

Н.Н. Страмбовская

АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Проведен анализ частот генотипов и аллелей 26 полиморфных вариантов 23 генов у 330 больных ишемическим инсультом и 200 здоровых исследуемых соответствующего пола и возраста ($p > 0,05$). Выявлены ассоциации с заболеванием у *SELE-128Ser>Pro*, *SELP-1087G>A*, *ApoC3-3238C>G* полиморфных маркеров ($OR_{min} = 1,6$; $OR_{max} = 3,92$). При использовании метода MDR определены предиктивные и протективные для развития лакунарного или атеротромботического ишемического инсульта 2–6-компонентные комбинации генотипов.

Ключевые слова: лакунарный ишемический инсульт, атеротромботический ишемический инсульт, генетический полиморфизм, мультигенное наследование

ANALYSIS OF COMPLEX CARRIER STATE OF GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH VARIOUS ISCHEMIC STROKE TYPES

N.N. Strambovskaia

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Frequencies of genotypes and alleles for 26 polymorphic variants of 23 genes were statistically analyzed in 330 patients with ischemic stroke and 200 healthy subjects, matched for age and gender ($p > 0,05$) after genetic analysis (PCR-Ehf and PCR-Rt). *SELP-1087A* ($OR = 1,6$), *SELP-1087GA* ($OR = 1,96$), *SELE-128Pro* ($OR = 2,66$), *SELE-128SerPro* ($OR = 3,92$), *ApoC3-3238G* ($OR = 1,63$), *ApoC3-3238CG* ($OR = 1,95$) alleles and genotypes were revealed to be associated with the disease independently ($p < 0,05$). MDR-method showed 2–6 components combinations of genotypes associated with the (non)development of lacunar ischemic stroke (prediction complexes: *SELE-128Ser/Pro*×*NOS3-786C/C* ($OR = 1,6$) and *PAI-1675/5G/4G*×*NOS3-786T/T*×*NOS1-84G/A*×*VEGF-A-2578A/C* ($OR = 6,0$); protection complex: *SELE-128Ser/Ser*×*NOS3-786C/T*, $OR = 0,09$) and atherothrombotic ischemic stroke (prediction complexes: *NOS1-84A/A*×*ApoC3-3238C/C* ($OR = 3,0$) and *SELE-128Ser/Pro*×*FRb-455G/A*×*NOS1-84G/A* ($OR = 10,0$); protection complex: *NOS1-84G/G*×*ApoC3-3238C/C* ($OR = 0,31$)).

Key words: lacunar ischemic stroke, atherothrombotic ischemic stroke, genetic polymorphism, multigenic inheritance

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт представляет собой полиэтиологичное заболевание со сложным патогенезом, риск развития которого повышается при увеличении числа предрасполагающих факторов, включая артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет [2]. Однако риск развития инфаркта мозга можно объяснить этими факторами лишь на 50 %. Хотя классический менделевский тип наследования у больных ОНМК выявляется менее чем в 1 % случаев, данные исследований с участием близнецов, семейных пар и экспериментов позволяют предположить немаловажную роль генетического участия [11]. Это подтверждается таким, например, фактом, как развитие инсульта у родителей в возрасте до 65 лет, которое приводит к 3-кратному повышению риска развития инсульта у детей, даже после внесения поправок на традиционные факторы риска [6, 8]. На данный момент известно более 150 генов, полиморфные варианты которых связывают с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [1], и более 2300 генетических полиморфных кандидатов, так или иначе ассоциированных с инсультом [7, 9]. Выявление новых генетических предикторов и их ассоциаций, способствующих риску инсульта, сегодня имеет возрастающий интерес. Так, совсем недавно Genome-Wide Association Study (GWAS) обозначило генетику

некоторых мультифакториальных заболеваний, в том числе и ОНМК, как приоритетное направление в ангионеврологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и проанализировать ассоциацию носительства генетического полиморфизма нескольких генных сетей, ответственных за патогенетические механизмы сосудистых заболеваний с различными подтипами ишемического инсульта в Забайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая группа (КГ) представлена 330 больными ишемическим инсультом, проживающими в Забайкальском крае. Диагноз выставлен на основании жалоб, анамнеза, данных неврологического осмотра и в 99,2 % случаев подтвержден нейровизуализационными исследованиями (МРТ, КТ). Для стандартизации данных, характеризующих ОНМК, нами были использованы традиционные шкалы (GCS, NIHSS, BADL). Для выполнения поставленных задач, согласно критериям TOAST, среди больных нами выделены две патогенетически различные группы наблюдения (табл. 1):

1. Пациенты с признаками атеротромботического инсульта (КГ.АТИ) – 182 (55,2 %) больных.
2. Пациенты с признаками лакунарного инсульта (КГ.ЛИ) – 148 (44,8 %) больных.

