

Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту

В.И. Корчагин, К.О. Миронов, О.П. Дрибноходова, М.Ю. Максимова, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин, А.А. Раскуражев, М.А. Пирадов

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва);
ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Интенсивное развитие технологий анализа ДНК и масштабные исследования полногеномных ассоциаций привели к накоплению большого массива данных о связи генетических факторов с различными фенотипическими проявлениями, в т.ч. с моногенными и полигенными наследственными заболеваниями. Благодаря этому значительно расширились возможности клинической диагностики и предиктивной медицины в области социально значимых заболеваний. Так, в настоящее время активно развиваются исследования генетического компонента в формировании риска развития такого многофакторного и полиэтиологического заболевания, как инсульт. В крупномасштабных исследованиях выявлены как общие, так и специфические генетические маркеры, ассоциированные только с инсультом определенного типа и подтипа. В настоящем обзоре проведен анализ современного состояния проблемы использования генетических маркеров для диагностики предрасположенности к инсульту, сложных вопросов, связанных с множественностью факторов риска инсульта, а также возможных путей развития данного направления.

Ключевые слова: инсульт, предрасположенность, генетические факторы, анализ ассоциаций.

В настоящее время инсульт является основной причиной инвалидности и одной из ведущих причин смертности в мире. В Российской Федерации регистрируется 350–400 случаев инсульта в год на 100 тыс. населения. По данным Научного центра неврологии, среди выживших после инсульта больных двигательные нарушения наблюдаются к концу острого периода инсульта у 85% пациентов, к концу первого года – у 70%, речевые нарушения (афазия) к концу острого периода – у 36%, к концу первого года – у 18% больных.

На долю ишемического инсульта приходится от 60% до 80% всех регистрируемых случаев [72]. В свою очередь, согласно наиболее часто используемой классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [5] выделяют пять подтипов ишемического инсульта: атеросклероз крупных артерий мозга; кардиоэмболический инсульт; лакунарный инсульт (закупорка мелких сосудов); инсульт, обусловленный иными причинами, и инсульт неустановленной этиологии. Сложная биологическая природа нарушений, приводящих к инсульту, является следствием взаимодействия множества факторов риска, включающих как немодифицируемые (возраст, пол, расовая и этническая принадлежность, наследственность и т.д.), так и модифицируемые факторы (повышенное артериальное давление, сахарный диабет, повышенный уровень холестерина, мерцательная аритмия, избыточная масса тела, образ жизни). Модифицируемые факторы риска ответственны не более чем за 60% общепопуляционного риска развития ишемического инсульта [96].

Роль генетических факторов в развитии инсульта и других многофакторных заболеваний нервной системы – одно из интенсивно развивающихся направлений современной

неврологии [4]. Первые исследования, посвященные роли наследственных факторов в развитии нарушений мозгового кровообращения, в нашей стране проводились в конце 1960 – начале 1970-х гг. В 1975 г. Е.В. Шмидт писал о важной роли наследственной отягощенности у ближайших родственников больных с инсультом. Согласно наблюдениям Е.Ф. Давиденковой и соавт., в семьях больных инсультом у родственников среднего и пожилого возраста часто выявляются артериальная гипертония, ишемический инсульт и инфаркт миокарда, а у лиц молодого возраста – мигрень [1].

В настоящее время продолжается накопление сведений о вкладе генетических факторов в риск развития инсульта. Наличие генетической предрасположенности к инсульту показано как на животных моделях, так и на человеке – в исследованиях близнецов, родственников, при семейном анализе [30]. Установлена высокая частота инсульта среди родственников пациентов, умерших от инсульта, по сравнению с родственниками здоровой контрольной группы. Анализ большой выборки пациентов и соответствующей по полу и возрасту контрольной группы показал высокий показатель отношения шансов (ОШ) у пациентов, имеющих семейную историю инсульта, – 2,24 для инсульта в результате поражения крупных сосудов и 1,93 – для инсульта с поражением мелких сосудов [76]. Кроме того, показано, что генетические факторы имеют большее влияние в случае инсультов крупных и мелких сосудов мозга в сравнении с кардиоэмболическим [48, 76]. Наследуемость предрасположенности к ишемическому инсульту, рассчитанная в исследованиях полногеномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies, GWAS), составляет 40% для инсульта, обусловленного атеросклерозом мозговых артерий, 33% – для кардиоэмболического инсульта и 16% –

для лакунарного инсульта [15]. Исследования на близнецах выявили пятикратное повышение риска инсульта у однояйцевыми (монозиготных) близнецов по сравнению с разнояйцевыми (дизиготными), что подтверждает значительный вклад генетического компонента в риск развития инсульта [19]. Метаанализ на основе 18 исследований выявил половые различия в наследовании ишемического инсульта: женщины, перенесшие инсульт, имели положительный семейный анамнез по инсульту чаще, чем мужчины [86].

Генетические факторы способны влиять на риск развития инсульта на разных уровнях — через другие факторы риска, взаимодействуя с традиционными и внешними факторами, либо принимать непосредственное участие в генезе инсульта. Они также могут влиять на тяжесть инсульта и его последствия [26]. Кроме того, инсульт может являться следствием некоторых моногенных нарушений.

Моногенные заболевания являются редкими и ассоциированы менее чем с 1% всех случаев инсульта. Они обычно ведут к инсульту определенного типа в детском и юношеском возрасте, при отсутствии других факторов риска, и имеют специфические проявления в фенотипе [6]. В числе моногенных и сравнительно редких заболеваний, сопровождающихся развитием инсульта, следует назвать церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) [7, 27, 49], болезнь Фабри, серповидно-клеточную анемию и др. [10, 64]. Гораздо чаще инсульт связан с полигенными мультифакторными нарушениями.

До настоящего времени в исследованиях генетических факторов предрасположенности к инсульту наиболее распространен подход, связанный с поиском генов-кандидатов, предположительно влияющих на риск развития инсульта, и определением их аллельных вариантов с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В свою очередь, однонуклеотидные полиморфизмы выбираются на основании их локализации в генах, продукты которых участвуют в биологических реакциях, включенных в патофизиологические процессы. Статистически значимые различия в частотах встречаемости аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов в группах пациентов и здоровых людей позволяют предположить их ассоциацию с риском развития инсульта. Используя этот подход, удалось выявить однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с риском развития инсульта, в генах белков липидного обмена, системы гемостаза, ренин-ангиотензин альдостероновой системы, метаболизма гомоцистеина, медиаторов воспаления, межклеточных взаимодействий, системы регуляции сосудистого тонуса и пролиферации клеток гладкомышечной мускулатуры. В исследованиях типа «случай—контроль» эффект мутации оценивается с помощью показателя ОШ (англ. Odds Ratio — OR) [3], не зависящего от размеров и пропорций опытной и контрольной групп. ОШ является суррогатной оценкой истинного относительного риска (ОР; англ. Relative Risk — RR). ОР вычисляется по данным когортных исследований как отношение частоты наступления события в группе с предполагаемым фактором риска к частоте наступления события в группе без фактора риска. Чем ниже эти частоты, тем ближе величины ОШ и ОР. Также величины ОШ и ОР близки, если отношение размеров опытной и контрольной групп в исследовании «случай—контроль» близко к частоте встречаемости события, например, инсульта в популяции. Поскольку ОШ и ОР для большинства известных аллелей ри-

ска развития инсульта (ОШ > 1) или протективных аллелей (ОШ < 1) невелико — от 0,3 до 3 (см. ниже), для подтверждения значимости отличия ОШ от 1,0 нужны масштабные исследования, включающие как минимум несколько сотен, а в случае когортных исследований и десятков тысяч людей. В силу этого, а также в силу наличия трудно контролируемых дополнительных факторов предрасположенности, исследования риска развития инсульта методом «случай — контроль» подвержены различным искажающим влияниям особенностей выборок, в частности, возможной скрытой генетической неоднородностью населения. Как показывает опыт, их результаты далеко не всегда удается повторить даже на качественном уровне (успешно «реплицируется» не более 30% результатов), а количественные значения ОШ в различных исследованиях не совпадают практически всегда. Тем не менее данный подход широко распространен и часто используется для поиска новых генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития инсульта.

