

Генетические аспекты ишемического инсульта: последние достижения и направления исследований

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran

Больница и научно-исследовательский институт Четтинада, Научно-образовательная академия Четтинада, Келамбаккэм, Тамилнад, Индия

Аннотация

Цель данного нарративного обзора — описать многофакторность ишемического инсульта (ИИ) и генетические факторы его развития, подчеркнуть роль генетики в ранней диагностике и профилактике ИИ, а также осветить комплексное влияние на распространённость инсульта в разных странах.

Проведён обзор исследований и последних данных для всестороннего освещения причин, механизмов и генетических аспектов развития ИИ. В статье обобщаются и обсуждаются роль специфических генов в развитии моногенных заболеваний, связанных с ИИ, последствия полигенных заболеваний, последние достижения генетических исследований и методы ранней диагностики ИИ.

На развитие ИИ влияют генетические факторы, сопутствующие заболевания и образ жизни. Специфические гены (*NOTCH3*, *HTRA1*, *COL3A1*) и гены митохондриальной ДНК задействованы в моногенных заболеваниях, связанных с ИИ и поражающих преимущественно молодых людей. Полигенные заболевания, изученные посредством полногеномного поиска ассоциаций и секвенирования, играют важную роль в предрасположенности к развитию ИИ. Генетические исследования становятся эффективными инструментами прогнозирования рисков, влияя на клиническую практику и потенциальные терапевтические вмешательства. Такие методы ранней диагностики, как специализированные модальности нейровизуализации и исследование биомаркеров крови, играют ключевую роль в улучшении исходов ИИ.

Заключение. ИИ — комплексное заболевание, несущее значительное глобальное бремя. Понимание генетических факторов, влияющих на его развитие, поможет улучшить раннюю диагностику и эффективно внедрить профилактические меры. Несмотря на то что генетические исследования и инновационные методы диагностики вселяют надежду, коррекция образа жизни и лечение основных заболеваний сохраняют своё первостепенное значение в снижении частоты и тяжести ИИ. Непрерывная исследовательская деятельность и технологические достижения — ключ к разработке индивидуальных подходов к лечению и улучшению глобальных стратегий здравоохранения.

Ключевые слова: ишемический инсульт; генетика; лечение; сигнальные пути; патофизиология

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Научно-образовательной академии Четтинада за постоянную поддержку и мотивацию.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 603103, India, Tamil Nadu, Kelambakkam, Chettinad Academy of Research and Education. E-mail: rkgenes@gmail.com. Veerabathiran R.

Для цитирования: Sekar P.K.Ch., Veerabathiran R. Генетические аспекты ишемического инсульта: последние достижения и направления развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):55–67.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1064>

Поступила 24.11.2023 / Принята в печать 16.04.2024 / Опубликовано 25.12.2024

A Genetic Perspective on Ischemic Stroke: Recent Advances and Future Directions

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran

Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India

Abstract

Objective. This narrative review aimed to explore the multifaceted nature of ischemic stroke (IS) and its underlying genetic factors, emphasize the role of genetics in early detection and prevention, and acknowledge the complex influences on stroke prevalence across various countries.

Methods. An extensive overview of the causes, mechanisms, and genetics of IS was conducted by reviewing several studies and recent findings. The role of specific genes in monogenic stroke disorders, implications of polygenic influences, recent advances in genetic evaluation, and methods for early IS detection were synthesized and discussed.

Results. IS was influenced by genetics, underlying medical conditions, and lifestyle. Specific genes, including NOTCH3, HTRA1, COL3A1, and mtDNA, are involved in monogenic stroke syndromes and predominantly affect younger populations. Polygenic disorders, studied using genome-wide association study and sequencing techniques, play a prominent role in susceptibility to IS. Genetic evaluation has become instrumental in risk prediction, influencing clinical practices and potential therapeutic interventions. Early detection methods, such as enhanced imaging techniques and blood biomarkers, are crucial for managing IS outcomes.

Conclusion. Ischemic stroke is a complex disorder with a significant global impact. Understanding its genetic basis promises to improve early detection and effectively establish preventative measures. Although genetic evaluation and innovative detection techniques offer promise, focusing on lifestyle modifications and managing underlying health conditions remains paramount for reducing the incidence and severity of IS. Continuous research and technological advancements are essential for developing personalized medical approaches and improving global healthcare strategies.

Keywords: ischemic stroke; genetics; therapeutic; pathways; pathophysiology

Acknowledgment. The authors thank the Chettinad Academy of Research Education for their constant support and encouragement.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflicts of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 603103, India, Tamil Nadu, Kelambakkam, Chettinad Academy of Research and Education.

E-mail: rkgenes@gmail.com. Veerabathiran R.

For citation: Sekar P.K.Ch., Veerabathiran R. A genetic perspective on ischemic stroke: recent advances and future directions. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):55–67.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1064>

Received 24.11.2023 / Accepted 16.04.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Инсульт – многофакторное заболевание, развитию которого способствуют образ жизни (например, курение), сопутствующие заболевания (дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и др.), а также генетические факторы [1]. Наиболее распространённый вид инсульта – ишемический инсульт (ИИ), возникающий при нарушении кровоснабжения головного мозга, чаще всего из-за образования тромбов. ИИ занимает 2-е место в структуре смертности и инвалидности и вносит существенный вклад в глобальное бремя заболеваний [2]. В частности, экономически уязвимые страны, включая Индию, несут тяжёлое бремя ИИ [3]. Инсульт остаётся значительной причиной заболеваемости и смертности в мире, ежегодно унося из жизни 1,5 млн человек, причём только в Китае регистрируется 2,5 млн новых случаев ИИ в год [4]. Среди них превалирует ИИ, на который приходится 62,4% всех случаев инсульта.