Характеристика групп наблюдения по патогенетическому признаку инсульта

№	Характеристика	КГ.ЛИ (n = 148)	КГ.АТИ (n = 182)
1	Пол (%)	Женщин – 91 (61,5) Мужчин – 57 (38,5)	Женщин – 84 (46,2) Мужчин – 98 (53,8)
2	Возраст, лет (M ± SD)	60,02 ± 8,1	63,6 ± 9,9
4	АГ (%)	145 (97,97)	150 (82,4)
5	Атеросклероз крупных экстракраниальных сосудов (%)	100 (67,6) – не выявлен, или изменения «интима – медиа»; 48 (32,4) – гемодинамически незначимый стеноз и (или) патологическая извитость артерий	125 (68,7) – гемодинамически незначимый стеноз и (или) патологическая извитость артерий; 57 (31,3) – гемодинамически значимый стеноз
6	ИМТ (M ± SD)	27,2 ± 5,5	28,1 ± 4,7
7	ИА (M ± SD)	2,98 ± 0,7	4,3 ± 1,1
8	Гомоцистеин, мкмоль/л (M ± SD)	11,6 ± 7,22	15,91 ± 6,8
9	Сахарный диабет (%)	19 (12,8)	26 (14,3)
10	Курение (%)	23 (15,5)	65 (35,7)
11	Уровень сознания при поступлении, Глазго (M ± SD)	14,8 ± 0,72	13,36 ± 2,3
12	Тяжесть состояния при поступлении, NIHSS (M ± SD)	5,2 ± 0,96	12,24 ± 5,1
13	Исход к 21-м суткам, Бартел (M ± SD)	84,13 ± 10,07	67,23 ± 15,42

Контрольную группу (КонГ) составили 200 практически здоровых резидентов Забайкальского края соответствующего возраста и пола (51,2 ± 11,4 года ($p > 0,05$); 72 мужчины (36 %) и 128 женщины (64 %)), не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии по данным неврологического тестирования, показателей инструментальных (ЭхоАГ брахиоцефальных сосудов, холтеровское мониторирование – при необходимости) и лабораторных (общий холестерин, уровень гликемии) исследований.

Все наблюдаемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное ЛЭК ГБОУ ВПО ЧГМА от 06.11.09 г., протокол № 2.

Типирование аллельных вариантов генов проводилось методом ПЦР с детекцией продукта амплификации в окрашенном 1%-м раствором бромистого этидия 2%-м агарозном геле в проходящем ультрафиолетовом свете (PCR-Ehf) либо в режиме реального времени по кривым плавления (PCR-Rt) (амплификаторы «МАХУГЕНЕ», Германия; «ДТ-96», Россия) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. Нами были выбраны 26 полиморфных маркеров (24 SNP, 1 вариант сцепленного гаплотипа, 1 инсерционно-делеционный полиморфизм) в 23 генах, изучение которых представляется интересным в контексте поставленных задач: *AGT-521C>T*, *AGT-704T>C*, *AGTR1-1166A>C*, *ACE Ins/Del 287n.n.*, *GpIa-807C>T*, *GpIIIa-1565T>C*, *GpIβa-434C>T*, *FGβ455G>A*, *P2RY12-H1>H2 (C139T,T74C,G52T,ins801)*, *SELE-554Leu>Phe*, *SELE-128Ser>Pro*, *SELP-1087G>A*, *ApoC3-3238C>G*, *ApoE-3100T>C*, *PON1-78A>G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*, *NOS1-84G>A*, *NOS3-786C>T*, *END9272G>T*, *PAI-15G-675/4G*, *BDNF-196G>A*, *CNTF-103G>A*, *VEGF-A2578A>C*.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ

Microsoft Excel 2010 и online-калькулятора http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга (HWE) и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовался критерий χ^2 (Пирсона). Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов (OR). Межгенные взаимодействия высокого порядка (эпистатические) анализировали при помощи программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction <http://www.multifactorialdimensionalityreduction.org>) с использованием алгоритмов расширенного и направленного поиска. Посредством сравнительного анализа парных комбинаций генотипов между группами и расчета OR оценивался накопление определённых сочетаний среди исследуемых клинических групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате молекулярно-генетического исследования нами были определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов, частоты которых в большинстве своем не отклонялись от равновесия Харди – Вайнберга (HWE, $p > 0,05$) как в группе больных инсультом, в том числе и при делении на патогенетические подгруппы, так и у здоровых исследуемых. При сравнительном независимом анализе частот аллелей и генотипов каждого из полиморфных вариантов между представителями КГ и КонГ для *AGT-521C>T*, *AGT-704T>C*, *AGTR1-1166A>C*, *ACE Ins/Del 287n.n.*, *GpIa-807C>T*, *GpIIIa-1565T>C*, *GpIβa-434C>T*, *FGβ455G>A*, *P2RY12-H1>H2 (C139T,T74C,G52T,ins801)*, *SELE-554Leu>Phe*, *ApoE-3100T>C*, *PON1-78A>G*, *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTR-2756A>G*, *MTRR-66A>G*, *NOS1-84G>A*, *NOS3-786C>T*, *END9272G>T*,

PAI-15G-675/4G, BDNF-196G>A, CNTF-103G>A, VEGF-A2578A>C значимых различий выявлено не было, однако почти каждый из этих полиморфных маркеров у больных ОНМК имел относительное частотное преимущество минорного аллеля и (или) имеющего этот аллель генотипа, в сравнении с данными, полученными у здоровых исследуемых.

Значимое различие частот показали аллели и гетерозиготные генотипы: *SELP-1087A, SELP-1087GA SELE-128Pro, SELE-128SerPro, ApoC3-3238G, ApoC3-3238CG*. Риск развития ишемического инсульта у носителей вышеназванных генотипов и аллелей различался: от минимального – 1,6 [CI: 1,1–2,32] у обладателей аллеля *SELP-1087A* до максимального – 3,92 [CI: 2,52–6,1] при наличии *SELE-128SerPro*-генотипа.

Таким образом, в реализацию ишемического инсульта из 26 изучаемых полиморфных маркеров могут внести вклад SNP, влияющие на адгезивно-агрегационную активность эндотелия и форменных элементов крови, преимущественно тромбоцитов, развитие эндотелиальной дисфункции и способствующие атерогенезу, то есть, затрагивающие основные патогенетические звенья васкулоцеребрального процесса. Каждый из этих вариантов более или менее подробно изучался в контексте сосудистой патологии [7]. Однако несмотря на значительное количество публикаций, посвященных влиянию полиморфизма генов на риск инсульта, трудно себе представить это влияние изолированным и независимым. Вероятнее всего, генетическая предрасположенность к церебральной ишемии может возникнуть вследствие суммарного эффекта нескольких генов, в результате

их аллельного и неаллельного взаимодействия. Более того, в эпоху полногеномного секвенирования многие говорят не об ассоциации заболевания с SNP, а рассматривают в качестве предикторов локусы хромосом. Так, WTCCC2 исследование GWAS при ишемическом инсульте сообщило о новой ассоциации атеротромботического инсульта с локусом 7p21, вероятно, через ген HDAC9 [5], а ранее сообщалось о связи развития инсульта с локусом 5q12, что впоследствии ассоциировано с генетическими вариантами в гене фосфодиэстеразы 4D (PDE4D) [3]. Есть сообщение об ассоциации между локусом 12p13.33 и риском развития инсульта [7].