Завершение проекта «Геном человека» вместе с интенсивным развитием высокопродуктивных методов анализа генома позволили проводить исследования множественных генетических вариаций в крупных популяционных выборках, что дало толчок изучению генетических основ сложных заболеваний человека [93, 95]. Применение анализа, основанного на GWAS-подходе, позволяет провести одновременное исследование ассоциаций большого количества однонуклеотидных полиморфизмов (от сотен тысяч до миллионов) с изучаемым мультифакторным заболеванием, не имея предварительной информации о возможной связи между определенными полиморфными локусами генома и их фенотипическими и патологическими проявлениями. Благодаря применению стратегии GWAS в последние годы выявлено огромное количество SNP, ассоциированных с риском развития мультифакторных заболеваний. Однако следует подчеркнуть, что SNP часто являются суррогатными/анонимными маркерами, в той или иной степени сцепленными с мутациями генома, непосредственно определяющими фенотипическое проявление. Часто SNP, выявленные в GWAS, локализируются в малоизученных генах или в генах, чья роль в патогенезе заболевания еще не установлена, а также в некодирующих областях генома, которые могут влиять на экспрессию генов. Открытие таких SNP позволяет исследователям искать новые биологические пути в механизмах развития заболевания, дает возможность по-новому взглянуть на его этиологию.

Первый шаг в полногеномном генотипировании пациентов с ишемическим инсультом был сделан в 2007 г. [63]. Анализ 408 803 уникальных SNP в группах из 249 больных ишемическим инсультом и 268 здоровых европейцев [47]. Данные SNP располагаются вблизи генов *NINJ2* (отвечающего за посттравматическое восстановление нервных окончаний) и *WNK1* (участвующего в регуляции работы ионных каналов натриевого и калиевого транспорта). Мутации *WNK1* связаны с редким аутосомно-доминантным заболеванием — псевдогипоальдостеронизмом второго типа, характеризующимся ранним развитием повышенного артериального давления и гиперкалиемией [23]. Полногеномные исследования исландской популяции показа-

ли ассоциацию полиморфизмов в генах *PITX2* и *ZFHX3* с кардиоэмболическим инсультом и мерцательной аритмией, подтвержденную в последующих работах [35, 37, 52, 87]. В масштабных исследованиях японской популяции установлена значимая ассоциация несинонимичного SNP 1425G/A (rs2230500) в гене протеинкиназы C (*PRKCH*) с лакунарным инсультом [54], а также SNP rs9943582 в гене ангиотензинового рецептора 1-го типа (*AGTRL1*) и SNP rs9615362 в гене поверхностного клеточного рецептора (*CELSR1*) с ишемическим инсультом в целом [42, 98]. Как уже говорилось, в исследованиях этого типа чаще выявляются маркерные полиморфизмы, патофизиологическая связь которых с инсультом неясна. Тем не менее масштабность GWA-исследований нередко позволяет выявлять маркеры, связанные не только с риском развития инсульта вообще, но и с риском развития инсульта определенного подтипа, например, атеротромботического или кардиоэмболического.

К генетическим факторам риска развития инсульта, обусловленного атеросклерозом артерий мозга, относится полиморфизм rs11984041 (аллель риска А) в гене *HDAC9* [12]. Ассоциация установлена в масштабном GWA-исследовании при анализе полиморфных локусов у 3548 испытуемых европеоидов с инсультом и в контрольной группе здоровых из 5 972 человек. Ген *HDAC9* расположен в локусе 7p21.1 и кодирует деацетилазу гистонов 9, участвующую в регуляции структуры хроматина и репликации генов.

Полиморфизмы rs2383207 (аллель риска G) и rs1537378 (аллель риска C) в локусе 9p21 также повышают риск развития атеротромботического инсульта [12, 36]. Полиморфизмы сцеплены и располагаются рядом с генами *CDKN2A* и *CDKN2B*. Эти гены кодируют ингибиторы циклинзависимых киназ, которые супрессируют опухоли, участвуют в регуляции клеточного цикла, клеточной дифференцировке и апоптозе. Оба белка ингибируют TGFβ-индуцируемый рост клеток.

Полногеномный анализ ассоциаций, проведенный на 1162 генетических образцах европеоидов Австралии с ишемическим инсультом и 1244 образцах контрольной группы, выявил ассоциацию полиморфизма rs556621, расположенного вблизи генов *CDC5L* и *SUPT3H*, с ишемическим инсультом, вызванным атеросклерозом артерий мозга, и этот результат был подтвержден в 10 независимых выборках инсульта, обусловленного атеросклерозом артерий мозга, по данным метаанализа 1715 случаев [45].

Мерцательная аритмия является одной из основных причин развития кардиогенного эмболического инсульта. По данным американских ученых, мерцательная аритмия повышает риск развития кардиогенного эмболического инсульта в 4–5 раз [51]. С возрастом частота развития мерцательной аритмии растет экспоненциально. Установлено, что два локуса, ассоциированных с развитием мерцательной аритмии, являются и факторами риска развития кардиогенного эмболического инсульта. Вероятно, эти два заболевания имеют один патофизиологический механизм развития. Первый локус расположен в области 4q25. Однонуклеотидные полиморфизмы этого локуса, ассоциированные с повышенным риском развития кардиогенного эмболического инсульта, расположены вблизи гена *PITX2*. Ген *PITX2* кодирует транскрипционный фактор, активность которого необходима для развития право-левой асимметрии и дифференциации левого предсердия. Полимор-

физмы rs2200733 и rs10033464 локуса 4q25 ассоциированы с риском развития кардиогенного эмболического инсульта у европеоидов [35]. Результаты GWAS-исследований, полученные в исландской популяции, подтверждены на двух масштабных выборках европеоидов (2224 больных с ишемическим инсультом и 2583 контролей). Полиморфизм rs1906591 в локусе 4q25 также связан с повышенным риском кардиогенного эмболического инсульта [57]. Ассоциация локуса 4q25 с риском развития кардиогенного эмболического инсульта подтверждена еще одним GWAS-исследованием 9407 генотипов европеоидов Европы и Америки, перенесших ишемический инсульт (полиморфизм rs1906599; ОШ=1,32) [12].

