Am Heart J* 2007; 154 (Issue 5): 969–75.
2. Home BD, Carlquist JF, Mubalestein JB et al. Association of variation in the chromosome 9p21 locus with myocardial infarction versus chronic coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2008; 1: 85–92.
3. Werner K, Serin T, Erl A et al. The chromosome 9p21 region and myocardial infarction in a European population. *Atherosclerosis* 2011; 217 (Issue 1): 220–6.
4. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med* 2009; 150: 65–72.
5. Theodoraki EV, Nikopentis T, Suborutsenko J et al. *ROS1* Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (12): 1471–3.
6. Маниатис Т., Сэмбрук Ф.Дж.Э. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. Пер. с англ. М.: Мир, 1984. / Maniatis T., Sambrook F.Dzh.E. *Metody genicheskoi inzhenerii. Molekuliarnoe klonirovanie. Per. s angl. M.: Mir, 1984. [in Russian]*
7. Маниатис Т., Сэмбрук Ф.Дж.Э. Молекулярное клонирование. Пер. с англ. М.: Мир, 1984. / Maniatis T., Sambrook F.Dzh.E. *Molekuliarnoe klonirovanie. Per. s angl. M.: Mir, 1984. [in Russian]*
8. Боровиков В.П. и др. *Statistica: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Пупер, 2001. / Borovikov V.P. i dr. Statistika: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere. SPb.: Piter, 2001. [in Russian]*
9. Зайцев В.М., Лимфлянский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. Учеб. пособие. СПб.: Фолиант, 2003. / Zaitsev V.M., Limflianski V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaia meditsinskaya statistika. Ucheb. posobie. SPb.: Foliant, 2003. [in Russian]*
10. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики. Пер. с англ. Дж.Поллард. М.: Финансы и статистика, 1982. / Pollard Dzh. *Spravochnik po vychislitel'nykh metodam statistiki. Per. s angl. Dzh.Pollard. M.: Finansy i statistika, 1982. [in Russian]*
11. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний. Учебно-методическое пособие для студентов мед. вузов и врачей. Под ред. В.Н.Шабалина. М.: ВУНМЦ, 1994. / *Matematicheskie metody v izuchenii genetiki multifaktorial'nykh zabolevani. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia studentov med. vuzov i vrachei. Pod red. V.N.Shabalina. M.: VUNMTS, 1994. [in Russian]*
12. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. Пер. с англ. М.: Финансы и статистика, 1989. / Fleis Dzh. *Statisticheskie metody dlia izuchenii tablits dolei i proporsii. Per. s angl. M.: Finansy i statistika, 1989. [in Russian]*
13. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H et al. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke* 2008; 39 (8): 2211–8.

Сведения об авторах

Никулин Дмитрий Александрович – ассистент каф. неврологии с курсом реабилитации последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: nikulin86@list.ru

Шульман Владимир Абрамович – д-р. мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: Shulman36@mail.ru

Прокопенко Семен Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии с курсом реабилитации последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: Psv@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: nikulina@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Платунова Ирина Михайловна – аспирант каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: platonova_irina@mail.ru

Чернов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: chernovortstom@mail.ru