

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ rs4102217-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА MALAT1 З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ ТА ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

К.А. Моїсеєнко

Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова: ішемічний атеротромботичний інсульт, довга некодируюча РНК, однонуклеотидний поліморфізм, полімеразна ланцюгова реакція.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 47-52.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.9

E-mail: kpostposta@gmail.com

Резюме. Актуальність. Ішемічний атеротромботичний інсульт (ІАТІ) – мультифакторіальне захворювання, викликане поєднанням генетичних чинників та факторів навколишнього середовища. Незважаючи на численні дослідження патогенетичної складової ішемічних уражень мозку, відсутні доклінічні біомаркери, які могли б стати підґрунтям для вивчення молекулярних процесів, що лежать в основі цього захворювання. Саме тому стратегія вивчення патогенезу ішемічного інсульту має полягати у визначенні генів-кандидатів, які беруть участь у реалізації його основних ланок. Відомо, що при ішемічному інсульті аномальна експресія MALAT1 відіграє важливу роль в ангиогенезі, апоптозі та запаленні. Однак дослідження зв'язку SNP варіантів гена MALAT1 з ІАТІ нечисленні.

Мета роботи – вивчення можливого зв'язку rs4102217-поліморфізму гена MALAT1 з ішемічним інсультом серед осіб з нормальним та підвищеним АТ. **Матеріал і методи.** Для дослідження використана венозна кров 200 хворих на ІАТІ. Контрольну групу склали 234 практично здорові особи. Для визначення rs4102217-поліморфізму гена MALAT1 використано метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (Real-time PCR). Статистичний аналіз виконано з використанням програми SPSS (версія 17.0, IBM, США).

Результати. Встановлено, що розподіл генотипів GG, GC та CC серед осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ) у контролі становило 84,9 %, 13,7 % та 1,4 %, а серед хворих на ІАТІ - 62,7%, 30,0%, 7,3% відповідно. Застосування χ^2 -критерію Пірсона дало змогу виявити статистично значущу різницю в розподілі генотипів між групами порівняння ($\chi^2 = 12,015$; $P = 0,002$). Результати регресійного аналізу показали статистично значущі асоціації rs4102217-поліморфізму з ІАТІ у трьох моделях успадкування. Так, ризик розвитку ІАТІ зростає у 2,97 раза для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що є носіями С-алеля ($OR_{\text{нопр}} = 2,97$; 95% CI =1,286-6,785; $P_{\text{нопр}} = 0,011$).

Висновки. Встановлено зв'язок між rs4102217-поліморфізмом гена MALAT1 та розвитком ІАТІ у осіб з нормальним та підвищеним тиском.

АНАЛИЗ СВЯЗИ rs4102217-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MALAT1 С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

К.А. Моисеенко

Ключевые слова: ишемический атеротромботический инсульт, длинная некодирующая РНК, однонуклеотидный полиморфизм, полимеразная цепная реакция.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 47-52.

Резюме. Актуальность. Ишемический атеротромботический инсульт (ИАТИ) - мультифакториальное заболевание, вызванное сочетанием как генетических, так и факторов окружающей среды. Незвзирая на многочисленные исследования патогенетической составляющей ишемических поражений мозга, отсутствуют доклинические биомаркеры, которые могли бы стать почвой для изучения молекулярных процессов, которые лежат в основе этого заболевания. Именно поэтому стратегия изучения патогенеза ишемического инсульта должна заключаться в определении генов-кандидатов, которые участвуют в реализации его основных звеньев. Известно, что при ишемическом инсульте аномальная экспрессия MALAT1 играет важную роль в ангиогенезе, апоптозе и воспалении. Однако исследования связи SNP вариантов гена MALAT1 с ИАТИ немногочисленные.

Цель работы – изучение возможной связи rs4102217- полиморфизма гена MALAT1 с ишемическим инсультом среди лиц с нормальным и повышенным

Оригінальні дослідження

АД.

Матеріал і методи. Для дослідження була використана венозна кров 200 хворих ІАТИ. Контрольну групу склали 234 практично здорові особи. Для визначення rs4102217- поліморфізму гена MALAT1 використано метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real – time PCR). Статистичний аналіз виконано з використанням програми SPSS (версія 17.0, ІВМ, США).