Для выявления межгенных связей мы, воспользовавшись MDR-анализом, определили, что для реализации различных типов инсульта имеются различные энтропийные пары со значимой информационной ценностью взаимодействия (табл. 2). Так, у представителей КГ.ЛИ, страдающих лакунарным ишемическим инсультом, чаще встречаются 2–6 компонентных комбинаций, включающих полиморфизм генов (*SELE rs5361 NOS3rs2070744, NOS1 rs41279104, VEGF-A rs13450612*), регулирующих адгезивные свойства клеток и функционирование эндотелия – важные механизмы для первичного поражения сосудов мелкого диаметра, в частности, пияльных артерий мозга. У больных атеротромботическим ишемическим инсультом мы выявили несколько иные комбинации генных вариантов, межлокусные взаимодействия в которых имели большую чувствительность, специфичность и воспроизводимость, нежели чем в группе пациентов,

Таблица 2

Модели межлокусных взаимодействий полиморфных вариантов генов-кандидатов для различных вариантов ишемического инсульта

№	Комбинация полиморфизма	CV consistency / 100	Precision / balanced accuracy	Specificity	Sensitivity	OR	CI: 95%
Лакунарный ишемический инсульт							
1	SELE rs5361 × NOS3rs2070744	86	0,458 / 0,628	0,547	0,794	4,65	2,65; 8,19
2	SELE rs5361 × NOS3rs2070744 × VEGF-A rs13450612	53	0,494 / 0,706	0,597	0,814	6,5	3,62; 11,66
3	PAI-1 rs1799684 × NOS3 rs2070744 × NOS1 rs41279104 × VEGF-A rs13450612	68	0,566 / 0,766	0,687	0,845	11,97	6,4; 22,39
4	ACE rs34340 × PAI-1 rs1799684 × NOS3 rs2070744 × NOS1 rs41279104 × VEGF-A rs13450612	71	0,669 / 0,857	0,776	0,938	52,58	21,59; 128,06
5	MTR rs1805087 × PAI-1 rs1799684 × NOS3 rs2070744 × NOS1 rs41279104 × PON1 rs662 × VEGF-A rs13450612	47	0,8 / 0,935	0,881	0,99	708	94; 5314
Атеротромботический ишемический инсульт							
1	NOS1 rs41279104 × ApoC3 rs5128	62	0,568 / 0,672	0,607	0,738	4,34	2,71; 6,95
2	SELE rs5361 × FRB rs1800790 × NOS1 rs41279104	96	0,624 / 0,701	0,707	0,695	5,49	3,43; 8,77
3	ITGA2 rs1126643 × SELE rs5361 × ACE rs34340 × NOS1 rs41279104	87	0,667 / 0,749	0,731	0,766	8,9	5,4; 14,68
4	ITGA2 rs1126643 × MTRR rs1801394 × AGT rs699 × ACE rs34340 × PAI-1 rs17997684	97	0,710 / 0,816	0,746	0,887	22,98	12,49; 22,28
5	ITGA2 rs1126643 × MTHFR rs1801131 × MTRR rs1801394 × AGT rs699 × ACE rs34340 × PAI-1 rs17997684	73	0,831 / 0,905	0,866	0,934	107,13	47,2; 243,41

Примечание. CV consistency – воспроизводимость модели; precision – точность предсказания; balanced accuracy – сбалансированная точность предсказания; specificity – специфичность модели; sensitivity – чувствительность модели; CI: 95% – отношение шансов с 95%-м доверительным интервалом при $p < 0,001$.

больных лакунарным ишемическим инсультом. Наибольшую воспроизводимость, чувствительность и специфичность мы отметили при сочетании генотипов следующих генетических вариантов: *ITGA2 rs1126643* × *MTRR rs1801394* × *AGT rs699* × *ACE rs34340* × *PAI-1 rs17997684*, чуть меньшая чувствительность была зарегистрирована у *SELE rs5361* × *FRb rs1800790* × *NOS1 rs41279104* комбинации. Тем не менее, наиболее частая двухлокусная комбинация включала в себя полиморфизмы *NOS1 rs41279104* и *ApoC3 rs5128*, курирующие тонус сосудистой стенки и липидный обмен, а более крупные комбинации состояли преимущественно из полиморфизма генов, модулирующих адгезию клеток, в частности тромбоцитов, обмен гомоцистеина и артериальное давление, то есть варианты, определяющие состояние сосудистой стенки и потенцирующие атерогенез.

