

Анисимова А.В.<sup>1</sup>, Гунченко А.С.<sup>1</sup>, Авдонина М.А.<sup>2</sup>, Иконникова А.Ю.<sup>2</sup>, Наседкина Т.В.<sup>2</sup>

## Особенности клинических и генетических факторов риска в развитии ишемического инсульта

1 - ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова (кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета), ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; 2 - Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук, г. Москва

Anisimova A. V., Gunchenko A. S., Avdonina M. A., Ikonnikova A. U., Nasedkina T. V.

### Clinical features and genetic risk factors in the development of ischemic stroke

#### Резюме

Цель. Изучить клинические особенности прогрессивного и кризового течения цереброваскулярного процесса, осложненного ишемическим инсультом, с генетическими ассоциациями полиморфизмов генов. Методы. Проведен молекулярно-генетический анализ распределения аллелей и генотипов (ACE (rs1799752), FGB (rs1800790), F5 (rs6025), F7 (rs6046), F12 (rs1801020), GP1BA (rs2243093), GPIIa (rs5918), SERPINE1 (rs1799768), MTHFR (rs1801133), CYP11B2 (rs1799998), PON1 (rs662), PON2 (rs1801282), NOS2 (rs2297518), NOS3 (rs1799983), PDE4D (rs966221, rs2910829), HIF1a (rs11549465, rs11549467), LTA (rs909253), ALOX5AP (rs4769874), TUB (rs4578424).) для каждого из исследуемых полиморфных участков генов в группах больных с инсультом, имеющих различные клинические проявления. Результаты. Проведен анализ клинических особенностей, состояния брахиоцефальных артерий у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, осложненной инсультом. Выделены группы по характеру стенозирования брахиоцефальных артерий, по патогенетическому подтипу инсульта, проведен молекулярно-генетический анализ, в ходе которого выявлено, что аллель С гена GP1BA чаще встречается в группе пациентов с окклюзией БЦА и выраженным гемодинамическим стенозом (24%) по сравнению с группой пациентов с гемодинамически незначительным стенозом (8%) (ОШ=3,385, 95% ДИ=1,118-10,248, p=0,03). Обнаружено, что аллель D гена ACE чаще встречается в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом (67%) по сравнению с пациентами с атеротромботическим инсультом (38%) (ОШ=3,333, 95% ДИ=1,174-9,464, p=0,026).

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, полиморфизм генов, прогрессивность течения, стеноз брахиоцефальных артерий, цереброваскулярная патология

#### Summary

Aim: to study the clinical features of the progredient and crisis course of the cerebrovascular process complicated by ischemic stroke, with genetic associations of gene polymorphisms. Methods. A molecular-genetic analysis of the distribution of alleles and genotypes: (ACE (rs1799752), FGB (rs1800790), F5 (rs6025), F7 (rs6046), F12 (rs1801020), GP1BA (rs2243093), GPIIa (rs5918), SERPINE1 (rs1799768), MTHFR (rs1801133), CYP11B2 (rs1799998), PON1 (rs662), PON2 (rs1801282), NOS2 (rs2297518), NOS3 (rs1799983), PDE4D (rs966221, rs2910829), HIF1a (rs11549465, rs11549467), LTA (rs909253), ALOX5AP (rs4769874), TUB (rs4578424).) - was conducted for each of the studied polymorphic regions of genes in groups of patients with stroke having different clinical manifestations. Results. The analysis of clinical features, the state of brachiocephalic arteries in patients with chronic cerebrovascular pathology complicated by stroke was carried out. Groups based on the nature of stenosis of brachiocephalic arteries, the pathogenetic subtype of stroke, and molecular genetic analysis, revealed that the allele of the C gene of the GP1BA gene is more common in the group of patients with occlusion of the BCA and severe hemodynamic stenosis (24%) than in the group of patients with hemodynamically insignificant stenosis (8%) (OR = 3.385, 95% CI = 1.118-10.248, p = 0.03). It was found that the allele D of the ACE gene is more common in the group of patients with cardioembolic stroke (67%) compared with patients with atherothrombotic stroke (38%) (OR = 3.333, 95% CI = 1.174-9.464, p = 0.026).

**Key words:** ischemic stroke, gene polymorphism, progress progredientity, stenosis of brachiocephalic arteries, cerebrovascular pathology

## Введение

Проблема сосудистых поражений центральной нервной системы является одной из самых важных и актуальных в клинической неврологии. В настоящее время особое медицинское и социальное значение имеет рост заболеваемости инсультом у лиц трудоспособного возраста. Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой клинический синдром с чрезвычайно гетерогенной этиологией [1]. Согласно современным классификациям, в частности TOAST, различают пять основных этиопатогенетических вариантов (подтипа) ишемического инсульта (ИИ): атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии, криптогенный инсульт [2].