Результати. Установлено, що розподіл генотипів GG, GC і CC серед осіб з підвищеним артеріальним тиском (АД) в контролі склав 84,9 %, 13,7 % і 1,4 %, а серед хворих ІАТИ – 62,7%, 30,0%, 7,3% відповідно. Застосування χ^2 -критерію Пірсона дозволило виявити статистично значущу різницю в розподілі генотипів між групами порівняння ($\chi^2 = 12,015$; $P = 0,002$). Результати регресійного аналізу показали статистично значущі асоціації rs4102217- поліморфізму з ІАТИ в трьох моделях успадкування. Таким чином, ризик розвитку ІАТИ зростає в 2,97 рази для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які є носіями С-аллеля ($OR_{nonp} = 2,97$; 95% СІ = 1,286-6,785; $P_{nonp} = 0,011$).

Висновки. Установлено зв'язок між rs4102217- поліморфізмом гена MALAT1 і розвитком ІАТИ у осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском.

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN rs4102217-MALAT1 GENE POLYMORPHISM WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN PERSONS WITH NORMAL AND HIGH BLOOD PRESSURE

K.A. Moiseenko

Key words: ischemic atherothrombotic stroke, long non coding RNA, single nucleotide polymorphism, polymerase chain reaction.

Bukovinian Medical Herald.
2021. V. 25, № 4 (100). P. 47-52.

Resume. Background. Ischemic atherothrombotic stroke (IATS) – multifactorial disease caused by a combination of genetic and environmental factors. Despite numerous studies of the pathogenetic component of ischemic stroke, there are no preclinical biomarkers that could support the study of molecular and physiological processes that lead to stroke. That's why a strategy for studying the pathogenesis of stroke is to start by identifying the genes associated with stroke. In particular, with ischemic stroke, an abnormal expression of MALAT1 plays an important role in such processes as angiogenesis, apoptosis, and inflammation. However, the study of the connection of the SNP variant of the MALAT1 with an IATS is few and not carried out in the Ukrainian population.

The aim of this study was to investigate the possible association of rs4102217-polymorphism of the MALAT1 gene with ischemic stroke in individuals with normal and high blood pressure.

Materials and methods. Venous blood of 200 patients with IATS was used for the study; the control group consisted of 234 practically healthy donors. To determine the SNP of rs4102217 MALAT1 was used polymerase chain reaction (Real-Time PCR). SPSS program (version 17.0, IBM, USA) was used for most statistical analyses.

Results. It was found that the ratio of GG, GC and CC genotypes among the persons of the control group that had an increased AP - 84.9%, 13.7% and 1.4% respectively, and in the subgroup of persons from the main group with high blood pressure - 62, 7%, 30.0%, 7.3% respectively. By applying χ^2 – Pearson criterion was established a statistically significant difference in the distribution of genotypes between the comparative groups ($\chi^2 - 12,015$; $P - 0,002$). The results of logistic regression analysis showed statistically significant associations of IATS polymorphism in three models. So, the risk of development of IATS increases 2,97 times for patients with arterial hypertension, who are carriers of the C-allele ($OR_{adj} = 2,97$; 95% CI = 1,286-6,785; $P_{adj} = 0,011$ - for a dominant model).

Conclusions. There is a link between the rs4102217-polymorphism of the MALAT1 gene and the development of IATI in people with normal and high blood pressure.

Вступ. Інсульт - це захворювання нервової системи, викликане порушенням мозкового кровообігу та ушкодженням тканин мозку, з високою смертністю та інвалідністю. За даними національної служби здоров'я України, щорічно реєструється понад 120 тисяч нових випадків інсульту, а 50% українців помирають протягом першого року після хвороби.

Ішемічний атеротромботичний інсульт (ІАТІ) розвивається внаслідок поєднання генетичних чинників та факторів навколишнього середовища [1]. Традиційні фактори ризику, такі як вік, стать, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонія та куріння лише частково пояснюють механізми розвитку інсульту [2].