Важной причиной ИИ является формирование артериальных бляшек, приводящее к таким серьёзным осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. При этом генетические факторы часто упускают из виду, хотя они жизненно важны для развития человека, особенно в контексте инсульта, развивающегося в молодом возрасте [5]. Специфические мутации, подчиняющиеся правилам менделевского наследования, вызывают моногенные заболевания, которые часто связывают с особыми и редкими подтипами ИИ [6]. Выделяют несколько подтипов ИИ: лакунарный, кардиоэмболический, атеротромботический и др. [7]. Наследственная предрасположенность играет наиболее важную роль в развитии атеротромботического (приблизительно 40% случаев) и кардиоэмболического (33% случаев) ИИ, тогда как лакунарный ИИ всего в 16% случаев является наследственным [8, 9]. Генетические факторы чаще вносят существенный вклад в развитие заболеваний мелких и крупных сосудов, чем кардиоэмболического ИИ.

Распространённость моногенных заболеваний, связанных с инсультом, составляет примерно 1%. Такие заболевания преимущественно встречаются у молодых людей. Однако точность этих данных вызывает сомнения. Развитие некоторых моногенных заболеваний связано со специфическими генами, такими как *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL3A1* и *TREX1*, гены митохондриальной ДНК (*mtДНК*), а также интерлейкины (IL): фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β и IL-6. Все они могут способствовать возникновению ИИ. По мере развития исследований в области генетики инсульта растёт интерес к изучению полигенных заболеваний, ответственных приблизительно за 38% случаев ИИ [10]. Ранее проведённые исследования предоставили ценные данные, однако в настоящее время работы направлены на выявление современных факторов риска и генетических маркеров, с помощью которых возможно выявить риск инсульта на ранних этапах и применить профилактические стратегии.

При рассмотрении стандартизированных по возрасту показателей смертности от ИИ за 2020–2030 гг. становится очевидно, что смертность возросла в таких странах, как ЮАР (+2,64%), Кипр (+4,16%), Китай (+2,19%), Португалия (+7,18%), Эфиопия (+1,83%), Монголия (+2,38%), Эквадор (+5,43%), Кабо-Верде (+8,17%) и Маврикий (+10,90%), тогда как на Коморских Островах она снизилась на 9% [11]. Эти тенденции подчёркивают сложную взаимосвязь факторов (изменение образа жизни, разрыв в социально-экономическом статусе, доступность медицинской помощи, демографические сдвиги) и их вклад в распространённость ИИ в разных регионах.

Цель данного нарративного обзора — описать многофакторность ИИ и генетические факторы его развития, подчеркнуть роль генетики в ранней диагностике и профилактике ИИ, а также осветить комплексное влияние на распространённость инсульта в различных странах.

Причины и механизмы развития ИИ

Тромботический ИИ — распространённый подтип инсульта, возникающий в результате закупорки артерии головного мозга. Оклюзия может быть вызвана тромбом или эмболом [12]. Важной причиной развития тромботического ИИ является атеросклероз, характеризующийся формированием бляшки на стенках артерий, в месте разрыва которой образуется тромб [13].

Эмболический ИИ, в свою очередь, возникает в результате образования тромба или другого субстрата (эмбола), обычно в полости сердца или магистральных артериях. Эмболы могут циркулировать в крови и в конечном счёте попасть в головной мозг, блокируя кровоток в небольшом сосуде и вызывая эмболический ИИ. Частыми источниками эмболов являются сгустки крови, сформировавшиеся в полости сердца и связанные с фибрилляцией предсердий или отрывом частей бляшки от крупных артерий [14].

При ИИ активные формы кислорода (АФК) вызывают повреждение головного мозга, истощая запасы аденозинтрифосфата и нарушая энергетический обмен [15].

Это происходит за счёт ряда биохимических реакций, приводящих к гибели нейронов, дезинтеграции клеточных мембран и дисбалансу ионов, что вызывает деполяризацию клеток и высвобождение глутамата. Описанные реакции обусловлены нарушением уровней Ca^{2+} , K^{+} и Na^{+} [16]. Избыток глутамата активирует рецепторы N-метил-D-аспартата, что может приводить к гибели клеток и вызывать повреждение центральной нервной системы. Это может способствовать высвобождению ещё большего количества глутамата, что приводит к эксайтотоксичности и активирует сигнальный путь гибели клеток посредством оксидативного и нитрозативного стресса, дисфункции митохондрий и повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В результате ишемии возникает каскад повреждений [17]. На рис. 1 представлен механизм развития ИИ.

Генетика ИИ

Необходимо отметить, что генетические факторы играют важную роль в развитии ИИ в молодом возрасте. С возникновением ИИ связаны несколько генов, включая *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL3A1* и некоторые гены *mtДНК*. Наследственная форма инсульта — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) — связана с геном *NOTCH3*. Кроме того, ИИ ассоциирован с мутациями гена *HTRA1*; повышенный риск развития ИИ также связан с полиморфизмами TNF- α и числом tandemных повторов в гене антагониста рецептора IL-1. Есть также свидетельства генетической предрасположенности к ИИ вследствие поражения малых сосудов. Множество средовых и генетических факторов участвуют в развитии ИИ. Однако конкретные генетические механизмы, лежащие в основе ИИ и его подтипов, остаются неизученными.

Моногенные заболевания

Моногенные, или менделевские заболевания — это класс генетических заболеваний, вызванных мутациями в одном гене. В таком случае часто наследуется мутантная или дефектная копия определённого гена от одного или обоих родителей.

NOTCH3

Ген *NOTCH3*, расположенный на 19-й хромосоме, имеет 33 экзона и кодирует одноимённый белок, состоящий из 2321 аминокислоты. Среди моногенных заболеваний самой частой причиной развития ИИ является аутосомно-доминантный синдром CADASIL, вызванный мутациями гена *NOTCH3* [18]. В стенках мелких сосудов головного мозга накапливается белок NOTCH3, приводя к их сужению и повышению жёсткости, что сопровождается повышением риска развития инсульта. CADASIL диагностируется посредством молекулярно-генетического исследования или биопсии кожи с иммуногистохимией и электронной микроскопией, по результатам которых выявляют типичные признаки синдрома [19].