Отдельного внимания заслуживают кардиоэмболические инсульты (КЭИ), которые развиваются вследствие эмболии в сосуды головного мозга из камер сердца. В настоящее время, по данным разных авторов, КЭИ составляют до 30% всех ишемических инсультов [3,4].

К основным факторам риска кардиоэмболического ишемического инсульта относят патологические состояния, при которых имеются явные причины формирования тромбов в полостях сердца,- фибрилляцию предсердий, ревматические клапанные пороки, инфекционный эндокардит, опухоли сердца, редкие заболевания (губчатый миокард, аневризмы межпредсердной перегородки) [5,6].

Проведенные в течение последних десятилетий многочисленные исследования позволили идентифицировать и обосновать роль различных факторов риска в развитии цереброваскулярной патологии.

Продолжаются исследования по выявлению новых потенциальных факторов риска развития ИИ. Метаанализ 120 исследований, включавший более 58000 пациентов с ишемическим инсультом, выявил 4 гена, имеющих наибольшее значение в предрасположенности к инсульту: полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, фактора V Лейдена, делеция в гене протромбина и полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Одним из крупнейших исследований, направленных на выявление новых генетических ассоциаций с определенными подтипами ИИ, является исследование METASTROKE [1]. В ходе исследования были идентифицированы новые локусы, связанные с развитием кардиоэмболического (PITX2 и ZFH3) и атеротромботического (9p21 и HDAC9) подтипов ИИ. Полученные данные свидетельствуют о том, что различные генотипические варианты ассоциированы с повышенным риском развития определенного подтипа гетерогенного ИИ.

## Материалы и методы

Пациентов с острым ишемическим инсультом головного мозга исследовали на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова на базе ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова (69 пациентов, средний возраст  $58 \pm 10$  лет, женщины 63%, мужчины 37%).

Производился сбор анамнестических данных, оценка неврологического статуса-поражение черепно-мозговых нервов, нарушение в когнитивной сфере (по шкале MMSE), вестибулярная и мозжечковая симптоматика, клинические проявления нарушения деятельности вегетативной нервной системы, контроль за цифрами артериального давления, данные наследственной отягощенности пациентов по инсульту, начало развития гипертонической болезни, характер течения заболевания, сопутствующие заболевания, наличие инфарктов, инсультов в анамнезе, преобладающие клинические проявления хронической ишемии мозга, наличие уровня стресса (оценивался по шкале организационного стресса Маклина), проводилось МРТ головного мозга. Проводили забор крови для дальнейшего исследования генетического риска развития сосудистой катастрофы.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. ДНК выделяли из крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Для наработки фрагментов ДНК использовали двух этапную мультиплексную полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Первый этап ПЦР проводили для получения ПЦР-продукта с геномной ДНК с использованием набора «Амплификация ДНК с Taq полимеразой» («Силекс», Россия) согласно протоколу. На втором этапе проводили асимметричную ПЦР с добавлением флуоресцентно меченного дезоксинуклеотидтрифосфата Су5-дУТФ. Полученные флуоресцентно меченые продукты использовали для гибридации на биологическом микрочипе. Биочип предназначен для определения 21 полиморфизма в следующих генах: ACE (rs1799752), FGB (rs1800790), F5 (rs6025), F7 (rs6046), F12 (rs1801020), GPIBA (rs2243093), GPIIb (rs5918), SERPINE1 (rs1799768), MTHFR (rs1801133), CYP11B2 (rs1799998), PON1 (rs662), PON2 (rs1801282), NOS2 (rs2297518), NOS3 (rs1799983), PDE4D (rs966221, rs2910829), HIF1a (rs11549465, rs11549467), LTA (rs909253), ALOX5AP (rs4769874), TUB (rs4578424).

Для обработки данных использовали программу STATISTICA 6.0, позволяющую применить многомерный статистический метод- кластерный анализ. Также проводили двусторонний точный тест Фишера с использованием интерактивной таблицы сопряженности и вычисляли значения OR (oddsratio, отношение шансов) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

### Анализ клинических данных

Проведен анализ клинической картины исследуемой группы 69 пациентов с хронической церебральной недостаточностью 2 ст., осложненной инфарктом головного мозга с неуклонным прогрессирующим и кризовым течением артериальной гипертензии. Кризовое течение АГ отмечается у 18 (26%), медленно прогрессирующее у 29 (42%), неуклонно прогрессирующее течение у 22 (31%) пациентов (рис. 1). Наличие состояния стресса и тревожности отмечают 60 (86%) пациентов. Постоянно



Рисунок 1. Характер течения АГ.