GWAS-анализ случаев кардиогенного эмболического инсульта у европеоидов Англии, Германии, Швеции и Исландии выявил ассоциацию полиморфизмов rs7193343 и rs12932445 с повышенным риском заболевания [12, 37]. Оба полиморфизма локализованы в интроне гена *ZFHX3*, который кодирует транскрипционный фактор *Atbf1*, впервые открытый как энхансер экспрессии гена человеческого альфа-фетопротеина в печени. *Atbf1* участвует в регуляции роста и дифференцировки нервной и мышечной ткани.

Эксперименты на трансгенных мышах и линиях крыс, склонных к повышенному давлению и спонтанному инсульту, позволили выявить несколько генов, напрямую или косвенно включенных в механизм развития инсульта. Большинство из них участвуют в процессах тромбообразования, воспаления и липидном обмене [14, 38, 41, 83]. Особый интерес представляют исследования потенциальных связей между нуклеотидными вариациями в генах, участвующих в липидном обмене, и риском развития инсульта. Достоверно известно, что индивидуумы с высоким уровнем холестерина в плазме, пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) имеют высокий риск развития атеросклероза. Патологические изменения могут возникать не только из-за нарушений в отдельных генах, но и под влиянием средовых и генетических факторов, включающих полиморфные варианты генов, кодирующих аполипопротеины, рецепторы липопротеинов и ключевые ферменты метаболизма липопротеинов в плазме.

Ген *APOE* кодирует аполипопротеин Е (АроЕ), который входит в состав хиломикрон и ЛПНП и, являясь лигандом специфических рецепторов-ЛПНП, участвует в захвате и удалении вышеописанных липопротеинов клетками печени и периферических тканей. Кроме того, АроЕ участвует в обратном транспорте холестерина. Известны три аллельных варианта *APOE*: Е2, Е3 (аллель дикого типа, наиболее распространенный в общей популяции) и Е4. В сайтах 112/158 аминокислотной последовательности аллели Е2, Е3, Е4 содержат цистеин/цистеин, цистеин/аргинин и аргинин/аргинин, соответственно. На сегодняшний день существуют данные о том, что аллели Е4 и Е2 являются независимыми факторами риска лобарных кровоизлияний, причем аллель Е4 повышает риск развития геморрагического инсульта глубоких отделов мозга [17]. У пациентов с геморрагическим инсультом аллель Е2 ассоциирован с большим размером гематомы, повышенной смертностью и тяжестью прогноза [16]. При лобарном кровоизлиянии носительство аллеля Е2 повышает риск роста гематомы, особенно если геморрагический инсульт ассоциирован с церебральной амилоидной ангиопатией [20]. По результатам метаанализа ОШ риска развития раннего ишемиче-

ского инсульта в возрасте от 18 до 50 лет для генотипа E2/4 составляет 2,53 [97].

Ген *APOA5* кодирует аполипопротеин A5. Полиморфизм – 1131T/C (rs662779) в этом гене ассоциирован с повышенным уровнем триглицеридов плазмы и является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ 2294 случаев ишемических инсультов и 1858 контролей из 8 исследований «случай–контроль» выявил у европейцев с аллелем С или генотипом СС повышенный риск развития инсульта [68].

Ген *PON1* кодирует фермент параоксоназу-1, циркулирующую в составе липопротеинов высокой плотности и участвующую в угнетении окислительной модификации липопротеинов низкой плотности. В исследованиях показана способность данного фермента предотвращать формирование атеросклеротической бляшки. Полиморфизм Q192R (575A>G, rs662) связан с образованием низкоактивного фермента и ассоциирован с увеличением риска развития ишемического инсульта (в случае носительства аллеля R и генотипа RR) [58]. Особенно значимо у носителей аллеля R повышается риск развития атеротромботического инсульта: ОШ=1,34 [25].

Ген *LPL* кодирует фермент липопротеинлипазу, осуществляющую гидролиз триглицеридов и ЛПНП. Фермент активен в виде нековалентно связанного димера, а в мономерном виде не обладает ферментативной активностью. Полиморфизм Ser447Ter (rs328), вызванный однонуклеотидной заменой C1791G, приводит к укорочению липопротеиновой липазы на две аминокислоты за счет преждевременного образования стоп-кодона. Данный полиморфизм локализован на С-конце белка вне каталитического сайта и не влияет на активность фермента. Однако полиморфизм Ser447Ter влияет на захват липопротеинов клеточными рецепторами – он повышает аффинность укороченной липопротеиновой липазы к клеточным рецепторам липопротеинов, тем самым увеличивая скорость выведения атерогенных ремнантных липопротеиновых частиц из циркуляции [11, 65]. Поэтому у носителей аллеля 447Ter наблюдается понижение уровня триглицеридов и общего холестерина крови и повышение концентрации антиатерогенного холестерина-ЛПВП. Аллель 447Ter является защитным по отношению к сосудистым патологиям. Его наличие снижает риск развития ишемического инсульта, особенно атеротромботического типа [91].

Ген *LPA* кодирует липопротеин А, представляющий собой обогащенную холестерином и белком частицу, сходную с липопротеинами низкой плотности и несущую в своем составе в дополнение к одной молекуле белка апо-В еще 2 молекулы белка апоА. Апо-А имеет высокую степень гомологии с плазминогеном, предшественником фибринолитического белка плазмина. Липопротеин А может влиять на процесс лизиса тромба, аналогично ЛПНП, накапливаясь в сосудистых стенках артерий. Увеличенный уровень липопротеина А в крови, вне зависимости от уровня холестерина-ЛПНП, ассоциирован с ранним развитием ишемической болезни сердца, а также считается независимым фактором риска развития атеросклероза. Кроме того, повышенный уровень липопротеина А увеличивает риск тромбообразования. Однонуклеотидные полиморфизмы rs10455872 и rs3798220 в гене *LPA* ассоциированы с риском развития ишемического инсульта, вызванного атеросклерозом крупных артерий [43].

Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, катализирующую превращение 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилентетрагидрофолат, который, в свою очередь, является основной циркулирующей формой фолатов и ко-субстратом в процессе метилирования гомоцистеина при образовании метионина. Полиморфизм C677T (rs1801133), приводящий к замене аланина на валин в 226-м кодоне, повышает термостабильность фермента и снижает его активность. В гомозиготном состоянии (ТТ) активность фермента снижена на 70%, а в гетерозиготном (ТС) – на 30%. Установлено, что у носителей мутантного генотипа ТТ повышена плазменная концентрация гомоцистеина (гипергомоцистеинемия), в то время как у носителей генотипов ТС и СС нет отличий от нормы в концентрации гомоцистеина плазмы. Умеренное повышение уровня гомоцистеина в плазме крови является независимым фактором риска развития атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий. Метаанализ ряда исследований «случай–контроль» выявил повышенный риск развития ишемического инсульта у детей с генотипом ТТ [75] и у взрослых с тем же генотипом [24]. Ассоциация полиморфизма с риском развития геморрагического инсульта у европеоидов подтверждена несколькими метаанализами [50, 103].