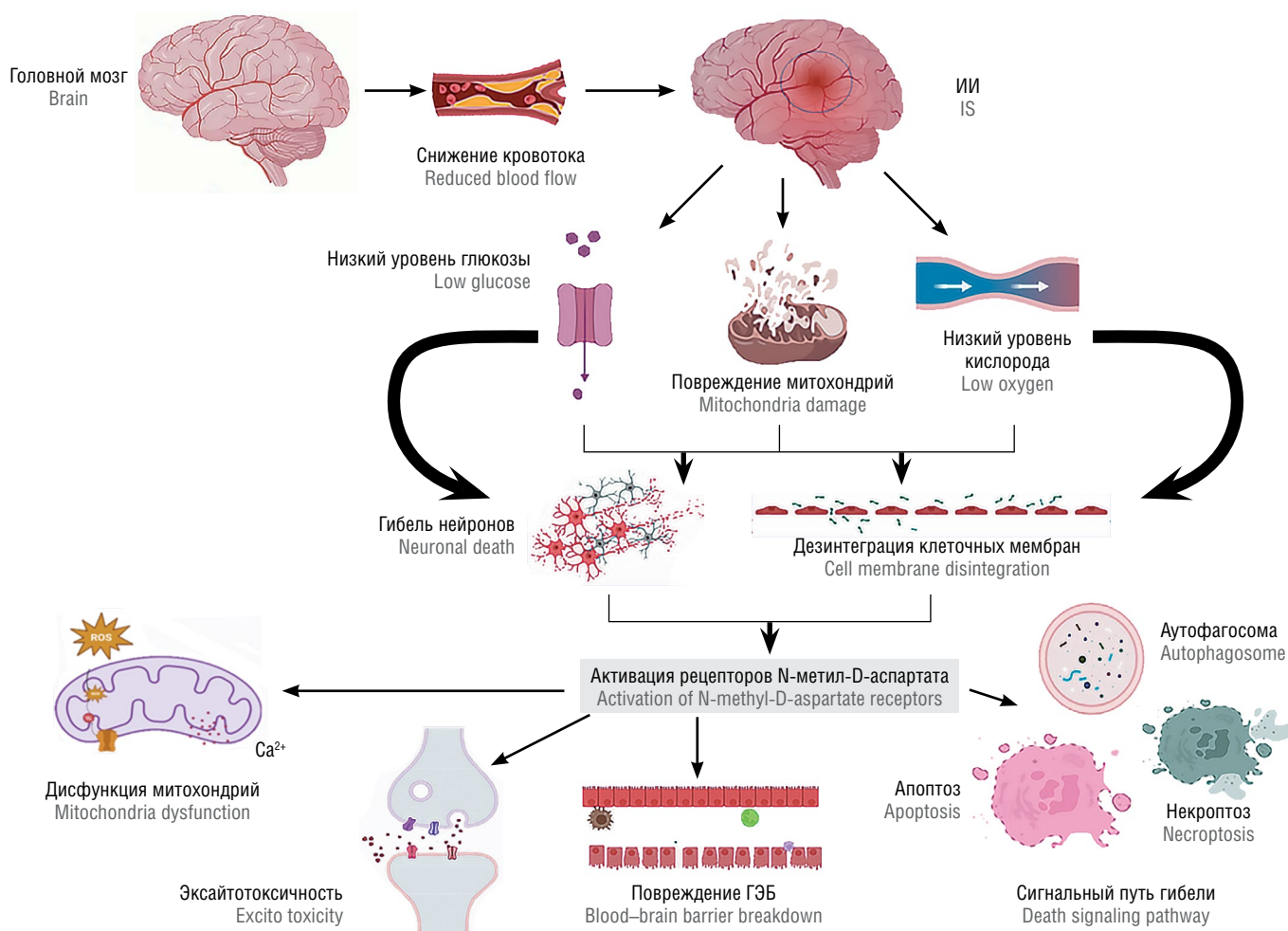


Рис. 1. Механизм развития ИИ.

Fig. 1. Mechanism of IS.

Белок NOTCH3 представляет собой трансмембранный белок, однократно пронизывающий мембрану. Его экспрессирует большинство гладкомышечных клеток сосудов. Белок NOTCH3 имеет внеклеточный (NOTCH3ECD) и внутриклеточный домены. При связывании специфического лиганда (Jagged или Delta) с NOTCH3ECD белок проходит 3 стадии расщепления. В конечном счёте внутриклеточный домен попадает в ядро, где функционирует как транскрипционный фактор. Мутации NOTCH3 при синдроме CADASIL, поражающем головной мозг и сосуды, могут привести к тому, что число остатков цистеина в мутантных белках EGF β будет нечётным (5 или 7), что может существенно повлиять на функционирование белка и вызывать симптомы заболевания. Возможно, существует проблема с образованием дисульфидных мостиков в EGF β , что может привести к нарушению фолдинга белка. Кроме того, оно может быть связано с повышенной мультимеризацией NOTCH3 с цистеином. А.Р. Рап и соавт. в период с сентября 2018 г. по апрель 2020 г. выявили 914 пациентов (медиана возраста – 60 лет) с CADASIL, у 65,2% из которых развился ИИ. Более подробное изучение этих данных необходимо для углубления понимания механизмов ИИ и его возможных последствий [20].

HTRA1

Ген HTRA1 (*high-temperature requirement a serine peptidase 1*), расположенный в локусе 10q26, содержит 9 экзонов и кодирует сериновую протеазу HTRA1, состоящую из 480 аминокислот. Церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal recessive artery disease with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL) – редкое наследственное заболевание в общей популяции, которое преимущественно поражает головной мозг и сосуды. Пациенты с CARASIL обычно испытывают трудности при ходьбе, а также сталкиваются с ранней деменцией, выпадением волос и болью в пояснице. Помимо вышеупомянутых симптомов, могут возникать нарушения зрения, мышечная слабость и недержание мочи. Синдром CARASIL описан в 3 случаях: мутация гена HTRA1, мутации p.Arg302end и p.Ala252Thr у братьев или сестёр [21, 22]. Сериновая протеаза необходима для нескольких функций клеток, в том числе для активации сигнального пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [23]. Считается, что развитие CARASIL связано с нарушением сигнального пути TGF- β . Согласно данным

исследований, при возникновении мутаций у пациентов с CARASIL часто наблюдается дисфункция *HTRA1*.