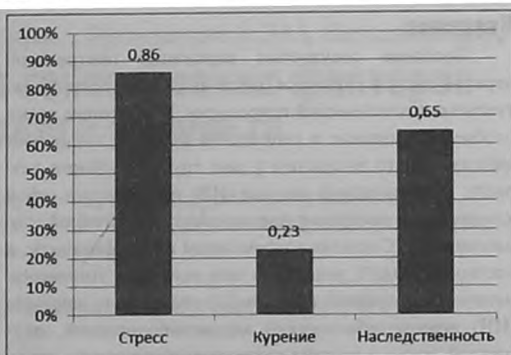


Рисунок 2. Факторы риска.

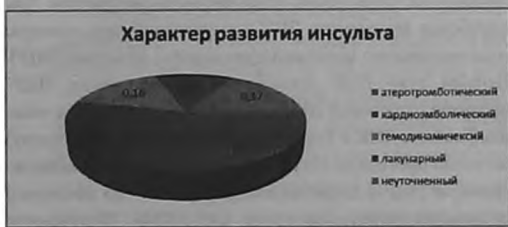


Рисунок 3. Характер развития инсульта.

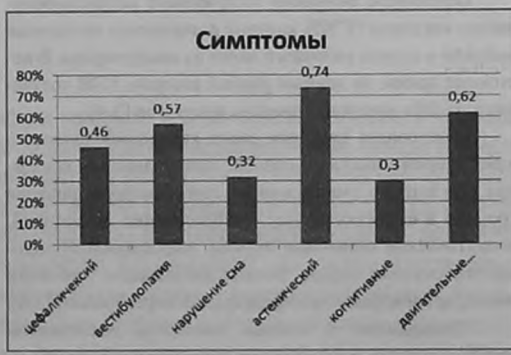


Рисунок 4. Клинические симптомы.

курят 16 (23%) пациентов. При тщательном сборе анамнестических данных 45 (65%) пациентов отмечают наличие перенесенных инсульта и инфаркта у ближайших родственников (рис. 2). Атеротромботический характер инсульта- 22 пациента(31%), кардиоэмболический инсульт- 16 (23%), гемодинамический инсульт – 11 (16%), лакунарный инсульт -9 (13%), неуточненный характер инсульта -12 пациентов (17%) (рис. 3). Цефалгии- 32 пациента(46%), головокружение -39 пациентов(57%), нарушения сна – 22 пациента(32%), астенический синдром -51 пациент(74%), когнитивные нарушения – 21 (30%), двигательные нарушения –43 пациента(62%) (рис. 4).

При анализе клинических картин пациенты были разбиты на группы:

1. По степени стенозирования брахиоцефальных артерий. 1-я группа с гемодинамически незначимым стенозированием ВСА (менее 75%)- 47 пациентов, 2-я группа с гемодинамически значимым стенозированием (более 75%) ВСА-32 пациента. Страдает постоянной формой фибрилляции предсердий в 1 группе- 12 пациентов (25%), во 2 группе- 2 пациента (4%). Атеротромботический характер инсульта в 1 группе у 17%, во 2 группе у 64% (критерий Фишера 3,85), кардиоэмболический характер инсульта в 1 группе в 30%, во 2 группе в 14%, гемодинамический в 1 группе- 23%, во 2 группе-0. По клиническим данным: головная боль в 1 группе- 45%, во 2 группе- 50%, головокружение в 1 группе 57%, 2 группе 55%, когнитивные нарушения в 1 группе 21%, во 2 группе 50% (критерий Фишера 2,3) (Табл.1).

2. По характеру течения артериальной гипертензии: медленное прогрессирующее течение 29 пациентов, неуклонно прогрессирующее и кризовое течение – 40 пациентов. Атеротромботический характер инсульта в 1 группе -8%, во 2 группе 14%, кардиоэмболический в 1 группе 4%, во 2 группе 13%, нарушение сна в 1 группе 4%, во 2 группе 18% (критерий Фишера 2,9), астенический синдром в 1 группе 19%, во 2 группе 32%, мнестические нарушения в 1 группе 7%, во 2 группе 15% (Табл.2).

3. По наследственной отягощенности: с отягощенной наследственностью 45 пациентов(65%), с неотягощенной наследственностью 24 (35%)пациента. При детальном анализе подгруппы по сочетанию эндо- и экзогенных факторов на первый план выступает влияние внешних факторов, а также симптомы астенического синдрома.

Анализ исследуемой группы показал, что наиболее достоверные данные по характеру развития ишемического инсульта получены в подгруппе 1, где пациенты разбиты на группы в соответствие со степенью стенозирования ВСА, критерий достоверности составил 3,85, а также данные когнитивных нарушений (по шкале MMSE) - критерий составил 2,37.