К группе генетических факторов риска развития ишемического инсульта относятся гены, участвующие в гемостазе и процессах свертывания крови. Сохранение жидкого состояния крови в сосудистой системе обеспечивается, главным образом, системами свертывания крови и фибринолиза. Обе системы организованы сходным образом, они характеризуются существованием в плазме неактивных форм ферментов глобулиновой природы – протромбина и плазминогена, которые могут быть активированы как тканевыми, так и плазматическими факторами и превращены в тромбин и плазмин. Тромбин вызывает образование фибрина, а плазмин обуславливает его рассасывание. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы системы коагуляции и фибринолиза находятся в динамическом равновесии, большое значение для сохранения жидкого состояния крови имеет также целостность эндотелия. Генетически обусловленные тромбофилии связаны с мутациями в генах факторов свертывания крови, антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы. Наиболее частыми из них являются мутации в генах фактора II (F2, протромбин) и V (F5), антитромбина III, протеинов С и S, тромбомодулина, плазминогена, тканевого активатора плазминогена, кофактора гепарина II.

В 1993 г. Лейденская группа исследования тромбофилии обнаружила мутацию гена F5, названную лейденской (rs6025). Гетерозиготными носителями ее являются 4–6% представителей европейского населения. Случаи гомозиготного носительства встречаются редко и не являются летальными. По данным E.M. Van Cott and M. Laposata (1998), риск тромбоза увеличивается в 3–7 раз при гетерозиготном и в 80 раз при гомозиготном носительстве мутации [89]. Лейденская мутация приводит к аминокислотной замене R506Q и вызывает инактивацию одного из трех сайтов расщепления F5a активированным протеином С, а снижение скорости деградации F5a уменьшает скорость инактивации активированного фактора VIII. Несколько метаанализов многочисленных результатов исследований «случай–контроль» установили повышенный риск возникновения инсульта у носителей лейденской мутации [13], особенно в возрасте до 50 лет [40]. При сочетании лейденской мутации

с дефицитом протеина S, гипергомоцистеинемией, приемом эстрогенсодержащих препаратов, беременностью, антифосфолипидным синдромом риск тромбоза возрастает [2, 8, 79]. Так, F.R. Rosendaal et al. (1997) показали 32-кратное увеличение риска развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта у молодых курящих женщин с лейденской мутацией по сравнению с таковым у некурящих [71]. Если на фоне приема гормональных контрацептивов риск тромбозов повышается в 6–9 раз, то при наличии лейденской мутации он повышается уже в 30–50 раз. Поэтому всех женщин, принимающих гормональные контрацептивы, необходимо обследовать на носительство лейденской мутации [3, 8, 60, 79]. В то же время на риск развития геморрагического инсульта наличие лейденской мутации влияет противоположным образом [67].

Ген *F2* располагается на хромосоме 11 и кодирует протромбин. Однонуклеотидный полиморфизм G20210A (rs1799963) в нетранслируемой области гена в гетерозиготном состоянии приводит к увеличению количества протромбина на 30%, а в гомозиготном – на 70%. Заподозрить мутацию у больного можно по высокому уровню протромбина в плазме крови – у 87% носителей он превышает 115% [22, 89]. Гетерозиготными носителями мутации являются 2–3% представителей европейской расы и 6% больных с тромбозами вен. Гомозиготы по мутации встречаются крайне редко. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с высоким риском развития тромбоза вен и артерий, с развитием инсульта и инфаркта миокарда [8, 22, 56, 79]. Два масштабных метаанализа выявили повышенный риск развития ишемического инсульта у носителей аллеля A [13, 21].

Ген *F7* кодирует коагуляционный фактор VII. Полиморфизм G10976A (rs6046) в этом гене, приводящий к аминокислотной замене R353Q, связан со снижением уровня плазменного фактора VII. У больных атеросклерозом с генотипом QQ плазменный уровень активированного фактора VII снижен на 72% по сравнению с носителями генотипа нормального типа RR [32]. По-видимому, снижение концентрации фактора VII в крови обеспечивает замедление процесса тромбообразования, и, в частности, снижает риск развития инфаркта миокарда у больных атеросклерозом, но при этом полиморфизм R353Q повышает риск развития ишемического инсульта [13, 101].

Ген *FGB* кодирует β -цепь фибриногена, белка-предшественника основного белка кровяного сгустка – фибрина. Однонуклеотидный полиморфизм –455G>A (rs1800790) располагается в промоторной области гена. Аллель A ассоциирован с повышенным количеством фибриногена в плазме. Уровень фибриногена у мужчин носителей аллеля A имеет аддитивную зависимость от аллеля (у гомозигот по аллелю A количество фибриногена выше, чем у гетерозигот). У женщин в период постменопаузы аллель A ассоциирован с повышенным уровнем фибриногена, однако на количество фибриногена не влияет количество полиморфных аллелей [88]. Повышенное содержание фибриногена в крови увеличивает риск ИБС, тромбообразования, возникновения инсультов и развития сосудистой патологии [18]. Повышается риск развития ишемического инсульта у женщин в возрасте от 18 до 50 лет, обладающих гомозиготным генотипом AA [78]. По данным финских исследователей, женщины с генотипом A+ также имеют повышенную смертность в возрасте от 55 до 71 года [61]. Наличие трех и более малых глубинных инфарктов в мозге ассоциировано

с генотипом AA, причем курение и артериальная гипертензия усиливают ассоциацию [62].

Ген *SERPINE1 (PAI-1)* кодирует ингибитор активатора плазминогена 1 – белок, угнетающий активацию плазминогена, необходимого для фибринолиза. Основная роль PAI-1 в регуляции фибринолиза заключается в ингибировании тканевого и урокиназного активаторов плазминогена. Инсерционно/делеционный полиморфизм –675 (5G/4G, rs1799768) в промоторной области гена ассоциирован с повышенным уровнем PAI-1 в крови и, следовательно, с более выраженным эффектом ингибирования фибринолиза. Полиморфный аллель 5G повышает риск развития как геморрагического, так и ишемического инсульта. По результатам метаанализа, у носителей аллеля 5G риск ишемического инсульта повышен по сравнению с носителями аллеля 4G [13]. Более выраженной является ассоциация 5G-генотипа с риском развития геморрагического инсульта [67].

Ген *GP1BA* кодирует α -полипептидную цепь (GP1b α) тромбоцитарного гликопротеина Ib. Полиморфизм Thr145Met (rs6065) влияет на структуру гликопротеина Ib α . Аллель 145Met является фактором риска развития артериального тромбоза и ассоциирован с повышенным риском развития ИБС и атеросклерозом артерий головного мозга [33]. У женщин моложе 45 лет аллель 145Met ассоциирован с повышенным риском развития ишемического инсульта, особенно в гомозиготном состоянии [70]. Для гетерозиготного генотипа, по результатам исследования «случай–контроль», риск развития ишемического инсульта не так велик, ОШ=1,8 [9]. Австралийские ученые провели метаанализ опубликованных к 2006 г. данных о взаимосвязи полиморфизма Thr145Met с инсультом. Было установлено ОШ для генотипа Met/Met, по сравнению с генотипом Thr/Thr, в диапазоне от 1,0 до 2,0, в зависимости от чувствительности аналитического метода, а для генотипа Thr/Met это значение колеблется от 1,3 до 1,4 [59]. Аналогичный результат получен при проведении метаанализа [13].