Белок, связывающий латентный TGF- β 1 (LTBP-1), – матричный фактор, играющий значительную роль в биоактивации TGF- β и выступающий физиологическим субстратом для *HTRA1*. Данное открытие может иметь важное значение для понимания этого сложного биологического процесса [24]. Блокирование пути TGF- β является необходимым условием развития CARASIL. Более того, LTBP-1 оказался ключевым белком в данном пути. В настоящее время эффективное лечение CARASIL отсутствует. Терапия направлена на уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Пациенты с синдромом CARASIL в семейном анамнезе должны пройти генетическую консультацию перед планированием беременности [25].

COL3A1

Ген *COL3A1*, расположенный в локусе 2q32.2, содержит 51 экзон и кодирует белок про-альфа1 цепи коллагена III типа, состоящий из 1466 аминокислот. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло (СЭД), или СЭД IV типа, вызван мутацией *COL3A1*. При СЭД IV типа часто отмечаются характерные черты лица и преждевременное старение конечностей (акрогерия), вследствие чего у пациентов могут возникать разрывы сосудов, перфорации желудочно-кишечного тракта и разрывы матки во время беременности. Данное заболевание обусловлено генетической мутацией, влияющей на синтез коллагена III, который является жизненно важным белком, регулирующим поведение и функционирование клеток посредством связывания с интегрированными рецепторами на поверхности клеток. Кроме того, он обеспечивает структурную поддержку тканей и играет ключевую роль в ангиогенезе, дифференциации клеток и заживлении ран. Коллаген III необходим для поддержания здоровой функции клеток и оптимальных физиологических процессов. Гетерозиготные мутации гена *COL3A1* вызывают СЭД IV типа, приводя к нарушениям со стороны соединительной ткани, а именно кожи, сосудов и внутренних органов, в результате чего может возникнуть слабость. Про1(III) домен тройной спирали часто оказывается изменённым вследствие замены остатков глицина традиционными триплетными повторами.

Ещё одной типичной мутацией является пропуск экзона внутри рамки считывания, возникающий приблизительно в 25% случаев из-за изменений сайта сплайсинга. В редких случаях могут возникать инсерции или небольшие делеции внутри рамки считывания. Проколлаген III – гомотримерный белок, синтезируемый из обычных и мутантных цепей I(III), вследствие чего у около 88% гомотримеров были обнаружены 1, 2 или 3 мутантные цепи. Выявлены 13 различных подтипов СЭД и мутации 20 генов. Это указывает на генетическую сложность данного заболевания и необходимость дальнейших исследований с целью понимания и лечения каждого подтипа [26]. Несмотря на отсутствие эффективного лечения СЭД IV типа, регулярный мониторинг и лечение симптомов могут принести пользу пациентам.

TREX1

Ген *TREX1* (*three prime repair exonuclease 1*), расположенный на хромосоме 3.48, состоит из 3 экзонов, кодирующих одноименный белок из 314 аминокислот. Ретинопатия с церебральной лейкодистрофией (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание мелких сосудов, поражающее сетчатку и центральную нервную систему [27]. При этом редком наследственном сосудистом заболевании поражается кора головного мозга. Синдром RVCL объединяет три значимых заболевания: наследственную сосудистую ретинопатию, цереброретинопатическое сосудистое заболевание и наследственную эндотелиопатию с ретинопатией, нефропатией и инсультом [28]. Вследствие гетерозиготных мутаций со сдвигом рамки считывания, которые затрагивают С-конец гена *TREX1*, кодирующего 3'-5'-экзонуклеазу, развиваются почечная недостаточность, сосудистая ретинопатия и очаговые неврологические симптомы, в том числе ишемические события, когнитивные нарушения и др. Мутации гена *TREX1* вызывают RVCL-S – синдром RVCL с системными проявлениями [29].

Дисфункция гена приводит к выработке усечённой формы *TREX1*. При RVCL-S из-за мутантной копии гена *TREX1* поражается белок *TREX1*, который обычно локализуется внутри клеток эндоплазматического ретикулума (ЭПР) – сети мембран, играющей решающую роль в синтезе и высвобождении белка, причем мутации возникают в последней четверти гена. Эта область кодирует часть белка, необходимую для его удержания в компартменте ЭПР. В результате мутации белок может не попасть в ЭПР, что приводит к его неверной локализации в клетке, что в свою очередь вызывает поражение эндотелия сосудов, а также неизвестным образом нарушает функционирование головного мозга и глаз. Большинство пациентов наследуют RVCL-S от больного родителя по аутосомно-доминантному типу; возможно также развитие мутации *de novo*. Дебют и степень тяжести заболевания могут значительно различаться даже среди членов одной семьи. Вероятность передачи патогенного варианта гена *TREX1* от пациента с RVCL-S своему потомству составляет 50% [30].

Мужчины и женщины одинаково уязвимы перед RVCL-S, особенно в среднем возрасте (35–50 лет). Часто первыми признаками заболевания являются нарушения зрения: плавающие помутнения или скотомы. Случаи RVCL-S выявляют в различных странах: Испании, Турции, Великобритании, США, Австралии, Японии, Нидерландах, Китае, Франции, Германии, Италии, Мексике, Швейцарии, Тайване и др. [31].

mtDNA

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS) относится к митохондриальным заболеваниям – гетерогенной группе состояний, которые возникают в результате мутаций генов белков, отвечающих за нормальное функционирование митохондрий. Клиническая