В подгруппе 2 в ходе анализа клинических данных при сравнении групп пациентов по характеру течения АГ наиболее выраженные когнитивные нарушения наблюдаются при быстром прогрессирующем течении болезни с сосудистыми кризами, резкими колебаниями артериального давления и общезлобовыми симптомами.

Таблица 1. Характер инсульта и преобладающие клинические симптомы при гемодинамически незначимых и значимых стенозах ВСА

Характер инсульта и клинические симптомы	1 группа - гемодинамически незначимый стеноз ВСА (47 чел.)	2 группа - гемодинамически значимый стеноз ВСА (32 чел.)
	По характеру инсульта	
Атеротромботический	17%	64%
кардиоэмболический	30%	14%
Преобладающие клинические симптомы		
Цефалгия	45%	50%
вестибулопатия	57%	55%
Когнитивные нарушения	21%	50%

Таблица 2. Характер инсульта и преобладающие клинические симптомы в зависимости от характера течения артериальной гипертензии (АГ).

	1 группа - медленное прогрессирующее течение АГ (29 чел.)	2 группа - быстрое и кризовое течение АГ (40 чел.)
	По характеру развития инсульта	
атеротромботический	8%	14%
кардиоэмболический	4%	13%
Преобладающие клинические симптомы		
Нарушение сна	4%	18%
Астенический синдром	19%	32%
Мнестические нарушения	7%	15%

#### Молекулярно-генетический анализ

Результаты генотипирования пациентов с инсультом представлены в таблице 3. При сравнении частот аллелей и генотипов генов ACE, SERPINE1, FGB, F5, F7, F12, GP1BA, GPIIa, MTHFR, CYP11B2, PON1, PON2, NOS2, NOS3, HIF1a, LTA, ALOX5AP, TUB в группе больных инсультом по сравнению с группой больных с хронической ишемией мозга статистически значимых различий не выявлено.

Также был проведен анализ распределения аллелей и генотипов для каждого из исследуемых полиморфных участков генов в группах больных с инсультом, имеющих различные клинические проявления.

Результаты сравнения частот аллелей генов ACE, SERPINE1, FGB, F5, F7, F12, GP1BA, GPIIa, MTHFR, CYP11B2, PON1, PON2, NOS2, NOS3, HIF1a, LTA, ALOX5AP, TUB в группах пациентов с различной степенью окклюзии ВСА представлены в таблице 4. Обнаружено, что аллель С гена GP1BA чаще встречается в группе пациентов с окклюзией ВСА и выраженным гемодинамическим стенозом (24%) по сравнению с группой пациентов с гемодинамически незначительным стенозом (8%) (ОШ=3,385, 95% ДИ=1,118-10,248, p=0,03).

Результаты сравнения частот аллелей исследуемых генов в группах пациентов с различным характером раз-

вития инсульта (атеротромботический или кардиоэмболический) представлены в таблице 5. Обнаружено, что аллель D гена ACE чаще встречается в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом (67%) по сравнению с пациентами с атеротромботическим инсультом (38%) (ОШ=3,333, 95% ДИ=1,174-9,464, p=0,026).

Результаты сравнения частот аллелей исследуемых генов в группах пациентов с различным характером течения артериальной гипертензии (медленное прогрессирующее течение или неуклонно прогрессирующее и кризовое течение) представлены в таблице 6.

В исследовании проведено генотипирование 69 пациентов с острым ишемическим инсультом на наличие полиморфных маркеров в генах ACE (rs1799752), FGB (rs1800790), F2 (rs1799963), F5 (rs6025), F7 (rs6046), F12 (rs1801020), GP1BA (rs2243093), GPIIa (rs5918), SERPINE1 (rs1799768), MTHFR (rs1801133), CYP11B2 (rs1799998), PON1 (rs662), PON2 (rs1801282), NOS2 (rs2297518), NOS3 (rs1799983), PDE4D (rs966221, rs2910829), HIF1a (rs11549465, rs11549467), LTA (rs909253), ALOX5AP (rs4769874), TUB (rs4578424). Выборка пациентов была разбита на несколько групп - 1) по характеру стенозирования ВСА, 2) по характеру развития инсульта и 3) по характеру течения АГ.