Ген *ITGB3* кодирует интегрин $\beta 3$, субъединицу GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецептора GPIIb-IIIa. Этот рецептор взаимодействует с фибриногеном, фактором фон Виллебранда, витронектином, участвуя в связывании тромбоцитов друг с другом, а также с внеклеточным матриксом сосудистой стенки, тем самым облегчая агрегацию тромбоцитов в процессе тромбообразования. Полиморфизм T1565C (rs5918) приводит к аминокислотной замене L33P и конформационным изменениям в сайте связывания фибриногена. Аллель 33Pro (1565C) имеет еще два встречающихся в публикациях обозначения – PIA2 и HPA-1b (по названию тромбоцитарного антигена, вариабельность которого данный полиморфизм обуславливает). Анализ структуры и биохимического состава атеросклеротической бляшки выявил ассоциацию аллеля 33Pro с повышенным риском разрыва и нарушения целостности бляшки. У больных с атеросклерозом аллель 33Pro связан с повышенным риском протромботического состояния, характеризующегося увеличением уровня экспрессируемого тромбоцитами P-селектина, усилением процесса активации тромбоцитов, а также со снижением толщины фиброзного покрова бляшки [55]. Установлено, что аллель 33Pro является независимым фактором риска атеротромботического инсульта, особенно у мужчин [13, 82].

Ген *F13A1* кодирует каталитическую субъединицу A1 коагуляционного фактора XIII. Фактор XIII катализирует об-

разование ковалентных связей между фибриновыми мономерами, стабилизируя формирующийся тромб. Кроме того, фактор XIII A1 способен образовывать ковалентные связи между молекулами α -2 антиплазмина, фибронектина и коллагена. Мутантный аллель полиморфизма Val34Leu (rs5985) ассоциирован с повышенной активностью фактора XIII. В нескольких исследованиях продемонстрирована достоверная ассоциация полиморфизма с риском развития инсульта. Минорный аллель 34Leu обладает протективным эффектом в отношении развития инфарктов, обусловленных атеротромбозом мозговых артерий [29]. Выявлен также повышенный риск развития лакунарного инсульта у носителей гомозиготного генотипа Val/Val [81].

Одним из факторов риска развития инсульта является воспалительный процесс, поэтому больший интерес вызывают гены белков, участвующих в процессе воспаления и межклеточных взаимодействиях.

Ген *LTA* кодирует лимфотоксин α – цитокин, принадлежащий к семейству TNF-подобных белков. Лимфотоксин α участвует в развитии хронического воспалительного процесса, индуцируя экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности клеток эндотелия сосудов. Клетки костно-мозгового происхождения (такие, как В- и Т-лимфоциты) экспрессируют *LTA* и через каскады передачи сигнала активно участвуют в формировании и поддержании микроокружения в лимфоидных органах, оптимального для развития иммунного ответа. Лимфотоксин α играет важную роль в органогенезе и поддержании функциональной структуры лимфоидных органов (лимфатические узлы, Пейеровы бляшки, селезенка). Полиморфизм A252G (rs909253) локализован в некодирующей области *LTA* и ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью гена. Ген с аллелем G обеспечивает 1,5-кратное увеличение количества белка по сравнению с геном, несущим аллель дикого типа. Метаанализ результатов ассоциативных исследований полиморфизма A252G указывает на повышенный риск развития инсульта у нормотензивных людей, несущих минорный аллель G [94].

Ген *IL1B* кодирует интерлейкин-1 β , провоспалительный цитокин, играющий важную роль в развитии атеросклероза и тромбоза. Полиморфизм –511 C>T (rs16944) в этом гене влияет на уровень экспрессии цитокина. Аллель T ассоциирован с повышенной продукцией IL-1 β . Установлено, что генотип TT является фактором риска развития лакунарного инсульта [28]. Метаанализ нескольких исследований ассоциации полиморфизма с риском развития инсульта установил ассоциацию риска с аллелем T только для польской популяции [99]. Показано также, что генотип TT повышает риск интракраниального кровоизлияния [53] и аневризматического субарахноидального кровоизлияния [80].

Ген *ICAM1* кодирует белок из суперсемейства иммуноглобулинов, вовлеченный в формирование межклеточных адгезивных контактов, а также в процесс образования адгезивных контактов между клеткой и межклеточным матриксом. Молекула ICAM1 на поверхности циркулирующего в крови лейкоцита участвует в его адгезии к клеткам эндотелия сосудов, связываясь с Mac-1 и LAF-1. Повышенная экспрессия *ICAM1* отмечается на всех стадиях атеросклеротического процесса. Полиморфизм G241R (rs1799969) ассоциирован с риском развития ишемического инсульта: патогенным действием обладает гомозиготный генотип 241RR [90].

К группе факторов риска развития ишемического инсульта также относятся гены, участвующие в регуляции артериального давления и сосудистого тонуса.

Ген *eNOS* кодирует одну из трех изоформ синтазы оксида азота – эндотелиальную. Этот фермент в организме регулирует синтез эндотелиального гипотензивного фактора – оксида азота (NO), участвующего в расслаблении гладкомышечной мускулатуры. Аллельные варианты гена *eNOS* ассоциированы с низкой плазменной концентрацией оксида азота и пониженной сосудистой реактивностью. Полиморфизм G894T (Glu298Asp, rs1799983) в 7-м экзоне этого гена приводит к снижению уровня фермента в крови и, как следствие, снижению устойчивости организма к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды. Метаанализ результатов ассоциативных исследований выявил повышенный риск возникновения ишемического инсульта у носителей генотипа TT [85].

Ген *AGTR1* кодирует рецептор 1 к ангиотензину II. Этот рецептор располагается преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов и сердца, почках и надпочечниках. Однонуклеотидный полиморфизм A1166C (rs5186) располагается в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1*. Данный полиморфизм способен приводить к изменению ответа рецептора на действие ангиотензина II, предположительно за счет изменения стабильности мРНК рецептора и влияния на уровень его транскрипции. У больных с артериальной гипертонией достоверно чаще (в 1,3 раза), чем в основной популяции, встречается полиморфизм гена рецептора ангиотензина II – A1166C. Этот полиморфизм ассоциирован с развитием различных форм сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. инсульта [73]. Среди европеоидов Австралии частота аллеля C1166 в группе людей с нормальным давлением составляет 0,29, а у пациентов с гипертонией – 0,40. Риск развития гипертонии у носителей генотипа CC против генотипов AA+AC оценен как 7,3 [92]. Ассоциация полиморфизма с риском развития острого инсульта установлена в нескольких исследованиях «случай–контроль». У курящих европеоидов Венгрии, страдающих гипертонией, ОШ развития ишемического инсульта для аллеля C составляет 22,3 [84]. У голландских женщин с генотипом CC в возрасте от 49 до 70 лет риск развития ишемического инсульта также значительно повышен [44]. Повышенным риском развития ишемического инсульта обладают европеоиды Италии с аллелем C, особенно те из них, кто страдает гипертонической болезнью (OR=2,0) [72].