картина, биохимические характеристики, диагностика и лечение этих заболеваний значительно варьируют [32]. Наиболее распространённые митохондриальные заболевания (например, MELAS) вызваны мутациями в мтДНК. Эти заболевания не всегда представляют собой истинные ИИ, но могут возникать вследствие митохондриальной цитопатии, митохондриальной ангиопатии или их сочетания. мтДНК человека состоит из 2 нитей ДНК и содержит 37 генов, кодирующих 13 белков, субъединиц окислительного фосфорилирования, и множество других молекул. мтДНК играют ключевую роль в клеточном дыхании и производстве энергии [33]. MELAS характеризуется разнообразными проявлениями (периодические головные боли, инсультоподобные эпизоды, низкий рост, лактатацидоз, рвота, эпилептические приступы и миопатия), которые обычно возникают до 40 лет и могут носить инвалидизирующий характер [34]. Частота мутаций в мтДНК во много раз превосходит таковую в ядерной ДНК, поэтому со временем мтДНК более подвержена изменениям в генетическом коде. Эта информация имеет важное значение для генетических и эволюционных исследований. Различия в частоте мутаций пока не до конца ясно, но исследователи предполагают, что в митохондриях отсутствуют такие же эффективные механизмы репарации ДНК, как в ядре.

Широко известно, что повреждение АФК — основной фактор мутагенеза мтДНК. Продолжающиеся мутации усиливают дисфункцию митохондрий и продукцию АФК, поддерживая порочный круг [35]. Кроме того, из-за отсутствия защиты со стороны гистонов мтДНК восприимчива к химическому повреждению. Более того, самой частой причиной наследственных митохондриальных заболеваний являются мутации полимераз [36]. При синдроме MELAS, возникающем в результате мутаций в компонентах окислительного фосфорилирования, нарушается синтез аденозинтрифосфата и увеличивается продукция АФК. Мутации в мтДНК могут иметь серьёзные последствия для функционирования клеток и приводить к снижению количества транспортных РНК и белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, вследствие чего может снижаться выработка аденозинтрифосфата, а образование АФК может повышаться, вызывая оксидантный стресс. В результате возникают апоптоз, повреждение тканей и мутации в мтДНК. Дисфункция митохондрий также может нарушать метаболизм ионов кальция (Ca^{2+}), способствуя набуханию и гибели клеток. Таким образом, необходимо понимать механизмы, лежащие в основе мутаций в мтДНК, и их воздействие на здоровье клеток [37].

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), или болезнь Ослера–Вебера–Рандю — редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся рецидивирующими кровотечениями и множественными телеангиэктазиями по всему телу. Она может поражать руки, пальцы, конъюнктиву, туловище и желудочно-кишечный тракт и бессимптомно протекать вплоть до старшего возраста: у около 90% пациентов симптомы проявляются к 40 годам [38]. Пациенты с НГТ и их родственники могут

пройти генетическое исследование на наличие соответствующих мутаций генов *ALK-1* и *ENG* в хромосоме 9 [39]. Оба гена кодируют рецепторы суперсемейства TGF- β , необходимые для нормального ангиогенеза. Широко известно, что наиболее часто с заболеванием связаны гены *ALK-1* (НГТ 2-го типа) и *ENG* (НГТ 1-го типа). Связь других генов с НГТ наблюдается намного реже [40]. Рецепторы TGF- β III и I типа — *ALK-1* и *эндоглин* встречаются только в эндотелиальных клетках сосудов. Эндоглин обеспечивает фосфорилирование рецепторов TGF- β I типа, в частности *ALK-5* и *ALK-1*, а TGF связывается с рецепторами TGF- β II типа в эндотелиальных клетках. Эндоглин и *ALK-1* напрямую связываются с *BMP-9* и *BMP-10*, а их взаимодействие с рецептором BMP II типа приводит к aberrации [41]. Фосфорилирование *ALK-5* и *ALK-1* активирует ингибирующие белки *Smad2/3* и *Smad1/5* соответственно. Активированные *Smad*-белки отделяются от рецептора TGF- β I типа, объединяются с *Smad4* и попадают в ядро для модуляции транскрипции специфических промоторов генов, связанных с ангиогенезом.

Гены, задействованные в механизмах развития ИИ

Гены интерлейкина

По данным исследований, провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии атеросклероза. IL опосредуют связь между иммунными клетками и лейкоцитами. Они относятся к классу цитокинов, как и факторы роста гемопоэтических клеток, и имеют важное значение для передачи информации, активации и регуляции иммунных клеток, активации Т- и В-клеток, деления, дифференцировки и воспалительного ответа [42]. Некоторые значимые IL (*IL-6*, *IL-1 β* и *TNF- α*) ассоциируют с ИИ. На рис. 2 показано участие генов IL в развитии ИИ.

IL-1 β запускает различные биологические реакции организма в ответ на повреждение или инфекцию: лихорадку, сонливость, потерю аппетита, синтез острофазовых белков, вазодилатацию, адгезию, выработку хемокинов, повышение экспрессии молекул, прокоагулянтное состояние, создание и высвобождение факторов роста, матриксных металлопротеиназ и гемопоэза. *IL-1*, *IL-1a* и *IL-1b* содержат 2 молекулы. Комплекс генов *IL-1* (3 связанных гена: *IL1a*, *IL1b* и *IL-1b*) локализуется на хромосоме 14. В гене *IL-1* 5 аллелей: *IL-1RN1*, *IL-1RN2*, *IL-1RN3*, *IL-1RN4* и *IL-1RN5*. Из них генетическим фактором риска развития ИИ (заболевание, тесно связанное с ишемической болезнью сердца) считается *IL-1RN2*. Ещё одним генетическим фактором риска является полиморфизм. Снижение кровотока при ИИ может вызвать повреждение нейронов и воспаление. *IL-1 β* , мощный провоспалительный цитокин, активирует ферменты, расщепляющие арахидоновую кислоту и высвобождающие простагландины и лейкотриены, приводя к дисфункции ГЭБ. Эти соединения повышают проницаемость ГЭБ, вследствие чего возникает вазогенный отёк головного мозга, который может сопровождаться повышением внутричерепного давления и повреждением головного мозга. Они также вызывают цитотоксический отёк головного мозга в результате снижения концентраций кислорода и глюкозы после