Сьогодні зростаюча кількість досліджень зосереджена на клінічному значенні довгих некодуючих РНК (lncRNA) у патогенезі ішемічних уражень головного мозку. Відомо, що lncRNA можуть бути залучені до прогресування ішемічного інсульту, беручи участь у таких процесах, як перевантаження клітин кальцієм, окиснювальний стрес, гіпоксія, передача сигналів про некроз нейронів та запальні реакції [3]. Зокрема, lncRNA MALAT1 залучена до функціонування ендотеліальних клітин та регулювання ангиогенезу [2,4].

Ген довгої некодуючої РНК MALAT1 розташований на короткому плечі 11-ї хромосоми в позиції 11q13.1, а його довжина становить 8,1 kb [5]. Довга некодуюча РНК MALAT1 експресується в ендотеліальних клітинах у відповідь на гіпоксію, а нокдаун MALAT1 сприяє міграції ендотеліальних клітин та пригнічує їх проліферацію. Крім того, MALAT1 бере участь у реалізації запальних процесів за рахунок посилення експресії IL-6 та TNF- α , а, як відомо, дисфункція ендотеліальних клітин і запалення стінки судини вважаються ключовими подіями в прогресуванні атеросклерозу [6].

Вищезазначені дані свідчать про те, що MALAT1 може відігравати важливу роль у патогенезі інсульту, а його поліморфні варіанти бути важливими маркерами розвитку цього захворювання. Однак немає жодних досліджень про асоціацію поліморфізмів гена MALAT1, зокрема rs4102217, з ішемічним атеротромботичним інсультом.

Мета дослідження. Дослідити зв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом rs4102217 промоторної ділянки гена MALAT1 та розвитком ІАТІ у осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском.

Матеріал і методи. Для дослідження використана венозна кров 200 пацієнтів з ІАТІ (55,5% - чоловіки та 44,5% - жінки), середній вік ($66,72 \pm 10,1$) років, які перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні КНП СМР «Клінічна лікарня № 5», стаціонарному лікуванні в КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня». Діагноз ІАТІ встановлений на основі анамнестичних даних,

клінічних проявів та МРТ головного мозку.

Контрольну групу склали 234 пацієнти, без гострої серцево-судинної патології (67,1% - чоловіки, 32,9% - жінки), середній вік ($66,0 \pm 14,53$) років. Пацієнти, що увійшли до групи контролю, перебували на лікуванні в КНП СОР «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни». Серед осіб контрольної групи відсутність гострої серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання даних анамнезу, запису ЕКГ, моніторингу АТ та проведення загальноприйнятого неврологічного огляду.

Робота виконана відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини як об'єкта дослідження» і схвалена Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету. Всі учасники дали письмову інформовану згоду на використання крові в генетичних дослідженнях.

Дслідження виконане в рамках НДР кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Медичного Інституту, СумДУ «Вивчення ролі генетичних чинників у патогенезі мультифакторних хвороб (держ. реєстр. номер 0120U102166).

Визначення генотипів пацієнтів здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (Real-time PCR). Реакція проводилась на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems, США»). Ампліфікація складалася з початкової 10-хвилинної денатурації ($95\text{ }^{\circ}\text{C}$) із наступними 45 циклами ампліфікації: денатурація 15 с ($95\text{ }^{\circ}\text{C}$), гібридизація праймерів 60с (60°C), елонгація 30 с ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$). Отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Quant Studio 5 DX Real-Time. Математичний аналіз результатів проведений програмним пакетом SPSS (версія 17.0, IBM, США).

Асоціацію між rs4102217-поліморфним варіантом гена MALAT1 та розвитком ІАТІ оцінювали, використовуючи метод логістичної регресії з поправками на вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет та звичку палити. Категоріальні дані порівнювалися за допомогою χ^2 -критерію. Аналіз кількісних даних при порівнянні двох груп здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента, при порівнянні трьох груп - за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). (Попередньо був встановлений нормальний розподіл кількісних даних за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова). Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення. Підвищений артеріальний тиск є одним із факторів ризику ішемічного атеротромботичного інсульту, з огляду на це проведено поділ обох досліджуваних груп залежно від наявності або відсутності АГ.