Ген *ACE* кодирует ангиотензин-превращающий фермент, являющийся ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, регулирующей артериальное давление. Вырабатываемый в легких ангиотензин-превращающий фермент способствует превращению ангиотензина-I в вазоконстриктор ангиотензин-II и участвует в инактивации вазодилатора брадикинина. Он также играет важную роль в регуляции системного и почечного кровообращения, водно-электролитного обмена, регуляции пролиферации гладкомышечных клеток эндотелия, развитии атеросклеротических процессов. Инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) в 16 интроне гена *ACE* ассоциирован с риском развития лакунарного инсульта (повышенный риск у носителей D аллеля). Метаанализ 3352 случаев инсультов, вызванных ишемией мелких сосудов, позволил установить повышенный риск развития лакунарного ишемического инсульта у носителей генотипа DD [69]. Еще один масштабный метаанализ 50 исследо-

таблица 1: Группы генетических маркеров предрасположенности к развитию инсульта, связанные с соответствующими физиологическими процессами.

Ген/локус	Кодируемый белок или гены, расположенные близко к SNP	SNP	Физиологический процесс	Источник
F2	Протромбин, фактор II	rs1799963	Гемостаз/Система свертывания	[21]
F5	Фактор V	rs6025	Гемостаз/Система свертывания	[13]
F7	Фактор VII	rs6046	Гемостаз/Система свертывания	[13]
F13A1	Фактор XIII, субъединица A1	rs5985	Гемостаз/Система свертывания	[81]
SERPINE1	Ингибитор активатора плазминогена	rs1799768	Гемостаз/Система свертывания	[13]
FGB	β -цепь фибриногена	rs1800790	Гемостаз/Система свертывания	[78]
GP1BA	Полипептид α (CD42b) тромбоцитарного гликопротеина 1b	rs6065	Гемостаз/Система свертывания	[13]
ITGB3	Интегрин $\beta 3$ (CD61)	rs5918	Гемостаз/Система свертывания	[13]
APOE	Аполипопротеин E	rs429358	Липидный обмен	[97]
APOE	Аполипопротеин E	rs7412	Липидный обмен	[97]
APOA5	Аполипопротеин A5	rs662799	Липидный обмен	[68]
LPA	Липопротеин (a)	rs10455872	Липидный обмен	[43]
LPL	Липопротеиновая липаза	rs328	Липидный обмен	[91]
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	rs1801133	Липидный обмен	[46]
PON1	Параоксоназа 1	rs662	Липидный обмен	[58]
9p21.3	Ближайшие гены белков CDKN2A/ CDKN2B, ингибиторов циклин-зависимых киназ	rs2383207	Липидный обмен	[36]
CELSR1	Трансмембранный рецептор из суперсемейства кадгеринов	rs6007897	Клеточные взаимодействия/воспаление	[34]
ICAM1	ICAM1, молекула межклеточной адгезии 1	rs1799969	Клеточные взаимодействия/воспаление	[90]
IL1B	Интерлейкин 1 β	rs16944	Клеточные взаимодействия/воспаление	[99]
LTA	Лимфотоксин α	rs909253	Клеточные взаимодействия/воспаление	[94]
LTC4S	Синтаза лейкотриена C4	rs730012	Клеточные взаимодействия/воспаление	[31]
LTC4S	Синтаза лейкотриена C4	rs3776944	Клеточные взаимодействия/воспаление	[31]
SELE	Селектин E	rs5355	Клеточные взаимодействия/воспаление	[39]
AGTR1	Рецептор I типа ангиотензина II	rs5186	Кардиогенная эмболия	[72]
HDAC9	Деацетилаза гистонов 9	rs11984041	Кардиогенная эмболия	[12]
LPA	Липопротеин (a)	rs10455872	Кардиогенная эмболия	[43]
16q22.3	Ближайший ген ZFNХ3	rs7193343	Кардиогенная эмболия	[37]
9p21.3	Ближайшие гены белков CDKN2A/ CDKN2B, ингибиторов циклин-зависимых киназ	rs1537378	Кардиогенная эмболия	[36]
6p21.1	Ближайшие гены CDC5L, SUPT3H	rs556621	Кардиогенная эмболия	[45]
22q12.3	Ближайший ген APOЛ2, аполипопротеина L2	rs4479522	Кардиогенная эмболия	[45]
4q25	Ближайший ген PITX2	rs1906591	Кардиогенная эмболия	[57]
CELSR1	Трансмембранный рецептор из суперсемейства кадгеринов	rs4044210	Атеротромботический инсульт	[34]
NOS3	Синтаза окиси азота 3 (эндотелиальная)	rs1799983	Атеротромботический инсульт	[85]
PDE4D	Фосфодиэстераза 4D	rs702553	Атеротромботический инсульт	[100]
16q22.3	Ближайший ген ZFNХ3	rs7193343	Атеротромботический инсульт	[37]
16q22.3	Ближайший ген ZFNХ3	rs12932445	Атеротромботический инсульт	[12]
22q12.3	Ближайший ген SLC5A4	rs5998322	Атеротромботический инсульт	[45]
6p21.1	Ближайшие гены CDC5L, SUPT3H	rs556512	Атеротромботический инсульт	[45]
4q25	Ближайший ген PITX2	rs2200733	Атеротромботический инсульт	[35]
12p12	–	rs7961152	Регуляция давления	[95]
12q23	–	rs11110912	Регуляция давления	[95]
13q21	–	rs1937506	Регуляция давления	[95]
15q26	–	rs2398162	Регуляция давления	[95]
1q43	–	rs2820037	Регуляция давления	[95]
8q24	–	rs6997709	Регуляция давления	[95]
FGF5	Ближайший ген FGF5	rs16998073	Регуляция давления	[66]
MTHFR	Инtron метилентетрагидрофолатредуктазы	rs17367504	Регуляция давления	[66]
NOS3	промотор синтазы окиси азота 3	rs3918226	Регуляция давления	[74]
инtron CSK	Рядом ген CYP1A2, кодирует изофермент цитохром P450-зависимой монооксигеназы	rs1378942	Регуляция давления	[66]
c10orf107	Инtron c10orf107	rs1530440	Регуляция давления	[66]

ваний «случай–контроль» подтвердил повышение на 37% риска развития ишемического инсульта у гомозиготных носителей аллеля D по сравнению с носителями генотипов II и ID [102].

Список генетических локусов и их полиморфизмов, ассоциированных с различными патофизиологическими механизмами развития ишемического инсульта, представлен в табл. 1.

Хотя к настоящему времени изучена обширная группа генетических маркеров, большинство результатов противоречиво и часто не подтверждаются в повторных исследованиях и/или на других выборках. Это связано как с

мультифакторной природой заболевания, включающей в т.ч. действие неустановленных факторов, так и с различиями и гетерогенностью исследуемых групп населения. Для подтверждения результатов ранее проведенных исследований необходимы независимые исследования на больших репрезентативных выборках групп разного этнического происхождения. Тем не менее одновременный анализ комплекса генетических факторов, ассоциированных с риском развития ишемического инсульта, позволит определить лиц, наиболее подверженных заболеванию, с целью проведения своевременных профилактических мероприятий, направленных на снижение риска возникновения различных подтипов ишемического инсульта.