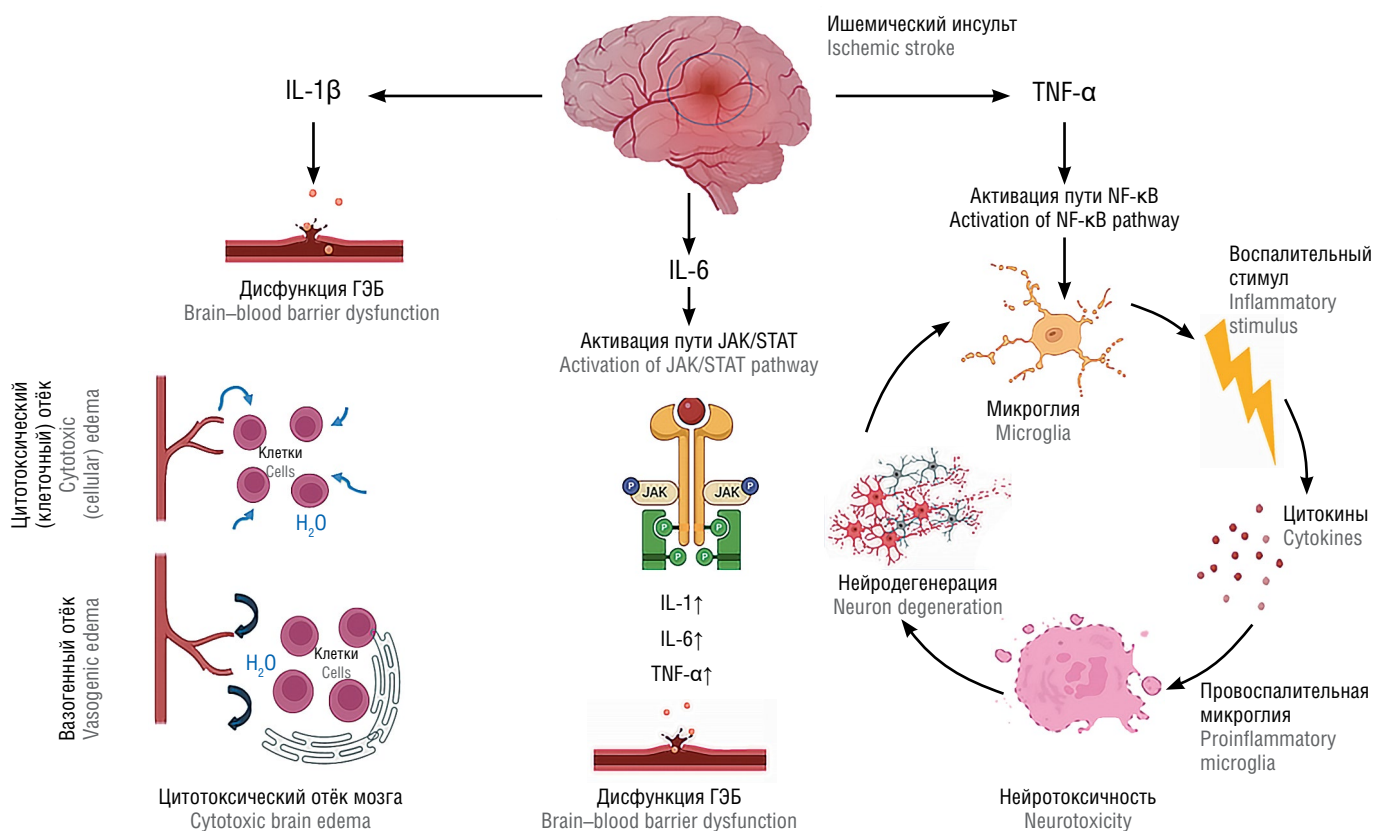


Рис. 2. Роль генов IL в развитии ИИ.
Fig. 2. Role of interleukin gene in IS.

инсульта [43]. Сочетание вазогенного и цитотоксического типов отёка может сопровождаться повышением внутричерепного давления и дислокацией головного мозга и вызывать повреждение ткани мозга. *IL-1β* индуцирует экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках. Ишемия запускает воспалительную реакцию, вызывая миграцию иммунных клеток к поражённому участку [44].

Воспаление, вызванное *IL-6*, представляет собой механизм, который запускает различные типы реакций [45]. Существуют два механизма, с помощью которых *IL-6* опосредует клеточную коммуникацию: классический и трансигнальный [46]. Классическая сигнализация *IL-6* осуществляется за счёт связывания *IL-6* с трансмембранным рецептором *IL-6R*. В результате расщепления *IL-6R* образуется природная растворимая форма *sIL-6R*, которая может связываться с *IL-6*, обеспечивая передачу сигналов *IL-6* в клетках, которые не способны экспрессировать *IL-6R*. После связывания с *IL-6R* или *sIL-6R* *IL-6* индуцирует олигомеризацию *gp130*, инициируя сигнальный путь *JAK/STAT*. Множество цитокинов и факторов роста влияют на экспрессию генов посредством передачи сигналов через путь *JAK/STAT* от поверхности клетки к ядру. Связываясь с комплексом *IL-6/sIL-6R*, растворимый антагонист *gp130* эффективно подавляет активность *IL-6/sIL-6R*. Этот антагонист умеет различать трансигнализацию, при которой *IL-6* затрагивает клетки, не экспрессирующие *IL-6R*, и классическую сигнализацию при

участии мембранно-связанного *IL-6R*, блокируя только трансигнальный путь [47].

TNF-α вырабатывается макрофагами и участвует в различных физиологических функциях организма. Кодированный его ген расположен на хромосоме 6 в регионе III класса главного комплекса гистосовместимости. В зависимости от ситуации и активированных путей, *TNF-α* может оказывать как про-, так и противовоспалительное действие [48]. Что касается полиморфизмов гена *TNF-α*, в исследованиях преимущественно изучалась роль мутации *G308A* в этиологии ИИ. Мутации гена *TNF-α* в промоторной области могут влиять на транскрипционную активность гена [49]. Эта генетическая вариация повышает активность гена *TNF-α* и приводит к избыточной выработке *TNF-α* в организме.