Таким образом, выявленные модели межлокусных взаимодействий у больных различными вариантами ишемического инсульта отличаются по своему составу и, вероятнее всего, на фоне единых внешнесредовых факторов модулируют патогенетические акценты, что в конечном итоге реализуется характерной для подтипов клинической картиной заболевания. Однако интерес для нас представляли не только SNP-участники, но и комбинации генотипов, которые встречаются у пациентов с различными вариантами ишемического инсульта (табл. 3).

Как правило, в предикторных полиморфных комплексах наблюдались сочетания гетерозиготных и гомозиготных по рисковому аллелю вариантов, причем чем больше сочетаний генотипов (как правило, 4 и более), тем реже они регистрировались в клинических группах.

У больных лакунарным инсультом довольно часто выявлялась пара *SELE-128Ser/Pro* × *NOS3-786T/T* (OR = 1,6), а у 6 пациентов была выявлена комбинация *PAI-1675/5G/4G* × *NOS3-786T/T* × *NOS1-84G/A* × *VEGF-*

A-2578A/C, обнаруженная лишь у 1 наблюдаемого в контрольной группе. У пациентов с атеротромботическим инсультом сочетание генотипов *SELE-128Ser/Pro* × *FRb-455G/A* × *NOS1-84G/A* встречалось в 10 случаях из 141, в контрольной группе – лишь у 1 представителя из 200, а, например, мультигенный комплекс *Gp1a-807C/C* × *SELE-128Ser/Ser* × *ACEIns/Del* × *NOS1-84A/A* выявлен лишь у 4 больных атеротромботическим инсультом и у 1 пациента в КонГ. И все же в КГ.Б более часто (30 больных против 12 здоровых) регистрировался двухкомпонентный комплекс *NOS1-84G>A* × *ApoC3-3238C>G* в сочетаниях: гетерозигота – гетерозигота и рисковая гомозигота – нормальная гомозигота.

Кроме комбинаций, увеличивающих риск заболевания, нами обнаружены сочетания чаще 3–4 генотипов, довольно редко встречающиеся у больных инсультом, в частности для пациентов с лакунарным инфарктом мозга это *SELE-128Ser/Ser* × *NOS3-786C/T* (OR = 0,09), а для больных атеротромботическим инсультом – *NOS1-84G/G* × *ApoC3-3238C/C* (OR = 0,31). Эти комплексы, как правило, содержат нормальные генотипы либо сочетания нормальных и гетерозиготных генотипов (табл. 4).

Поиск генов, участвующих в формировании предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, начался около 20 лет назад. Предполагалось, что генетические риски, так же, как и известные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска, будут учитываться в лечении, в том числе и в превентивной профилактике сердечно-сосудистых проблем. Однако несмотря на годы исследований на сегодняшний день пока не одному из генетических маркеров (кроме моногенных форм сердечно-сосудистой патологии) не придается значения как фактору риска, например, инсульта. Более того, большинство предикторных аллелей способствуют развитию этиологических причин для различных подтипов

Таблица 3
Наиболее значимые для реализации ишемического инсульта сочетания генотипов у больных различными патогенетическими вариантами заболевания

№	Комбинации генотипов	Кол-во в КонГ (абс.)	Кол-во в КГ1 (абс.)	OR
Лакунарный ишемический инсульт				
1	<i>SELE-128Ser/Pro</i> × <i>NOS3-786C/C</i>	10	16	1,6
2	<i>SELE -128Ser/Pro</i> × <i>NOS3-786T/T</i> × <i>VEGF-A-2578A/C</i>	3	7	2,33
3	<i>MTR-2756A/G</i> × <i>PAI-1 675/4G/5G</i> × <i>NOS3-786T/T</i> × <i>NOS1-84G/G</i> × <i>PON1-78A/G</i> × <i>VEGF-A-2578A/A</i>	1	3	3,0
4	<i>PAI-1 675/5G/4G</i> × <i>NOS3-786C/C</i> × <i>NOS1-84G/A</i> × <i>VEGF-A-2578A/C</i>	1	5	5,0
5	<i>PAI-1 675/5G/4G</i> × <i>NOS3-786T/T</i> × <i>NOS1-84G/A</i> × <i>VEGF-A-2578A/C</i>	1	6	6,0
Атеротромботический ишемический инсульт				
1	<i>NOS1-84G/A</i> × <i>ApoC3-3238C/G</i>	6	12	2,0
2	<i>SELE-128Ser/Pro</i> × <i>FRb-455G/A</i> × <i>NOS1-84G/G</i>	4	9	2,25
3	<i>NOS1-84A/A</i> × <i>ApoC3-3238C/G</i>	2	5	2,5
4	<i>Gp1a-807T/T</i> × <i>MTRR-66A/A</i> × <i>AGT 704T/C</i> × <i>ACE Ins/Del</i> × <i>PAI-1 675/5G/4G</i>	1	3	3,0
5	<i>NOS1-84A/A</i> × <i>ApoC3-3238C/C</i>	6	18	3,0
6	<i>SELE-128Ser/Pro</i> × <i>FRb-455G/A</i> × <i>NOS1-84G/A</i>	1	10	10,0

Протективные в отношении ишемического инсульта сочетания генотипов

№	Комбинации генотипов	Кол-во в КонГ (абс.)	Кол-во в КГ.1М (абс.)	OR
Лакунарный ишемический инсульт				
1	SELE-128Ser/Ser × NOS3-786C/T	68	6	0,09
2	SELE-128Ser/Ser × NOS3-786C/C	38	14	0,37
3	SELE-128Ser/Ser × NOS3-786C/T × VEGF-A-2578A/C	33	3	0,09
4	SELE-128Ser/Ser × NOS3-786T/T × VEGF-A-2578C/C	21	6	0,29
5	SELE-128Ser/Ser × NOS3-786C/T × VEGF-A-2578A/A	13	1	0,08
6	PAI-1 675/5G/4G × NOS3-786C/T × NOS1-84G/G × VEGF-A-2578A/C	13	1	0,08
7	PAI-1 675/5G/5G × NOS3-786C/T × NOS1-84G/G × VEGF-A-2578C/C	10	1	0,1
Атеротромботический ишемический инсульт				
1	NOS1-84G/G × ApoC3 -3238C/C	121	37	0,31
2	SELE-128Ser/Ser × FRb-455G/G × NOS1-84G/G	89	26	0,29
3	Gp1a-807C/C × SELE-128Ser/Ser × ACE Ins/Del × NOS1-84G/G	31	8	0,26
4	Gp1a-807C/C × SELE-128Ser/Ser × ACE Ins/Ins × NOS1-84G/G	22	5	0,23
5	Gp1a-807C/T × SELE-128Ser/Ser × ACE Ins/Del × NOS1-84G/G	20	4	0,2
6	SELE-128Ser/Ser × FRb-455G/A × NOS1-84G/A	16	4	0,25
7	Gp1a-807C/T × SELE-128Ser/Ser × ACE Ins/Ins × NOS1-84G/G	15	3	0,2

инсульта, а не инсульта как такового. Так, используя анализ сложных признаков в наборе данных более 3000 лиц, S. Bevan с соавт. (2012) обнаружили, что в целом наследуемость ишемического инсульта составила 37,9 %, но при учете подтипа она была более высокой – 40,3 % для атеротромботического инсульта и минимальной у лакунарного – 16,1 % [9]. Новая стратегия – это полногеномные исследования на довольно крупных когортах больных, с учетом ген-генных взаимодействий и эпигенетического регулирования. Будут ли они значимы как этиологический фактор – неизвестно, но эти знания помогут изменить сущность патофизиологического понимания проблемы, что в дальнейшем может отразиться на лечении и профилактике цереброваскулярной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделенные сегодня генетические полиморфные кандидаты, так или иначе ассоциированные с инсультом, не являются абсолютно детерминирующими, а лишь способствуют формированию неблагоприятного генетического и «метаболического» фона, который усугубляется воздействием внешней среды. Весьма вероятно, что совокупное носительство большого количества предиктивных аллелей в различных сочетаниях влияет на течение заболевания и развитие патофизиологически различных инфарктов мозга. Найденные нами SNP-комплексы у больных атеротромботическим инфарктом мозга так же, как и у пациентов с лакунарным инсультом, часто сочетают гетерозиготные и гомозиготные по минорному аллелю генотипы в количестве 2–6 штук. Они несколько отличаются между собой, например, тем, что у больных АТИ комплексы чаще включают полиморфизм

генов адгезивных молекул, тогда как у больных ЛИ в них чаще наблюдается полиморфизм генов синтаз окиси азота. Протективный для инсульта эффект показали несколько комбинаций, чаще представленных нормальными генотипами.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л. – 2009. – 528 с.
Baranov VS (2009). Genetic passport – basis of individual and predictive medicine [Geneticheskiy pasport – osnova individualnoy i prediktivnoy meditsiny], 528.
2. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
Suslina ZA, Piradov MA (2008). Stroke: diagnostics, treatment, prevention [Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika], 288.
3. Cheng YC, Anderson CD, Bione S, Keene K, Maguire JM, Nalls M, Rasheed A, Zeginigg M, Attia J, Baker R, Barlera S, Biffi A, Bookman E, Brott TG, Brown RD Jr, Chen F, Chen WM, Ciusani E, Cole JW, Cortellini L, Danesh J, Doheny K, Ferrucci L, Grazia Franzosi M, Frossard P, Furie KL, Golledge J, Hankey GJ, Hernandez D, Holliday EG, Hsu FC, Jannes J, Kamal A, Khan MS, Kittner SJ, Koblar SA, Lewis M, Lincz L, Lisa A, Matarin M, Moscato P, Mychalckyj JC, Parati EA, Parolo S, Pugh E, Rost NS, Schallert M, Schmidt H, Scott RJ, Sturm JW, Yadav S, Zaidi M, Boncoraglio GB, Levi CR, Meschia JF, Rosand J, Sale M, Saleheen D, Schmidt R, Sharma P, Worrall B, Mitchell BD; GARNET Collaborative Research Group; GENEVA Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Are myocardial infarction-associated single-nucleotide polymorphisms

associated with ischemic stroke? *Stroke*, 2012, 43 (4), 980-986.

4. Debette S, Seshadri S. (2009). Genetics of atherothrombotic and lacunar stroke. *Circ. Cardiovasc Genet.*, 1, 2 (2), 191-198.

5. Dichgans M, Hegele RA (2009). Advances in stroke 2008: Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008. *Stroke*, 40 (5), 289-291.

6. Kubo M, Hata J, Ninomiya T, Matsuda K, Yonemoto K, Nakano T, Matsushita T, Yamazaki K, Ohnishi Y, Saito S, Kitazono T, Ibayashi S, Sueishi K, Iida M, Nakamura Y, Kiyohara Y (2007). A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet.*, 39 (2), 212-217.

7. Lanktree MB, Dichgans M, Hegele RA (2010). Advances in genomic analysis of stroke. What have we learned and where are we headed. *Stroke*, 41 (4), 825-832.

8. Matarin M, Brown WM, Dena H, Britton A, De Vrieze FW, Brott TG, Brown RD, Worrall BB, Case LD, Chanock SJ, Metter EJ, Ferruci L, Gamble D, Hardy JA, Rich SS, Singleton A, Meschia JF (2009). Candidate gene polymorphisms for ischemic stroke. *Stroke*, 40 (11), 3436-3442.

9. Meschia JF (2011). Advances in genetics 2010. *Stroke*, 42 (2), 285-287.

10. Meschia JF, Tournier-Lasserre E (2013). Advances in stroke. Genetics 2012. *Stroke*, 44 (2), 309-310.

11. Nadifi S, Hamzi K (2012). Stroke, epidemiological and genetical approach. *Neurodegeneration*, 12, 279-302.

12. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Archetti S, Spezi R, Vergani V, Assanelli D, Caimi L, Padovani A (2005). Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*, 36 (3), 533-539

Сведения об авторах

Information about the authors

Страмбовская Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (3022) 35-34-78, факс: 8 (3022) 32-30-58; e-mail: strambovszkaya@yandex.ru)

Strambovszkaya Natalya Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Molecular Genetics Laboratory of Research Institute of Molecular Medicine for Chita State Medical Academy (672090, Chita, ul. Gorkogo, 39A; tel.: +7 (3022) 35-34-78, fax: +7 (3022) 32-30-58; e-mail: strambovszkaya@yandex.ru)