Список литературы

1. Давиденкова Е.Ф., Колесова Н.Н., Либерман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. Л.: Медицина, 1979.
2. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. Клиническая фармакология и терапия 2003; 12: 74–80.
3. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд. РАМН, 2000.
4. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1: 5–9.
5. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24 (1): 35–41.
6. Alison E. Baird Genetics and Genomics of Stroke. Novel Approaches. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56 (4): 245–253.
7. Andre C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. Arq. Neuropsiquiatr. 2010; 68 (2): 287–299.
8. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb. Haemost. 2004; 91 (5): 1031–1034.
9. Baker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E. et al. Platelet glycoprotein Ib alpha Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood 2001; 98 (1): 36–40.
10. Ballabio E., Bersano A., Bresolin N., Candelise L. Monogenic vessel diseases related to ischemic stroke: a clinical approach. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2007; 27 (10): 1649–1662.
11. Beisiegel U., Weber W., Bengtsson-Olivecrona G. Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991; 88 (19): 8342–8346.
12. Bellenguez C., Bevan S., Gschwendtner A. et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat. Genet. 2012; 44 (3): 328–333.
13. Bentley P., Peck G., Smeeth L. et al. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. PLoS One 2010; 5 (2): e9136.
14. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N., Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. Hum. Mutat. 2008; 29 (6): 776–795.
15. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations. Stroke 2012; 43 (12): 3161–3167.
16. Biffi A., Anderson C.D., Jagiella J.M. et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. Lancet. Neurol. 2011; 10 (8): 702–709.
17. Biffi A., Sonni A., Anderson C.D. et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. Ann. Neurol. 2010; 68 (6): 934–943.
18. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J. Epidemiol. Community Health 2002; 56: 114–118.
19. Brass L.M., Isaacs J.L., Merikangas A.R. A study of twins and stroke. Stroke 1992; 23 (2): 221–223.
20. Brouwers H.B., Biffi A., Ayres A.M. et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage. Stroke 2012; 43 (6): 1490–1495.
21. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. Arch. Neurol. 2004; 61 (11): 1652–1661.
22. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. Thromb. Haemost. 1999; 81 (2): 165–176.
23. Cope G., Golbang A., O'Shaughnessy K.M. WNK kinases and the control of blood pressure. Pharmacol. Ther. 2005; 106 (2): 221–231.
24. Cronin S., Furie K.L., Kelly P.J. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. Stroke 2005; 36 (7): 1581–1587.
25. Dahabreh I.J., Kitsios G.D., Kent D.M., Trikalinos T.A. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. Genet. Med. 2010; 12 (10): 606–615.
26. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. Lancet. Neurol. 2007; 6 (2): 149–161.
27. Dichgans M., Mayer M., Uttner I. et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann. Neurol. 1998; 44 (5): 731–739.
28. Dziedzic T., Slowik A., Pera J., Szczudlik A. Interleukin 1 beta polymorphism (-511) and risk of stroke due to small vessel disease. Cerebrovasc. Dis. 2005; 20 (5): 299–303.
29. Elbaz A., Poirier O., Canaple S. et al. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. Blood. 2000; 95 (2): 586–591.
30. Flossmann E., Schulz U.G., Rothwell P.M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. Stroke 2004; 35 (1): 212–227.
31. Freiberg J.J., Tybjaerg-Hansen A., Sillesen H. et al. Promotor polymorphisms in leukotriene C4 synthase and risk of ischemic cerebrovascular disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008; 28 (5): 990–996.
32. Girelli D., Russo C., Ferraresi P. et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343 (11): 774–780.

33. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J. et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998; 92 (8): 2771–2776.
34. Gouveia L.O., Sobral J., Vicente A.M. et al. Replication of the CELSR1 association with ischemic stroke in a Portuguese case-control cohort. *Atherosclerosis* 2011; 217 (1): 260–262.
35. Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Manolescu A. et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2008; 64 (4): 402–409.
36. Gschwendtner A., Bevan S., Cole J.W. et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann. Neurol.* 2009; 65 (5): 531–539.
37. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S. et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat. Genet.* 2009; 41 (8): 876–878.
38. Guo J.M., Liu A.J., Su D.F. Genetics of stroke. *Acta Pharmacol.* 2010; 31 (9): 1055–1064.
39. Haidari M., Hajilooi M., Rafiei A.R. et al. E-selectin genetic variation as a susceptibility factor for ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 28 (1): 26–32.
40. Hamedani A.G., Cole J.W., Mitchell B.D., Kittner S.J. Meta-analysis of factor V Leiden and ischemic stroke in young adults: the importance of case ascertainment. *Stroke* 2010; 41 (8): 1599–1603.
41. Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123 (9): 1784–1812.
42. Hata J., Matsuda K., Ninomiya T. et al. Functional SNP in an Sp1-binding site of AGTRL1 gene is associated with susceptibility to brain infarction. *Hum. Mol. Genet.* 2007; 16 (6): 630–639.
43. Helgadottir A., Gretarsdottir S., Thorleifsson G. et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (8): 722–729.
44. Henskens L.H., Kroon A.A., van der Schouw Y.T. et al. Renin-angiotensin system and nitric oxide synthase gene polymorphisms in relation to stroke. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (7): 764–770.
45. Holliday E.G., Maguire J.M., Evans T.J. et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat. Genet.* 2012; 44 (10): 1147–1151.
46. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A. et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet.* 2011; 378 (9791): 584–594.
47. Ikram M.A., Seshadri S., Bis J.C. et al. Genome wide association studies of stroke. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (17): 1718–1728.
48. Jerrard-Dunne P., Cloud G., Hassan A., Markus H.S. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003; 34 (6): 1364–1369.
49. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383 (6602): 707–710.
50. Kang S., Zhao X., Liu L. et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2013; 17 (5): 412–417.
51. Kannel W.B., Benjamin E.J. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol. Clin.* 2009; 27 (1): 13–24.
52. Kilarski L.L., Achterberg S., Devan W.J. et al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. *Neurology* 2014; 83 (8): 678–685.
53. Kim H., Hysi P.G., Pawlikowska L. et al. Common variants in interleukin-1-Beta gene are associated with intracranial hemorrhage and susceptibility to brain arteriovenous malformation. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27 (2): 176–182.
54. Kubo M., Hata J., Ninomiya T. et al. A nonsynonymous SNP in PRKCH (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat. Genet.* 2007; 39 (2): 212–217.
55. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2011; 216 (1): 151–156.
56. Laugesaar R., Kahre T., Kolk A. et al. Factor V Leiden and prothrombin 20210G>A [corrected] mutation and paediatric ischaemic stroke: a case-control study and two meta-analyses. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (8): 1168–1174.
57. Lemmens R., Buyschaert I., Geelen V. et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. *Stroke* 2010; 41 (9): 1850–1857.
58. Liu H., Xia P., Liu M. et al. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke* 2013; 8 (2): 111–123.
59. Maguire J.M., Thakkinian A., Sturm J. et al. Polymorphisms in platelet glycoprotein 1b alpha and factor VII and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2008; 39 (6): 1710–1716.
60. Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica* 2006; 91 (6): 844–847.
61. Martiskainen M., Oksala N., Pohjasvaara T. et al. Beta-fibrinogen gene promoter A -455 allele associated with poor long term survival among 55-71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort. *BMC Neurol.* 2014; 14: 137.
62. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003; 34 (4): 886–891.
63. Matarin M., Brown W.M., Scholz S. et al. A genome-wide genotyping study in patients with ischaemic stroke: Initial analysis and data release. *Lancet. Neurol.* 2007; 6 (5): 414–420.
64. Meschia J.F., Brott T.G., Brown R.D. Jr. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80 (1): 122–32.
65. Murthy V., Julien P., Gagne C. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol. Ther.* 1996; 70 (2): 101–135.
66. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V. et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat. Genet.* 2009; 41 (6): 666–676.
67. Peck G., Smeeth L., Whittaker J. et al. The genetics of primary haemorrhagic stroke, subarachnoid haemorrhage and ruptured intracranial aneurysms in adults. *PLoS One* 2008; 3 (11): e3691.
68. Pi Y., Zhang L., Yang Q. et al. Apolipoprotein A5 gene promoter region-1131T/C polymorphism is associated with risk of ischemic stroke and elevated triglyceride levels: a meta-analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 33 (6): 558–565.
69. Rao R., Tah V., Casas J.P. et al. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke. *Eur. Neurol.* 2009; 61 (2): 76–86.
70. Reiner A.P., Kumar P.N., Schwartz S.M. et al. Genetic variants of platelet glycoprotein receptors and risk of stroke in young women. *Stroke* 2000; 31 (7): 1628–1633.
71. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 189 (8): 2817–2821.
72. Rubattu S., Di A.E., Stanzone R. et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J. Hypertens.* 2004; 22 (11): 2129–2134.
73. Saidi S., Zammit W., Slamia L.B. et al. Interaction of angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein E gene polymorphisms in ischemic stroke involving large-vessel disease. *J. Thromb. Thrombolysis* 2009; 27 (1): 68–74.
74. Salvi E., Kutalik Z., Glorioso N. et al. Genome-wide association study using a high-density single nucleotide polymorphism array and case-control design identifies a novel essential hypertension susceptibility locus in the promoter region of endothelial NO synthase. *Hypertension* 2012; 59 (2): 248–255.
75. Sarecka-Hujar B., Kopyta I., Pienczk-Reclawowicz K. et al. The TT