Таблица 3. Частоты аллелей и генотипов в группах больных с хронической ишемией головного мозга и больных с инсультом

Ген	SNP-ID	Больные с ишемией (n=81)						Больные с инсультом							
		Генотип			n	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота миморного аллеля	Генотип			n	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота миморного аллеля
FGB	rs1800790	GG	GA	AA		G	A		GG	GA	AA		G	A	
		42	36	3	81	120	42	0.26	33	24	2	59	90	28	0.24
F5	rs6025	GG	GA	AA		G	A		GG	GA	AA		G	A	
		76	5	0	81	157	5	0.03	64	1	0	65	129	1	0.01
F7	rs6046	GG	GA	AA		G	A		GG	GA	AA		G	A	
		58	21	2	81	137	25	0.15	50	14	2	66	114	18	0.14
F12	rs1801020	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		34	35	12	81	103	59	0.36	26	34	6	66	86	46	0.35
PAI-1	rs1799768	4G4G	4G5G	5G5G		4G	5G		4G4G	4G5G	5G5G		4G	5G	
		25	42	14	81	92	70	0.43	19	42	5	66	80	52	0.39
GPIIb	rs2243093	TT	TC	CC		T	C		TT	TC	CC		T	C	
		71	9	1	81	151	11	0.07	47	19	0	66	113	19	0.14
GPIIIa	rs5918	TT	TC	CC		T	C		TT	TC	CC		T	CC	
		53	23	5	81	129	33	0.2	50	14	2	66	114	18	0.14
CYP11B2	rs1799998	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		23	36	22	81	82	80	0.49	14	32	14	60	60	60	0.5
MTHFR	rs1801133	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		48	27	6	81	123	39	0.24	38	18	10	66	94	38	0.29
PON1	rs662	AA	AG	GG		A	G		AA	AG	GG		A	G	
		47	30	4	81	124	38	0.23	36	21	2	59	93	25	0.21
PON2	rs1801282	CC	CG	GG		C	G		CC	CG	GG		C	G	
		42	32	7	81	116	46	0.28	34	27	5	66	95	37	0.28
NOS2	rs2297518	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		51	28	2	81	130	32	0.2	42	23	1	66	107	25	0.19
NOS3	rs1799983	GG	GT	TT		G	T		GG	GT	TT		G	T	
		46	29	6	81	121	41	0.25	35	25	4	64	95	33	0.26
LTA	rs909253	AA	AG	GG		A	G		AA	AG	GG		A	G	
		37	38	6	81	112	50	0.31	36	21	3	60	93	27	0.23
PDE4D-1	rs966221	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		38	27	16	81	103	59	0.36	27	26		62	80	44	0.35
PDE4D-2	rs2910829	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		17	35	29	81	69	93	0.57	21	18	17	56	60	52	0.46
HIF1a-1	rs11549465	CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T	
		65	16	0	81	146	16	0.10	51	11		62	121	11	0.8
HIF1a-2	rs11549467	GG	GA	AA		G	A		GG	GA	AA		G	A	
		78	3	0	81	159	3	0.02	62	4		66	128	4	0.03
ALOX	rs4769874	GG	GA	AA		G	A		GG	GA	AA		G	A	
		70	11		81	151	11	0.07	52	5	2	59	109	9	0.08
ACE	rs1799752	DD	DD	DD		D	D		D	D	D		D	D	
		18	41	21	80	77	83	0.52	14	37	15	66	65	67	0.51

В 1 группе у пациентов с гемодинамически незначимым стенозом ВСА и наличием постоянной формы фибрилляции предсердий в 25% наиболее часто наблюдался кардиоэмболический механизм развития инсульта, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом ВСА – атеротромботический характер, также в данной подгруппе отмечалось неуклонно прогрессирующее и кризовое течение АГ с сосудистыми кризами и наиболее выраженными нарушениями когнитивной функции.

В исследовании аллель С гена GPIIbA чаще встречался в группе пациентов с гемодинамически значимым стенозированием ВСА (24%) по сравнению с группой пациентов с гемодинамически незначимым стенозом (24% vs 8%) и эти различия были статистически значимы (p=0,03). Ген GPIIbA кодирует гликопротеин Ib, который входит в мембранный комплекс гликопротеинов тромбо-

цитов GPIIb-V-IX. GPIIb-V-IX отвечает за адгезию тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов на первом этапе гемостаза, и является основным тромбоцитарным рецептором для фактора фон Виллебранда [10]. Замена с.-5T>C гена GPIIbA приводит к конформационным изменениям в области, примыкающей к месту связывания фактора фон Виллебранда с GPIIbA и повышению функциональной активности [11]. Наличие цитозина (С) в этой позиции значительно увеличивает экспрессию комплекса GPIIb/V/IX на поверхности тромбоцитов [12-13]. Происходит увеличение скорости адгезии тромбоцитов к коллагену типа 1, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и риску тромбообразования [DOI: 10.1038/sj.trj.6500435]. Ранее было показано, что частота встречаемости полиморфного аллельного варианта С, а так же генотип СТ статистически значимо чаще встречались в

Таблица 4. Распределение аллелей в подгруппах пациентов с различной степенью окклюзии ВСА

Ген	Гемодинамически немаяг. стеноз (n=84)			Окклюзия н г/з стеноз (n=34)			OR	95% CI	p
	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота мажорного аллеля	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота мажорного аллеля			
FGB	64	20	0,23	26	8	0,24	0,98	0,385-2,516	0,97
F5	83	1	0,01	34	0	0,00	0,81	0,032-20,311	0,523
F7	70	14	0,17	31	3	0,09	0,48	0,13-1,81	0,418
F12	56	29	0,35	20	14	0,41	1,35	0,597-3,061	0,608
PAI-1	48	36	0,43	21	13	0,38	0,83	0,365-1,866	0,799
GP1ba	77	7	0,08	26	8	0,24	3,385	1,118-10,248	0,03
GP3a	76	8	0,09	28	6	0,18	2,036	0,648-6,391	0,357
CYP11B2	44	40	0,48	16	18	0,53	1,238	0,557-2,749	0,749
ACE	43	41	0,49	16	18	0,53	1,18	0,531-2,621	0,839
MTHFR	61	23	0,27	23	11	0,32	1,268	0,535-3,010	0,852
PON1	69	15	0,18	24	10	0,29	1,917	0,759-4,836	0,253
PON2	63	21	0,25	24	10	0,29	1,25	0,514-3,038	0,793
NOS2	68	16	0,19	27	7	0,21	1,102	0,408-2,977	0,848
NOS3	63	21	0,25	27	7	0,21	0,778	0,296-2,046	0,786
LTA	63	21	0,25	28	12	0,30	1,286	0,556-2,971	0,71
PDE4D-1	50	34	0,4	25	9	0,26	0,529	0,220-1,274	0,222
PDE4D-2	42	34	0,4	16	18	0,53	1,39	0,617-3,128	0,555
HIF1a-1	78	6	0,07	29	5	0,15	2,241	0,635-7,913	0,352
HIF1a-2	81	3	0,04	33	1	0,03	0,818	0,082-8,158	0,864
ALOX	79	5	0,06	30	4	0,12	2,107	0,529-8,379	0,457
F2	81	3	0,04	34	0	0,00	0,338	0,017-6,715	0,638

Таблица 5. Распределение аллелей в группах пациентов с различным характером развития инсульта

Ген	Атеротромботический (n=32)			Кардиоэмболический (n=30)			OR	95% CI	p
	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота мажорного аллеля	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота мажорного аллеля			
FGB	25	7	0,22	22	8	0,27	1,299	0,405-4,165	0,886
F5	32	0	0,00	30	0	0,00	-	-	-
F7	31	1	0,03	34	4	0,11	3,647	0,386-34,439	0,366
F12	22	10	0,31	15	15	0,50	2,2	0,784-6,194	0,195
PAI-1	21	11	0,34	17	13	0,43	1,46	0,523-4,076	0,603
GP1ba	27	5	0,16	26	4	0,13	0,831	0,201-3,441	1
GP3a	29	3	0,09	25	5	0,17	1,933	0,419-8,914	0,467
CYP11B2	19	13	0,41	17	13	0,43	1,118	0,407-3,068	1
ACE	20	12	0,38	10	20	0,67	3,333	1,174-9,464	0,026
MTHFR	24	8	0,25	21	9	0,30	1,286	0,420-3,934	0,778
PON1	23	9	0,28	21	9	0,30	1,095	0,366-3,282	1
PON2	26	6	0,19	21	9	0,30	1,857	0,569-6,059	0,379
NOS2	28	4	0,13	24	6	0,20	1,75	0,441-6,942	0,502
NOS3	26	6	0,19	23	7	0,23	1,319	0,387-4,497	0,759
LTA	26	6	0,19	21	9	0,30	1,857	0,569-6,059	0,379
PDE4D-1	20	12	0,38	22	8	0,27	0,606	0,206-1,786	0,422
PDE4D-2	14	12	0,46	13	17	0,57	1,526	0,530-4,389	0,592
HIF1a-1	29	3	0,09	26	4	0,13	1,487	0,304-7,279	0,703
HIF1a-2	31	1	0,03	29	1	0,03	1,069	0,064-17,905	1
ALOX	31	1	0,03	30	0	0,00	0,344	0,0145-8,789	1
F2	30	2	0,06	30	0	0,00	0,2	0,009-4,344	0,492

группе с острым нарушением мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий [14]. Baker RI et al. была установлена ассоциация между Kozak T/C генотипом при ишемическом инсульте по сравнению с контрольной группой (отношение шансов [ОШ] 1,6; 95% доверительный интервал [ДИ], 1,03-2,54; P < .03) [15], а также в ряде других работ [16, 17].

Можно предположить, что в исследованных группах пациентов повышение риска тромбообразования вследствие наличия аллеля С GP1BA являлось значимым фактором риска развития инсульта в сочетании с нарушением гемодинамики в основных сосудах мозгового кровообращения, в том числе при выраженном стенозе или окклюзии ВСА.

Таблица 6. Распределение аллелей в группах пациентов по типу течения АГ

Гены	Медленное прогрессирующее течение			Быстрое прогрессивное течение + Кризовое течение			OR	95% CI	p
	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота минорного аллеля	Мажорный аллель (n)	Минорный аллель (n)	Частота минорного аллеля			
FGF	37	9	0,20	53	19	0,26	1,474	0,601-3,616	0,507
F5	45	1	0,02	72	0	0,00	0,209	0,008-5,250	0,389
F7	39	7	0,15	62	10	0,14	0,899	0,316-2,557	1
F12	31	15	0,33	45	27	0,38	1,24	0,569-2,704	0,694
PAI-1	25	21	0,46	44	28	0,39	0,758	0,358-1,603	0,566
GP1ba	39	7	0,15	64	8	0,11	0,696	0,234-2,071	0,576
GP3a	40	6	0,13	64	8	0,11	0,833	0,269-2,580	0,776
CYP11B2	26	20	0,43	34	38	0,53	1,453	0,690-3,059	0,351
ACE	23	23	0,50	36	36	0,50	1	0,477-2,096	1,149
MTHFR	33	13	0,28	51	21	0,29	1,045	0,461-2,370	1
PON1	40	6	0,13	53	19	0,26	2,39	0,874-6,534	0,107
PON2	38	8	0,17	49	23	0,32	2,23	0,898-5,536	0,0903
NOS2	37	9	0,20	58	14	0,19	0,992	0,390-2,524	1
NOS3	36	10	0,22	54	18	0,25	1,2	0,497-2,895	0,825
LTA	35	11	0,24	56	16	0,22	0,909	0,378-2,184	0,826
APOE	39	7	0,15	52	14	0,21	1,5	0,553-4,069	0,47
PDE4D-1	28	18	0,39	47	25	0,35	0,827	0,385-1,779	0,696
PDE4D-2	26	20	0,43	32	32	0,50	1,3	0,607-2,785	0,534
HIF1a-1	41	5	0,11	66	6	0,08	0,746	0,214-2,601	0,749
HIF1a-2	45	1	0,02	69	3	0,04	1,957	0,197-19,411	1
ALOX	41	5	0,11	68	4	0,06	0,482	1,122-1,900	0,309
F2	45	1	0,02	70	2	0,03	1,286	0,113-14,606	1

Сравнение частот аллелей исследуемых генов в группах пациентов с различным характером развития инсульта (атеротромботический или кардиоэмболический) показало, что аллель D гена ACE чаще встречается в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом по сравнению с пациентами с атеротромботическим инсультом (67% vs 38%), разница статистически значима ( $p=0,026$ ). Ген ACE кодирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который является важным физиологическим регулятором артериального давления и водно-солевого обмена. Наиболее известен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм гена ACE, который заключается во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена ACE и увеличению концентрации АПФ в крови, лимфе и тканях, что является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца), болезни почек, атеросклероза, болезни Альцгеймера. Однако, на данный момент, вопрос о роли полиморфизма I/D гена ACE в развитии ишемического инсульта остается спорным [18, 19].

## Выводы

В ходе исследования были идентифицированы дополнительные клинико-генетические маркеры, связанные с развитием кардиоэмболического и атеротромботического подтипов ИИ, что подтверждает данные ранее проведенных исследований. А также выявлены новые данные, свидетельствующие об актуальном продолжении

поиска новых потенциальных факторов риска ИИ.

1. Показано, что аллель С гена GP1BA чаще встречается в группе пациентов с окклюзией БЦА и выраженным гемодинамическим стенозом (24%) по сравнению с группой пациентов с гемодинамически незначимым стенозом (8%) (ОШ=3,385, 95%ДИ=1,118-10,248,  $p=0,03$ ).

2. Обнаружено, что аллель D гена ACE чаще встречается в группе пациентов с кардиоэмболическим инсультом (67%) по сравнению с пациентами с атеротромботическим инсультом (38%) (ОШ=3,333, 95% ДИ=1,174-9,464,  $p=0,026$ ).

Таким образом, полиморфные маркеры в генах GP1BA и ACE ассоциированы с особенностями клинического течения цереброваскулярного процесса (прогрессивного кризового течения) и с патогенетическими вариантами ишемического инсульта, при наличии других немодифицированных факторов риска. ■

*Анисимова А.В. (профессор, д. м. н.), Гунченко А.С. (аспирант), ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова (кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета), ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Авдоница М.А. (научный сотрудник), Иконникова А.Ю., научный сотрудник, Наседкина Т.В. (профессор, д. б. н.). Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук, Москва. Автор, ответственный за переписку - Анисимова А.В.-д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ЛФ, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, адрес для переписки: 111401 г. Москва, улица 2-я Владимирская, дом 29, кв. 52, тел. +7 903725-12-77, e-mail: gssh@mail.ru.*

## Литература:

1. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Евтушенко И.С. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115(12):3-12
2. Шамалов Н.А., Кустова М.А. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2):42-49
3. Дроздецкий С.И. Кардиологические аспекты инсульта. XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Актуальные вопросы кардиоваскулярной фармакологии. М 2010; 2: 130-138.
4. Гераскина Л.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. Неврологический журн 2002; 2: 8-12.
5. Анисимова А.В., Гендлин Г.Е., Борисов С.Н. Профилактика развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль современных антикоагулянтов.- 2013, Журнал неврологии и психиатрии, 9, 2013; Вып. 2. 59-65.
6. Строжаков Г.И., Гендлин Г.Е., Ускова О.В., Соболев К.О., Срангуль А.И., Анисимова А.В., Колесникова Т.И. Ишемический инсульт на фоне синусового ритма сердца у больных с артериальной гипертензией.- 2013, Журнал неврологии и психиатрии. Спецвыпуски.2013;- 113(3):13-20
7. Touboul P.J, Elbaz A., Koller C., et al. Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. The GENIC Investigators. Circulation. 2000;102(3):313-8.
8. Marcus H., Hambley H. Neurology and blood: haematological abnormalities in ischemic stroke // J. neurol. Neurosurg. Psychiatry- 1998. – Vol. 64 – P. 150-159.
9. Cambien F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzymes a potent risk factor for myocardial infarction. // Nature. – 1992. – Vol. 359. – P. 641-644.
10. Е.Н. Воронина и др., Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм. Вестник ВОГуС. 2006, Том 10, № 3
11. Kenneth J. Clementson, and Jeanine M. Clementson. Platelet GPIb-V-IX Complex Structure, Function, Physiology, and Pathology Seminars in thrombosis and hemostasis—Vol. 21, No. 2, 1995, Kunicki T. J., Orzechowski R., Annis D. et al. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693 - 2703.
12. Afshar-Kharghan V., Li CQ., Khoshnvis-Asl M., Lopez J.A. Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ibalpha gene is a major determinant of the plasma membrane levels of the platelet GP Ib-IX-V complex. // Blood. -1999. – Vol. 94.- №1 – P. 186-191.
13. Kunicki T. J., Williams S. A., Salomon D. R., Harrison P., Crisler P., Nakagawa P., Mondala T. S., Head S. R., Nugent D. J. Genetics of platelet reactivity in normal, healthy individuals. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH 2009.- 7:2116-2122
14. Аксютин Н. В., Никулина С. Ю., Шульман В. А., Назаров Б. В., Максимов В. Н., Россовская М. Л., Козлов В. В., Поплавская Е. Е., Беспалов А. В. Взаимосвязь полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина I-бета с развитием кардиоэмболического инсульта в семьях больных с фибрилляцией предсердий. Сибирское медицинское обозрение, 2013, 3
15. Baker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E., et al. Platelet glycoprotein Ibalpha Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood 2001;98:36-40
16. Hsieh K., Funk M., Schillinger M., et al. Vienna Stroke Registry; impact of the platelet glycoprotein Ib alpha Kozak polymorphism on the risk of ischemic cerebrovascular events: a case-control study. Blood Coagul Fibrinolysis 2004;15:469-73
17. Esen F.I., Hancer V.S., Kucukkaya R.D., Yesilot N., Coban O., Bahar S., Tuncay R. Glycoprotein Ib-alpha Kozak polymorphism in ischemic stroke. Neurol Res 2012; 34: 68-71.
18. Hai Yuan, Xiaotong Wang, Qing Xia, Pingping Ge, Xiumin Wang, Xiaoguang Cao. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: A meta-analysis based on 22 case-control studies.-International Journal of Neuroscience. -2015
19. Zhang Z, Xu G, Liu D, Fan X, Zhu W, Liu X. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes to ischemic stroke risk: a meta-analysis of 50 case-control studies.-PLoS One. 2012;7(10):e46495.