У таблиці 1 наведений розподіл генотипів GG, GC, CC, а також основного G- та мінорного C-алелів за rs4102217-поліморфним сайтом гена MALAT1

Оригінальні дослідження

серед осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском. Розподіл гомозигот за основним алелем, гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем серед осіб з нормальним АТ становив: у контрольній групі - 72,2%, 25,3% та 2,5%, в основній - 74,0% 26,0% та 0% відповідно. Статистично достовірної різниці в розподілі генотипів у групах порівняння не виявлено ($\chi^2 = 1,291$; $P = 0,524$). Співвідношення генотипів GG, GC та CC серед осіб, що мали артеріальну гіпертензію: у контрольній групі - 84,9%, 13,7 % та 1,4%, а в групі хворих - 62,7%, 30,0%, 7,3% відповідно. Застосувавши χ^2 -критерій Пірсона встановлено достовірну відмінність у розподілі генотипів між групами порівняння ($\chi^2 = 12,015$; $P = 0,002$). Серед осіб з нормальним АТ у контрольній групі частота С-алеля становила 15,2%, а G - 84,8 %, у хворих на ІАТІ - 13 % і 87 % відповідно ($P = 0,59$). В осіб з підвищеним артеріальним тиском контрольної групи частота С-алеля становила 8,2%, а G - 91,8 %, у хворих на ІАТІ - 23,3 % і 77,7 % відповідно ($P < 0,001$). Таким чином, існує статистично значуща відмінність у розподілі алелів серед пацієнтів із ІАТІ та осіб контрольної групи з підвищеним артеріальним тиском.

Аналіз зв'язку між rs4102217-поліморфним варіантом гена *MALAT1* та розвитком ІАТІ серед осіб з нормальним та підвищеним АТ проводився за допомогою логістичної регресії (табл. 2). Статистично значущі асоціації зазначеного поліморфізму з ІАТІ були виявлені в трьох моделях успадкування. Так, носії мінорного С-алеля мають вищий ризик розвитку інсульту, ніж гомозиготи за основним алелем ($OR_{спост} = 3,36$; $95\% CI = 1,632 - 6,909$; $P_{спост} = 0,011$). У свою чергу, для гетерозигот ризик ІАТІ вищий порівняно з гомозиготами за

основним та мінорним алелем ($OR_{спост} = 2,70$; $95\% CI = 1,272 - 5,733$; $P_{спост} = 0,010$) і порівняно з гомозиготами за основним G-алелем ($OR_{спост} = 2,97$; $95\% CI = 1,393 - 6,325$; $P_{спост} = 0,005$).

Отримані результати зберігалися та практично не змінювалися після внесення поправок на вік, стать, ІМТ, цукровий діабет та звичку палити (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл генотипів та алелів серед осіб з нормальним та підвищеним артеріальним тиском

	Нормальний АТ		Підвищений АТ	
	Контроль n (%)	ІАТІ n (%)	Контроль n (%)	ІАТІ n (%)
Генотипи				
GG	114 (72,2)	37 (74,0)	62 (84,9)	94 (62,7)
GC	40 (25,3)	13 (26,0)	10 (13,7)	45 (30,0)
CC	4 (2,5)	0 (0,0)	1 (1,4)	11 (7,3)
χ^2	1,291		12,015	
P	0,524		0,002	
Алелі				
G	268 (84,8)	87 (87)	134 (91,8)	233 (77,7)
C	48 (15,2)	13 (13)	12 (8,2)	67 (22,3)
χ^2	0,291		13,422	
P	0,59		< 0,001	

Примітки: n – кількість пацієнтів; АГ — артеріальна гіпертензія, ІАТІ — ішемічний атеротромботичний інсульт; P – статистична значимість за результатом χ^2 -тесту.

Таблиця 2

Аналіз зв'язку rs4102217-поліморфізму гена *MALAT1* з ІАТІ у осіб з артеріальною гіпертензією з урахуванням різних моделей успадкування

Модель	$P_{спост}$	$OR_{спост}(95\% CI)$	$P_{попр}$	$OR_{попр}(95\% CI)$
Аналіз у групі з АГ				
Домінантна	0,001	3,36(1,632 – 6,909)	0,011	2,97(1,286 – 6,785)
Рецесивна	0,099	5,70(0,721 – 45,010)	0,307	3,129(0,350 – 27,950)
Надомінантна	0,010	2,70(1,272 – 5,733)	0,030	2,64(1,097 – 6,371)
Аддитивна	0,005	2,97(1,393 – 6,325)	0,020	2,84(1,175 – 6,870)
	0,061	7,26(0,914 – 57,617)	0,211	4,03(0,454 – 35,828)

Примітка: 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; $P_{спост}$ – спостережуване значення P (без поправки на коваріати); $OR_{спост}$ – спостережуване відношення шансів; $P_{попр}$ – значення P після поправки на вік, стать, звичку палити, ІМТ та цукровий діабет у загальній групі; поправки на вік, звичку палити, ІМТ та цукровий діабет у підгрупах за статтю; поправки на вік, стать, звичку палити та цукровий діабет у підгрупах за ІМТ; поправки на вік, стать, ІМТ, цукровий діабет та звичку палити у підгрупах за АГ; поправки на вік, стать, ІМТ та цукровий діабет у підгрупах за звичкою палити; $OR_{попр}$ – відношення шансів після поправки на коваріати.

*Перший рядок в адитивній моделі відображає порівняння GC-генотипу з GG-генотипом, другий рядок – порівняння CC-генотипу з GG-генотипом.

Крім того, у групах спостереження в осіб з різними генотипами rs4102217-поліморфізму гена

MALAT1 визначалися показники систолічного, діастолічного, пульсового та середнього АТ, що наведено в таблиці 3.

При аналізі систолічного АТ ($AT_{\text{сист.}}$) відмінності виявлені лише в групі осіб з ІАТІ ($P = 0,021$). Величина $AT_{\text{сист.}}$ у носіїв генотипу GG дорівнювала $165,7 \pm 28,13$ мм рт. ст., GC - $68,5 \pm 29,2$ мм рт.ст., CC - $190,4 \pm 24,54$ мм рт. ст.

Аналіз величин діастолічного тиску ($AT_{\text{діаст.}}$) продемонстрував відсутність різниці показників у носіїв різних генотипів як у групі контролю ($P = 0,919$), так і в основній групі ($P = 0,542$). Цікаві дані отримано при аналізі пульсового АТ ($AT_{\text{пульс.}}$)

представників різних груп. Різниця значень наявна у гомозигот за основним алелем, гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем як у контролі ($P = 0,049$), так і серед хворих ($P = 0,021$). Практично здорові особи з генотипом GG мали $AT_{\text{пульс.}}$ $57,0 \pm 17,52$ мм рт. ст., з генотипом GC - $51,0 \pm 17,23$ мм рт. ст., з генотипом CC - $66,0 \pm 29,02$ мм рт. ст., а хворі з ІАТІ - $70,2 \pm 21,19$ мм рт. ст., $72,4 \pm 23,97$ мм рт. ст., $89,6 \pm 21,50$ мм рт. ст. відповідно.

У свою чергу, статистично значущої різниці значень середнього АТ у представників різних генотипів серед контрольної та основної груп не виявлено ($P = 0,416$; $P = 0,107$ відповідно).

Таблиця 3

Показники артеріального тиску у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за rs4102217-поліморфізмом гена *MALAT1*, (M±m)

	Група дослідження	Генотипи			F	P
		GG	GC	CC		
$AT_{\text{сист.}}$	Контроль	140,5 ± 22,18 (176)	133,9 ± 23,44 (50)	149,0 ± 41,89 (5)	2,088	0,126
	Хворі на ІАТІ	165,7 ± 28,13 (131)	168,5 ± 29,2 (58)	190,5 ± 24,54 (11)	3,916	0,021
$AT_{\text{діаст.}}$	Контроль	83,6 ± 10,64	82,9 ± 10,65	83,0 ± 15,65	0,084	0,919
	Хворі на ІАТІ	95,5 ± 16,19	96,1 ± 14,69	100,9 ± 9,44	0,614	0,542
$AT_{\text{пульс.}}$	Контроль	57,0 ± 17,52	51,0 ± 17,23	66,0 ± 27,02	3,049	0,049
	Хворі на ІАТІ	70,2 ± 21,19	72,4 ± 23,97	89,6 ± 21,50	3,953	0,021
$AT_{\text{сер.}}$	Контроль	102,6 ± 13,09	99,9 ± 13,88	105,0 ± 24,21	0,881	0,416
	Хворі на ІАТІ	118,9 ± 18,41	120,3 ± 17,35	130,8 ± 12,55	2,261	0,107