- genotype of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism increases the susceptibility to pediatric ischemic stroke: meta-analysis of the 822 cases and 1,552 controls. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (8): 7957–7963.
76. Schulz U.G., Flossmann E., Rothwell P.M. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke* 2004; 35 (4): 819–824.
77. Shiber J.R., Fontane E., Adewale A. A Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *Am. J. Emerg. Med.* 2010; 28 (3): 331–333.
78. Stegerink B., Rosendaal F.R., Algra A. Genetic variation in fibrinogen; its relationship to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 385–390.
79. Slooter A.J., Rosendaal F.R., Tanis B.C. et al. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (6): 1213–1217.
80. Slowik A., Boratynska A., Turaj W. et al. Interleukin 1beta-511 C/T polymorphism and risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77 (2): 279–280.
81. Slowik A., Dziedzic T., Pera J. et al. Coagulation factor XIII Val-34Leu polymorphism in patients with small vessel disease or primary intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2005; 19 (3): 165–170.
82. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of GpIIa gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke* 2004; 35 (7): 1589–1593.
83. Stankovic S., Majkic-Singh N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2010; 47 (2): 72–123.
84. Szolnoki Z., Havasi V., Talian G. et al. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers. *J. Mol. Neurosci.* 2006; 28 (3): 285–290.
85. Tao H.M., Chen G.Z. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurosci. Res.* 2009; 64 (3): 311–316.
86. Touzé E., Rothwell P.M. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2008; 39 (1): 16–23.
87. Traylor M., Farrall M., Holliday E.G. et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet. Neurol.* 2012; 11 (11): 951–962.
88. Tybjaerg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S.E. et al. A common mutation (G-455->A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (12): 3034–3039.
89. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1998; 12 (6): 1141–1166.
90. Volcik K.A., Ballantyne C.M., Hoogeveen R. et al. Intercellular adhesion molecule-1 G241R polymorphism predicts risk of incident ischemic stroke: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2010; 41 (5): 1038–1040.
91. Wang C., Sun T., Li H. et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 2011; 128 (5): 107–112.
92. Wang W.Y., Zee R.Y., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin. Genet.* 1997; 51 (1): 31–34.
93. Wang W.Y.S., Barratt B.J., Clayton D.G., Todd J.A. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat. Rev. Genet.* 2005; 6 (2): 109–118.
94. Wang X., Cheng S., Brophy V.H. et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke* 2009; 40 (3): 683–695.
95. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447 (7145): 661–678.
96. Whisnant J.P. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28 (9): 1840–1844.
97. Xin X.Y., Song Y.Y., Ma J.F. et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb. Res.* 2009; 124 (5): 619–624.
98. Yamada Y., Fuku N., Tanaka M. et al. Identification of CELSR1 as a susceptibility gene for ischemic stroke in Japanese individuals by a genome-wide association study. *Atherosclerosis* 2009; 207 (1): 144–149.
99. Ye F., Jin X.Q., Chen G.H. et al. Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-6 genes on the risk of ischemic stroke in a meta-analysis. *Gene* 2012; 499 (1): 61–69.
100. Yoon D., Park S.K., Kang D. et al. Meta-analysis of homogeneous subgroups reveals association between PDE4D gene variants and ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2011; 36 (4): 213–22.
101. Zakai N.A., Lange L., Longstreth W.T. et al. Association of coagulation-related and inflammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: the Cardiovascular Health Study. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (2): 267–274.
102. Zhang Z., Xu G., Liu D. et al. 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.
103. Zhao X., Jiang H. Quantitative assessment of the association between MTHFR C677T polymorphism and hemorrhagic stroke risk. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40 (1): 573–578.

A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke

V.I. Korchagin, K.O. Mironov, O.P. Dribnokhodova, M.U. Maxsimova, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyn, A.E. Platonov, G.A. Shipulin, A.A. Raskurazhev, M.A. Piradov

*Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;
Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Keywords: stroke, predisposition, genetic factors, association analysis.

Intensive development of DNA analysis technologies and large-scale genome-wide association studies have led to accumulation of a large array of data on the relationship between genetic factors and various phenotypic manifestations, including monogenic and polygenic hereditary diseases. This greatly has extended the capabilities of clinical diagnostics and predictive medicine in the field of socially significant diseases. For example, a role of a genetic component of the risk for such a multifactorial and poly-

etiologic disease as stroke is now actively explored. Large-scale studies have revealed both general and specific genetic markers associated only with a certain type and subtype of stroke. This review analyzes the current state of the problem of using genetic markers for diagnosis of stroke predisposition, complex issues associated with multiplicity of risk factors for stroke, and possible development in this area.

Контактный адрес: Корчагин Виталий Иванович – канд. биол. наук, науч. сотр. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: vitaly_korchagin@rambler.ru;

Миронов К.О. – рук. науч. группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Дрибноходова О.П. – науч. сотр. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Максимова М.Ю. – рук. 2-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН;

Танашян М. М. – зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Платонов А.Е. – зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Шипулин Г.А. – заведующий отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;

Раскуржаев А.А. – врач-невролог 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН.