

А.С. Князева, Н.Н. Страмбовская

**ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)

Представлены результаты исследования встречаемости полиморфизма генотипов провоспалительных цитокинов IL-1b(T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F(His-166Arg) у 195 больных хронической ишемией головного мозга. Установлено повышение частоты носительства генотипов IL-1β-31CC, IL-6-174GG, IL17A-197AA, IL17F-166ArgArg, аллелей IL-1β-31C, IL17F-166Arg ( $p < 0,05$ ) в клинической группе наблюдения.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, интерлейкины, хроническая ишемия головного мозга

**FREQUENCY OF GENES POLYMORPHISM OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES  
IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF CEREBRAL ISCHEMIA  
IN TRANSBAIKALIAN REGION**

A.S. Knyazeva, N.N. Strambovskaia

Chita State Medical Academy, Chita

The results of research of occurrence of polymorphism of pro-inflammatory cytokines genotypes IL-1b (T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F (His-166Arg) in 195 patients with chronic cerebral ischemia are presented. The increase of frequency of a carriage of genotypes of IL-1β-31CC, IL-6-174GG, IL17A-197AA, IL17F-166ArgArg, alleles of IL-1β-31C, IL17F-166Arg is established ( $p < 0,05$ ) in a clinical group.

**Key words:** genetic polymorphism, interleukines, chronic cerebral ischemia

Сосудистые поражения головного мозга в мире занимают 3-е место в структуре общей смертности, составляя при этом 11,3 % и уступая по частоте лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и опухолям [6]. В нашей стране в течение последних 10 лет распространенность данной патологии увеличилась в 2 раза. С учетом прогрессирующего старения населения планеты эта проблема обещает оставаться актуальной и в будущем. Наиболее частой формой цереброваскулярной патологии является хроническая ишемия головного мозга. В отличие от острых нарушений мозгового кровообращения, связанных с патологией крупных экстра- и интракраниальных артерий или кардиогенными эмболиями, хроническая ишемия мозга обусловлена поражением мелких мозговых артерий (микроангиопатией), приводящим к корково-подкорковому разобщению с формированием когнитивных расстройств с последующей сосудистой деменцией [5].

Основными этиологическими факторами церебральной микроангиопатии являются артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет и другие факторы. К настоящему времени получены убедительные доказательства значимой роли воспаления в развитии гипертонической болезни, атеросклероза. Кроме этого, патологические процессы, развивающиеся в мозговой ткани при длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензии, атеросклерозе, имеют иммунологические механизмы, влияющие на проницаемость сосудистой стенки, инициацию локального воспаления и аутоиммунной агрессии в нервной ткани. Основными

участниками иммунных реакций являются молекулы межклеточного взаимодействия – цитокины, которые условно по функциям могут быть разделены на провоспалительные и противовоспалительные.

Учитывая новые направления в изучении генетических предикторов цереброваскулярной патологии, оказалось, что ряд исследователей обнаружил гены кандидаты артериальной гипертензии, дислипидемии, тромбофилии [2, 10, 12]. Однако исследования практически не коснулись генетического полиморфизма цитокинов при цереброваскулярной патологии [3]. Поэтому представляется интересным изучить полиморфизм генов цитокинов при хронической ишемии головного мозга и предположить возможное его влияние на течение патологического процесса в нервной ткани.

**Цель работы:** описать частоту генетического полиморфизма цитокинов IL-1b(T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F(His-166Arg) у больных хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), осложненной когнитивной дисфункцией, и у здоровых резидентов, не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Методом сплошной выборки в исследование были включены 195 больных хронической цереброваскулярной патологией с синдромом когнитивной дисфункции (средний возраст – 62,5 ± 4,95 лет), находившихся на стационарном лечении в ЛПУ г. Чита. В качестве критериев включения в группу использовались оценочные баллы со средними зна-

чениями: MMSE – 19,95 ± 1,31; Хачински – 6,47 ± 0,97; Гамильтон – 7,3 ± 1,97. Контрольную группу составили 149 здоровых резидентов Забайкальского края соответствующего возраста (51 ± 4,24 лет;  $p > 0,05$ ), не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии.

Методом исследования послужила полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ДНК лейкоцитов крови для выявления полиморфизма IL-1b(T-31C), IL-2(T330G), IL-6(C-174G), TNF(G-308A), IL-17A(G-197A), IL-17F(His-166Arg) (НПФ «Литех», Москва) с детекцией продукта амплификации в агарозном геле.