Примітка: F – критерій Фішера; P – значимість відмінностей між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; У дужках – кількість пацієнтів

Таким чином, на сьогоднішній день відомо, що важлива роль у розвитку ішемічного інсульту належить довгим некодуючим РНК [7,8]. Змінюючи експресію генів, залучених до регуляції апоптозу, некрозу, запалення та ангиогенезу, вони впливають як на вираженість патологічного процесу, так і на стійкість нервових клітин до ішемії [7,9,10]. Відомо, що пригнічення експресії гена довгої некодуючої РНК *MALAT1* у клітинах головного мозку мишей, які культивувалися в умовах дефіциту глюкози і кисню, призводила до підвищення кількості проапоптотичного фактору *Bim* та прозапальних цитокінів *MCP-1*, *IL-6* і *E-селектину*. Більш того, нокаут *MALAT1* пов'язаний зі збільшенням розмірів ішемізованої ділянки головного мозку, більш глибоким ступенем неврологічного дефіциту та погіршенням сенсо-моторних реакцій. З огляду на виражений захисний вплив *MALAT1* на клітини головного мозку в умовах ішемії, актуальними є дослідження ролі поліморфних варіантів гена *MALAT1* у патогенезі ІАТІ [11,12].

Дослідники Wang et al. [12] довели, що rs1194338 (C>A) варіант промотора гена *MALAT1* пов'язаний зі зменшеним ризиком розвитку ІАТІ серед представників південно-західної китайської популяції (OR = 0,596; $P = 0,008$ для доміантної моделі успадкування). Більш того, особи з гаплотипом rs600231^A-rs1194338^C-rs4102217^G-rs591291^C мають у 1,3 раза більший ризик виникнення ІАТІ ($P = 0,027$). Натомість, учені Zhu et

al. [14] показали відсутність впливу rs3200401-поліморфізму (C>T) промоторної ділянки гена *MALAT1* на розвиток ішемічного інсульту серед китайців – як при порівнянні основних груп, так і при проведенні аналізу за основними факторами ризику ІАТІ ($P > 0,05$). Fathy et al. [6] встановили, що поліморфний варіант rs619586 (G>A) гена *MALAT1* пов'язаний із розвитком інсульту в популяції єгиптян: так, особи з AA-генотипом мають у 2,68 раза вищий ризик виникнення церебрального ішемічного інсульту (ЦІ) порівняно з носіями основного G-алеля відповідно до рецесивної моделі успадкування ($P = 0,014$). Учені також з'ясували, що наявність у генотипі мінорного T-алеля за rs3200401-поліморфним локусом є значущим фактором ризику розвитку ЦІ, якщо порівнювати з наявністю основного C-алеля (OR = 2,3; $P < 0,0001$). Більш того, за даними кодомінантної моделі спадкування носії СТ та ТТ генотипів мають у 2,9 та 4,1 раза вищий ризик виникнення ЦІС порівняно з носіями СС генотипу, відповідно ($P = 0,0005$). Статистично значущі результати також отримані при застосуванні доміантної (СТ+ТТ проти СС) та рецесивної (ТТ проти СТ+СС) регресійних моделей: носії мінорного T-алеля мають у 3,45 раза, а ТТ-гомозиготи – у 2,25 раза вищий ризик появи ЦІС ($P = 0,004$ та $P = 0,013$, відповідно).

Проведене нами дослідження підтверджує висновки інших науковців щодо важливої ролі поліморфізмів гена довгої некодуючої РНК *MALAT1*

Оригінальні дослідження

у виникненні ІАТІ. Так, при дослідженні осіб із підвищеним АТ, нами встановлено, що носії мінорного С-алеля за rs4102217-поліморфним локусом мають у 2,97 раза вищий ризик розвитку ІАТІ у порівнянні з гомозиготами за основним алелем (домінантна модель). Більш того, гетерозиготи GC мають у 2,64 та 2,84 раза вищий ризик виникнення ІАТІ порівняно з обома гомозиготами (наддомінантна модель) та основними гомозиготами (адитивна модель), відповідно. Зважаючи на отримані результати, у подальших дослідженнях планується дослідити вплив інших поліморфізмів гена *MALAT1* на розвиток ІАТІ, а також оцінити їх комплексний вплив із застосуванням аналізу гаплотипів. Більш того, цікаво вивчити зміни експресії гена *MALAT1* залежно від наявності різних алельних варіантів.

Висновки. Отримані результати вказують про наявність асоціації між rs4102217-поліморфним варіантом гена *MALAT1* та розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту в українській популяції. Особи носії мінорного С- алеля мають вищий ризик розвитку ішемічного інсульту.

References

1. Cheng YC, Cole JW, Kittner SJ, Mitchell BD. Genetics of ischemic stroke in young adults. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(3):383-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000390>.
2. Wang Y, Gu XX, Huang HT, Liu CH, Wei YS. A genetic variant in the promoter of lncRNA MALAT1 is related to susceptibility of ischemic stroke. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01236-4>.
3. Chen R, Xu X, Huang L, Zhong W, Cui L. The Regulatory role of long noncoding RNAs in different brain cell types involved in ischemic stroke. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:61. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00061>.
4. Yin KJ, Hamblin M, Chen YE. Non-coding RNAs in cerebral endothelial pathophysiology: emerging roles in stroke. *Neurochemistry international.* 2014;77:9-16.

Відомості про авторів

Моїсенко Каріна Ашотівна – аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Медичний інститут, Сумський державний університет, м. Суми, Україна.

Сведения об авторе

Моїсенко Карина Ашотовна – аспирант кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Медицинский институт, Сумской государственной университете, г. Сумы, Украина.

Information about the author

Moiseenko Karina Ashotivna – PhD student of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.03.013>.

5. Hu W, Ding H, Ouyang A, Zhang X, Xu Q, Han Y, et al. LncRNA MALAT1 gene polymorphisms in coronary artery disease: a case-control study in a Chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39(3):BSR20182213. <https://doi.org/10.1042/BSR20182213>.
6. Zhu R, Liu X, He Z. Long non-coding RNA H19 and MALAT1 gene variants in patients with ischemic stroke in a northern Chinese Han population. *Mol Brain.* 2018;18:58. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0402-7>.
7. Bao MH, Szeto V, Yang BB, Zhu SZ, Sun HS, Feng ZP. Long non-coding RNAs in ischemic stroke. *Cell Death Dis.* 2018;9(3):281. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0282-x>.
8. Dykstra-Aiello C, Jickling GC, Ander BP, Shroff N, Zhan X, Liu D, et al. Altered expression of long noncoding RNAs in blood after ischemic stroke and proximity to putative stroke risk loci. *Stroke.* 2016;47(12):2896-2903. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013869>.
9. Zhang J, Yuan L, Zhang X, Hamblin MH, Zhu T, Meng F, et al. Altered long non-coding RNA transcriptomic profiles in brain microvascular endothelium after cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 2016;277:162-170. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.12.014>.
10. Su Y, Zhang L, Zhou Y, Ding L, Li L, Wang Z. The progress of research on histone methylation in ischemic stroke pathogenesis. *J Physiol Biochem.* 2021 Sep 2. DOI: 10.1007/s13105-021-00841-w.
11. Zhang X, Tang X, Liu K, Hamblin MH, Yin KJ. Long noncoding RNA Malat1 regulates cerebrovascular pathologies in ischemic stroke. *J Neurosci.* 2017;37(7):1797-806. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3389-16.2017>.
12. Pan Y, Jiao Q, Wei W, Zheng T, Yang X, Xin W. Emerging role of lncRNAs in ischemic stroke—novel insights into the regulation of inflammation. *J Inflamm Res.* 2021;14:4467-83. DOI: 10.2147/JIR.S327291.
13. Wang Y, Gu XX, Huang HT, Liu C-H, Wei Y-S. A genetic variant in the promoter of lncRNA MALAT1 is related to susceptibility of ischemic stroke. *Lipids Health Dis.* 2020;19:57. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01236-4>.
14. Fathy N, Kortam MA, Shaker OG, Sayed NH. Long noncoding RNAs MALAT1 and ANRIL gene variants and the risk of cerebral ischemic stroke: an association study. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(8):1351-62. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00822.

Надійшла до редакції 18.11.21
Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.
© К.А. Моїсенко, 2021