В соответствии с требованиями биомедицинской этики, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), на участие в исследование было получено информированное согласие всех обследованных лиц.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 6.1 (Stat Soft Inc., США). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий  $\chi^2$  (Пирсона). Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odds ratio (OR)) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Значения уровня  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии. Отклонение от равновесия Харди – Вайнберга выявлено для полиморфизма IL-1β (T-31C), IL-17A (G-197A), IL-17F (His-166Arg) у больных хронической ишемией головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции, полиморфизма IL-6 (C-174G) в группе здоровых резидентов,

преимущественно за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой либо гетеро-, либо гомозиготности по мутантному аллелю (табл. 1).

При сравнении частот в клинической и контрольной группах в носительстве изучаемых полиморфизмов наблюдались отчетливые различия по генотипу IL-1β-31CC с преобладанием последнего у больных ХИМ ( $p = 0,03$ ) и, соответственно, по аллелю IL-1β-31C у этих же исследуемых ( $p = 0,006$ ) (табл. 2). Причем относительная вероятность выявления генотипа IL-1β-31CC у больных хронической ишемией головного мозга, в сравнении с контрольной группой, возрастала в 2,29 раза [CI 95%: 1,16–4,50], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL-1β-31CC был больше в 2,08 раза [CI 95%: 0,41–3,58]. Относительная вероятность же выявления аллеля IL-1β-31C у больных, в сравнении со здоровыми, была выше в 1,61 раза [CI 95%: 1,15–2,25], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL-1β-31C – в 1,4 раза [CI 95%: 1,09–1,78].

При сравнении частот генотипов в клинической и контрольной группах наблюдались отчетливые различия по генотипу IL-6-174GG с преобладанием последнего у больных ХИМ ( $p = 0,0002$ ). Относительная вероятность выявления генотипа IL-6-174GG у больных хронической ишемией головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции, в сравнении с контрольной группой, была в 1,14 раз выше [CI 95%: 0,72–1,81], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL-6-174GG больше в 1,1 раза [CI 95%: 0,75–1,71].

При сравнении частот в клинической и контрольной группах в носительстве изучаемых полиморфиз-

Таблица 1

Тест Харди – Вайнберга для изучаемых генетических полиморфизмов ( $\chi^2$ ;  $df = 1$ )

Полиморфизм	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	$\chi^2$	$p$
<b>Контрольная группа (n = 149)</b>					
IL-6(C-174G)	C/C	<b>0,060</b>	<b>0,146</b>	11,20	0,0008
	C/G	0,644	0,472		
	G/G	0,295	0,381		
<b>Клиническая группа (n = 195)</b>					
IL-1β (T-31C)	T/T	0,503	0,438	8,08	0,004
	T/C	0,318	0,448		
	C/C	<b>0,179</b>	<b>0,115</b>		
IL-17A(G-197A)	G/G	0,523	0,421	19,65	0,001
	G/A	<b>0,251</b>	<b>0,456</b>		
	A/A	0,226	0,123		
IL-17F(His-166Arg)	His/His	0,831	0,751	28,75	0,001
	His/Arg	<b>0,072</b>	<b>0,231</b>		
	Arg/Arg	0,097	0,018		

**Примечание:** указаны полиморфизмы с частотным отклонением от равновесия Харди – Вайнберга; жирным шрифтом выделены частоты генотипов с максимальным отклонением.

мов наблюдались отчетливые различия по генотипу IL17A-197AA с преобладанием последнего у больных ХИМ ( $p = 0,001$ ) (табл. 2). Причем относительная вероятность выявления генотипа IL17A-197AA у больных хронической ишемией головного мозга, в сравнении с контрольной группой, возрастала в 3,05 раза [CI 95%: 1,57–5,90], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL17A-197AA был больше в 1,53 раза [CI 95%: 0,88–2,64].

При сравнении частот в клинической и контрольной группах в носительстве изучаемых полиморфизмов наблюдались отчетливые различия по генотипу IL17F-166ArgArg с преобладанием последнего у больных ХИМ ( $p = 0,0002$ ) и по аллелю IL17F-166Arg у этих же исследуемых ( $p = 0,03$ ) (табл. 2). Причем относительная вероятность выявления генотипа IL17F-166ArgArg у больных хронической ишемией

головного мозга, в сравнении с контрольной группой, возрастала в 15,98 раза [CI 95%: 2,11–120,78], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL17F-166ArgArg был больше в 13,33 раза [CI 95%: 1,80–98,3]. Относительная вероятность выявления аллеля IL17F-166Arg у больных, в сравнении со здоровыми, была выше в 1,76 раза [CI 95%: 1,06–2,92], а риск развития хронической ишемии головного мозга с синдромом когнитивной дисфункции у носителей IL17F-166Arg – в 1,65 раза [CI 95%: 1,04–2,62].

Исследования последних лет делают акцент на том, что провоспалительные цитокины являются неотъемлемой частью каскада реакций, входящих в состав биологической мультисистемы – цитокиновой сети, предназначенной для регуляции процессов гомеостаза различных систем организма: иммунной, кроветворной, нервной, эндокринной и др. [11]. Так,

**Таблица 2**  
**Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у больных ХИГМ, осложненной когнитивной дисфункцией, и здоровых резидентов**

Полиморфизм	Генотип, аллель	Частота аллеля, генотипа		$p$	$\chi^2$	OR [95% CI]	ОШ [95% CI]
		ХИГМ с Д ( $n = 195$ )	Контроль ( $n = 149$ )				
IL-1 $\beta$ (T-31C)	T/T	98 (50,3 %)	90 (60,4 %)	<b>0,03</b>	6,76	0,66 [0,43–1,02]	2,08 [1,16–3,73]
	T/C	62 (31,8 %)	46 (30,9 %)			1,04 [0,66–1,65]	
	C/C	35 (17,9 %)	13 (8,7 %)			2,29 [1,16–4,50]	
	T	258 (0,662)	226 (0,758)	<b>0,006</b>	7,60	0,62 [0,44–0,87]	1,40 [1,09–1,78]
	C	132 (0,338)	72 (0,242)			1,61 [1,15–2,25]	
IL-2(T330G)	T/T	70 (35,9 %)	57 (38,3 %)	0,6	1,02	0,90 [0,58–1,41]	1,33 [0,74–2,37]
	T/G	100 (51,3 %)	78 (52,3 %)			0,96 [0,63–1,47]	
	G/G	25 (12,8 %)	14 (9,4 %)			1,42 [0,71–2,83]	
	T	240 (0,615)	192 (0,644)	0,44	0,60	0,88 [0,65–1,21]	1,08 [0,88–1,32]
	G	150 (0,385)	106 (0,356)			1,14 [0,83–1,55]	
IL-6(C-174G)	C/C	40 (20,5 %)	9 (6,0 %)	<b>0,0002</b>	17,23	4,01 [1,88–8,57]	1,1 [0,75–1,71]
	C/G	92 (47,2 %)	96 (64,4 %)			0,49 [0,32–0,76]	
	G/G	63 (32,3 %)	44 (29,5 %)			1,14 [0,72–1,81]	
	C	172 (0,441)	114 (0,383)	0,12	2,38	1,27 [0,94–1,73]	0,90 [0,79–1,02]
	G	218 (0,559)	184 (0,617)			0,79 [0,58–1,07]	
TNF(G-308A)	G/G	158 (81,0 %)	131 (87,9 %)	0,21	3,08	0,59 [0,32–1,08]	1,37 [0,33–5,62]
	G/A	32 (16,4 %)	15 (10,1 %)			1,75 [0,91–3,37]	
	A/A	5 (2,6 %)	3 (2,03 %)			1,28 [0,30–5,45]	
	G	348 (0,892)	277 (0,93)	0,09	2,81	0,63 [0,36–1,09]	1,52 [0,92–2,53]
	A	42 (0,108)	21 (0,07)			1,59 [0,92–2,75]	
IL-17A(G-197A)	G/G	102 (52,3 %)	53 (35,6 %)	<b>0,001</b>	35,59	1,99 [1,28–3,08]	1,53 [0,88–2,64]
	G/A	49 (25,1 %)	83 (55,7 %)			0,27 [0,17–0,42]	
	A/A	44 (22,6 %)	13 (8,7 %)			3,05 [1,57–5,90]	
	G	253 (0,649)	189 (0,634)	0,69	0,15	1,07 [0,78–1,46]	0,96 [0,78–1,17]
	A	137 (0,351)	109 (0,366)			0,94 [0,69–1,29]	
IL-17F(His-166Arg)	His/His	162 (83,1 %)	126 (84,6 %)	<b>0,0002</b>	16,62	0,90 [0,50–1,60]	13,33 [1,80–98,3]
	His/Arg	14 (7,2 %)	22 (14,8 %)			0,45 [0,22–0,91]	
	Arg/Arg	19 (9,7 %)	1 (0,7 %)			15,98 [2,11–120,78]	
	His	338 (0,867)	274 (0,919)	<b>0,03</b>	4,79	0,57 [0,34–0,95]	1,65 [1,04–2,62]
	Arg	52 (0,133)	24 (0,081)			1,76 [1,06–2,92]	

**Примечание:** жирным шрифтом помечена достоверная вариабельность носительства аллелей в группах.

например, интерлейкин-1, -6, -17 (IL-1, IL-6, IL-17) не только являются важнейшими регуляторами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза, но и активно продуцируются в ишемизированном мозге (астроциты, нейроны) [5, 6]. Установлена причастность IL-1 $\beta$  к нейродегенеративным явлениям, сопровождающим патологию деменций. Стимулируя эндотелиоциты, моноциты и макрофаги, IL-1 $\beta$  приводит к экспрессии тканевого фактора (TF) на эндотелиоцитах и моноцитах. При этом в циркуляции появляется тромбин, действие которого на рецепторы, активируемые протеиназами моноцитов/макрофагов, увеличивает адгезию мононуклеаров к эндотелию и повышает синтез IL-1, IL-6. Таким образом, возникает замкнутый круг: IL-1 повышает экспрессию TF, под действием которого в кровотоке образуется тромбин, который стимулирует образование IL-1; IL-6 приводит к появлению новых порций тромбина, усиливающего синтез IL-1, IL-6, что не только усиливает вазоспазм, миграцию лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер, но и может способствовать развитию ДВС [13, 14]. Основное действие IL-17 заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности большинства цитокинов, особенно провоспалительных (интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6).

По данным литературы [3, 4], у лиц, гомо- или гетерозиготных по высоко продуцирующему аллелю IL-1 $\beta$ , производится, соответственно, в 4 или 2 раза больше этого провоспалительного цитокина, чем у лиц, гомозиготных по дикому аллелю этого гена [8]. Гиперпродукция IL-6 чаще сочетается с носительством аллеля гена IL6-174G, чем аллеля IL6-174C, что указывает на наличие генетической предрасположенности к повышению продукции IL-6 [1]. Также повышенная продукция интерлейкина 17 наблюдалась при носительстве аллеля 17A-197A, 17F-166Arg [7].

Соответственно, можно предположить, что у носителей полиморфизма генов цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL17 повышенная их экспрессия приведет к развитию каскада патоиммунологических реакций, проявляющихся в виде ишемического, аутоиммунного повреждения головного мозга, приводящих к хронической церебральной ишемии.

Таким образом, генетически опосредованный дисбаланс цитокинов с увеличением концентрации провоспалительных интерлейкинов влияет на основные физиологические механизмы и приводит к прокоагулянтным сдвигам и инициации воспаления.

Носительство других полиморфных вариантов генов цитокинов, изучаемых нами, не различалось в группах наблюдения, однако их влияние на развитие и течение патологического процесса весьма вероятно. Так, по данным литературы, полиморфизм гена IL-2 в позиции -330G ассоциирован с низкой продукцией этих интерлейкинов, что приводит к относительному повышению продукции таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  [7]. Аллельный вариант TNF 308A повышает транскрипционную активность гена TNF $\alpha$  и, соответственно, продукцию тумор-некротического фактора [9].

## ВЫВОДЫ

У больных хронической ишемией мозга с синдромом когнитивной дисфункции выявлены все варианты изучаемых полиморфизмов генов цитокинов, большинство которых в носительстве подчинено равновесию Харди – Вайнберга. Выявленные нами повышенные частоты носительства генотипов IL-1 $\beta$ -31CC, IL-6-174GG, IL17A-197AA, IL17F-166ArgArg, аллелей IL-1 $\beta$ -31C, IL17F-166Arg у больных дисциркуляторной энцефалопатией указывают на возможное их участие в потенцировании хронического воспаления в сосудистом русле, которое ведет к вторичным изменениям в нервной ткани и предопределяет течение заболевания.

На основании вышесказанного можно сделать вывод о том, что формирование хронической сосудистой патологии головного мозга и ее прогрессирование зависит не только от выраженности эндотелиальной дисфункции, атерогенеза и изменений гемостаза, но и от нарушений продукции цитокинов, выраженных в увеличении концентрации провоспалительных интерлейкинов, в том числе и генетически детерминированных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова С.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии заболеваний печени // Гастроэнтерология. – 2004. – Т. 5, № 19. – С. 15–20.
2. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Куликов И.В. и др. Полиморфизм гена аполиipoproteина E и атеросклероз // Атеросклероз. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 11–26.
3. Гомазков О.А. Нейротрофические факторы мозга. Справочно-информационное издание [Электронный ресурс]. – М., 2004.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 3–12.
5. Жданов Г.Н. О связи течения ишемического инсульта головного мозга с содержанием интерлейкина-4 в сыворотке крови больных // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 26–27.
6. Жданов Г.Н., Герасимов М.М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.
7. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. – 2008. – № 1. – С. 6.
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 $\beta$  при геликобактериозе // РЖГГК. – 2008. – № 5. – С. 4–11.
9. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF $\alpha$  и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С.4–10.
10. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 16–21.

11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–17.

12. Страмбовская Н.Н., Витковский Ю.А. Влияние носительства первичных тромбофилий на течение ишемического инсульта // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 141–142.

13. Hack C.E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases // Contributions to microbiology. – 2003. – Vol. 10. – P. 19–37.

14. Nawroth D.P., Stern D.M. A pathway of coagulation on endothelial cells // J. Cell. Biochem. – 1985. – № 4. – P. 253–264.

#### REFERENCES

1. Vinogradova S.V. Role of cytokines genes polymorphism in the development of liver diseases // Gastroenterologija. – 2004. – Т. 5, № 19. – С. 15–20.

2. Voevoda M.I., Shahtshnejder E.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V. i dr. Apolipoprotein E gene polymorphism and atherosclerosis // Ateroskleroz. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 11–26.

3. Gomazkov O.A. Neurotoxic factors of brain. Informational edition [Elektronnyj resurs]. – М., 2004.

4. Gromova A.Ju., Simbircev A.S. Polymorphism of human genes of IL-1 family // Citokiny i vospalenie. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 3–12.

5. Zhdanov G.N. To the connection of the course of ischemic cerebral stroke with contents of interleukin-4 in blood serum of patients // Immunologija. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 26–27.

6. Zhdanov G.N., Gerasimova M.M. Immunological criteria in the prediction of the course and outcome of ischemic stroke // Nevrologicheskij zhurnal. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 19–21.

7. Konenkov V.I., Smol'nikova M.V. Structural basics and functional value of allelic polymorphism of human cytokines genes and their receptors // Medicinskaja immunologija. – 2008. – № 1. – С. 6.

8. Maev I.V., Kucherjavij Ju.A., Ogenesjan T.S. Allelic polymorphism of interleukin-1b at the helicobacteriosis // RZhGGK. – 2008. – № 5. – С. 4–11.

9. Rydlovskaja A.V., Simbircev A.S. Functional polymorphism of TNF $\alpha$  gene and the pathology // Citokiny i vospalenie. – 2005. – Т. 4, № 3. – С.4–10.

10. Savinkova E.A., Zavarin V.V., Mazur E.S. Genetic polymorphism in the pathogenesis of arterial hypertension and left ventricle hypertrophy // Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 16–21.

11. Simbircev A.S. Cytokines – a new system of regulation of defense reaction of an organism // Citokiny i vospalenie. – 2002. – № 1. – С. 9–17.

12. Strambovskaja N.N., Vitkovskij Ju.A. Influence of carriage of primary thrombophilia on the course of ischemic stroke // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2008. – № 3. – С. 141–142.

13. Hack C.E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases // Contributions to microbiology. – 2003. – Vol. 10. – P. 19–37.

14. Nawroth D.P., Stern D.M. A pathway of coagulation on endothelial cells // J. Cell. Biochem. – 1985. – № 4. – P. 253–264.

#### Сведения об авторах

**Князева Анна Сергеевна** – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-невролог КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» г. Хабаровска (672090 г. Чита ул. Горького 39а; тел.: 8 (3022) 75-86-68; e-mail: knyazanna@list.ru)

**Страмбовская Наталья Николаевна** – кандидат медицинских наук; доцент Научно-исследовательского института молекулярной медицины, заведующая лабораторией молекулярной генетики, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: strambovskaya@yandex.ru)

#### Information about the authors

**Knyazeva Anna Sergeevna** – postgraduate student on the department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Chita State Medical Academy, neurologist of Clinical and Diagnostic Center of Khabarovsk (Gorkogo str., 39a, Chita, 672090, tel.: +7 (3022) 75-86-68; e-mail: knyazanna@list.ru)

**Strambovskaya Natalya Nikolaevna** – candidate of medical sciences, associate professor of Research Institute of Molecular Medicine, head of the laboratory of molecular genetic, associate professor of the department of neurology, neurosurgery and medical genetics of Chita State Medical Academy (e-mail: strambovskaya@yandex.ru)