Вследствие высокого уровня *TNF-α* в крови нарушается кровоснабжение головного мозга, возникают его повреждение и воспаление. В этом принимают участие клетки головного мозга – микроглия, а активированные астроциты высвобождают значительное количество *TNF-α*. Избыток *TNF-α* считается неблагоприятным явлением, поскольку влияет на трансмиссию и пластичность, таким образом способствуя развитию основных симптомов ИИ. *TNF-α* играет ключевую роль в процессах головного мозга. При связывании с рецепторами он активирует путь *NF-κB*, который может оказывать нейротоксические и нейропротекторные эффекты. Вариация *G308A* в про-

моторной области гена *TNF* увеличивает продукцию *TNF* и способствует прогрессированию ИИ. Исходы активации сигнального пути *TNF-α* в головном мозге зависят от таких факторов, как стадия развития нейронов, тип вовлечённых клеток головного мозга и подтипы специфических рецепторов [50].

В табл. 1 представлены функции всех генов, связанных с ИИ.

Полигенное заболевание

На ИИ оказывают значительное влияние полигенные заболевания, возникающие в результате взаимодействия множества генов. В изучении ИИ важную роль играют различные методы секвенирования: секвенирование экзона, полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), полноэкзомное секвенирование (whole-exome sequencing, WES) и полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS). Секвенирование экзона используется для диагностики моногенных заболеваний с узнаваемыми клиническими проявлениями, например, инсультом. Исследователи значительно продвинулись в идентификации полигенных вариаций, ассоциированных с этими заболеваниями, при содействии GWAS [51]. Выявление связей между генетическими вариациями и сложными признаками или заболеваниями имеет неограниченное значение. GWAS незаменим для понимания генетических аспектов ИИ, связанного с полигенными заболеваниями.

D. Pfeiffer и соавт. установили корреляцию между наследственными факторами, выявленными посредством GWAS, и неблагоприятными исходами через 3 мес после ИИ [52]. Невзирая на то что моногенные заболевания причастны только к примерно 7% случаев ИИ, они характеризуются типичными клиническими проявлениями, включая инсульт. GWAS может содействовать в выявлении генетических компонентов заболеваний и их связи с инсультом [53]. Обнаружено множество генетических вариаций, влияющих на восприимчивость человека к заболеваниям и их характеристики. Тем не менее поиск механизмов того, как генетические вариации, особенно в некодирующих областях, воздействуют на развитие заболеваний и признаков, по-прежнему представляет собой существенную проблему [54].

Значительным открытием в области генетики ИИ было установление связи между областью 7q21 рядом с геном гистондеацетилазы 9 (*HDAC9*) (полиморфизм rs12524866) и атеротромботическим ИИ. Это стало большим прорывом, поскольку впервые была продемонстрирована связь генов с данным подтипом ИИ [55]. Впоследствии эту генетическую связь подтвердили по результатам исследований и на основании дополнительных данных пациентов из Европы, Америки и Австралии. Более того, благодаря продолжающимся исследованиям методом GWAS удалось выявить дополнительные генетические вариации, ассоциированные с атеротромботическим ИИ: в частности, вариации на хромосоме 6p21.1, а также гены *MMP12* (rs12122539) и *TSPAN2* (rs13107327) [45]. Также отмечена связь генетической вариации, расположенной

на хромосоме 14q13.3 вблизи *PTSC3*, с атеротромботическим ИИ у народа хань в Китае [56]. Генетическую вариацию рядом с *ABCC1* (rs74475935) также связывают с ИИ у европейского и африканского населения [58] (табл. 2). Совокупно эти данные демонстрируют эффективность GWAS в выявлении сложных генетических компонентов, повышающих риск развития ИИ при полигенных заболеваниях.

WES и WGS — более эффективные и перспективные методы, их всё чаще применяют в рутинной диагностике. WES используют для обследования молодых пациентов с ИИ и наличием инсульта в семейном анамнезе, а WGS — для анализа семей, у которых инсульт, вероятнее всего, вызван моногенными заболеваниями [58]. Согласно недавней публикации, благодаря внедрению методов массового параллельного секвенирования (WES и WGS) растёт число обнаруженных ассоциаций генов с заболеваниями. Диагностическую значимость методов WES и WGS для пациентов с ИИ можно повысить посредством постоянного пересмотра данных, обновления генетических панелей и внесения последней подробной информации о фенотипе [59].

Наследственные заболевания, связанные с инсультом

Генетический синдром объединяет отдельные генетические заболевания или состояния с общими характеристиками вследствие аномалий или мутаций в одном или нескольких генах. Обычно синдромы поражают различные системы органов, вызывая физические и когнитивные нарушения, а также задержки в развитии. Синдромы могут быть унаследованы от родителей или возникнуть в результате спонтанной генетической мутации.

Семейные случаи болезни мойя-мойя

Болезнь мойя-мойя — редкое генетическое заболевание, поражающее сосуды головного мозга, в частности внутренние сонные артерии и их ветви, и проявляющееся транзиторными ишемическими атаками, инсультами и эпилептическими приступами. Иногда стенки хрупких коллатералей, сформировавшихся вследствие стенозирования артерий, могут выпячиваться (с образованием аневризм) или разрываться, что приводит к кровоизлиянию в мозг [60]. Болезнь мойя-мойя может поражать людей разных возрастов, а типы событий варьируют в зависимости от возраста. У детей заболевание приводит преимущественно к ишемии головного мозга, а у взрослых — и к ишемическим, и к геморрагическим событиям [61].

СЭД

СЭД объединяет группу наследственных нарушений соединительной ткани, поражающих различные системы органов, включая сосуды. Среди подтипов заболевания сосудистый тип СЭД примечателен тем, что ассоциирован с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений: инсульта и внутричерепных аневризм. В последние годы внимание исследователей привлекают неврологические аспекты СЭД (инсульт, цереброваскулярные заболевания и др.) [62]. Несмотря на то что при

Таблица 1. ИИ-ассоциированные гены, связанные с генетическими заболеваниями, и их функции

Table 1. IS-associated genes related to disorder and their function

Ген Gene	Название гена Gene name	Количество хромосом Chromosome number	Количество экзонов Number of exons	Амино- кислота Amino acid	Роль Role	Заболевание Disorder	Мутация Mutation	Источник Source
<i>NOTCH3</i>	Notch receptor 3	19	2321	33	Рецептор для мембранно- связанных лигандов Receptor for membrane- bound ligands	CADASIL	Мутация <i>de novo</i> <i>De novo</i> mutation	[19]
<i>HTRA1</i>	HtrA serine peptidase 1	10	480	9	Стимулирование синовиальных клеток для увеличения про- дукции MMP1 и MMP3 Stimulate synovial cells to increase the production of MMP1 and MMP3	CARASIL	Гомозигот- ная мутация Homozygous mutation	[24]
<i>COL3A1</i>	Collagen type III alpha 1 chain	2	1466	51	Регулирование развития коры головного мозга Participates in the control of cortical development	СЭД EDS	Аутосомно- доминантные мутации Autosomal dominant mutations	[26]
<i>TREX1</i>	Three prime repair exonuclease 1	3	314	3	Подавление автономной активации аутоиммунитета в клетках Inhibits the autonomous triggering of autoimmunity within cells	RVCL Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy	«Усечённые» мутации Truncating mutation	[31]
<i>IL-1β</i>	Interleukin-1β	2	7	269	Мощный провоспалительный цитокин Potent proinflammatory cytokine	Цитотоксический отёк мозга Cytotoxic brain edema	Хроническая делеция Chronic deletion	[43]
<i>IL-6</i>	Interleukin-6	7	5	212	Мощный индуктор острофазового ответа Potent inducer of the acute phase response	Дисфункция ГЭБ Blood–brain barrier dysfunction	Мутации с приобрете- нием функции Gain- of-function mutations	[45]
<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor-α	6	4	233	Стимулирование пролиферации клеток и индукция дифференциации клеток Stimulate cell proliferation and induce cell differentiation	Нейротоксичность Neurotoxicity	Мутация <i>G-A</i> <i>G-A</i> mutation	[48]

Таблица 2. ИИ

Table 2. IS

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Полиморфизм Polymorphism	<i>p</i>	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Связь Association	Источник Source
<i>HDAC9</i>	7q21	rs12524866	1,47E-08	1,11 (1,08–1,14)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[55]
<i>MMP12</i>	6p21.1	rs12122539	1,54E-08	1,09 (1,06–1,12)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[45]
<i>TSPAN2</i>	6p21.1	rs13107327	8,75E-09	1,10 (1,07–1,12)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[45]
<i>ABCC1</i>	16p13.11	rs74475935	3,01E-05	1,373 (1,182–1,594)	ИИ типа CG Associated with CG-type IS stroke	[56]
<i>PTCSC3</i>	14q13.3	rs2415317	1,37E-05	1,394 (1,199–1,620)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[57]

СЭД первичный молекулярный дефект обычно напрямую не затрагивает нервную систему, растёт интерес к неврологическим симптомам. СЭД также связывают с такими неврологическими проблемами, как скелетно-мышечная боль, утомляемость, головные боли, мышечная слабость и парестезии [62].

Метилмалоновая ацидемия

Метилмалоновая ацидемия — аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, обусловленное блокированием перехода связанной с коферментом А (КоА) формы метилмалоновой кислоты в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот. Заболевание ассоциируется с повышенным риском развития ИИ, в частности с двусторонним поражением бледного шара [63]. Метилмалоновая ацидемия относится к врождённым наследственным нарушениям обмена веществ и обычно диагностируется в первые годы жизни¹.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри связана с повышенным риском развития ИИ, особенно у молодых пациентов, и представляет собой X-сцепленную лизосомальную болезнь накопления, которая вызвана мутацией, приводящей к недостаточности фермента α -галактозидазы А. Считается, что в результате прогрессирующего накопления глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов у пациентов с болезнью Фабри развивается васкулопатия и возникает риск развития ИИ. Около 1–5% случаев инсульта обусловлены болезнью Фабри, причём инсульт — первичное проявление нескольких наследственных заболеваний [64]. У мужчин с классическим фенотипом болезни наблюдают акропарестезии, пониженное потоотделение и мутовчатое помутнение роговицы (ранние симптомы в детстве), а также инсульт, гипертрофию левого желудочка или почечную

недостаточность (поздние осложнения в 30–50 лет). У некоторых гетерозиготных женщин симптоматика отсутствует, тогда как у других отмечают такие же проявления, как у мужчин. При естественном прогрессировании заболевания как у мужчин, так и у женщин с болезнью Фабри могут развиваться транзиторные ишемические атаки и инсульт, даже в юном возрасте [65].

Сосудистые заболевания, связанные с инсультом

Цереброваскулярные заболевания охватывают группу заболеваний, характеризующихся нарушением мозгового кровообращения и ассоциированных с фибрилляцией предсердий, АГ и сахарным диабетом. АГ и ИИ тесно связаны с повышенным риском развития когнитивных нарушений. У людей с АГ в 3,9 раза выше риск развития внутримозгового кровоизлияния, чем у людей с нормальным артериальным давлением, причём для субарахноидального кровоизлияния в результате разрыва аневризмы относительный риск выше в 2,8 раза [66]. Хроническая АГ оказывает неблагоприятное воздействие на сосуды и ткани головного мозга, приводя к атрофии, немой инфарктам, микрокровоизлияниям и поражениям белого вещества [67]. Этот физиологический механизм подтверждает взаимосвязь между АГ и когнитивными нарушениями. Сахарный диабет как независимый фактор риска развития атеротромботического ИИ встречается преимущественно у женщин и занимает 2-е место после АГ по степени влияния на риск развития инсульта. Это основной фактор риска развития заболеваний мелких сосудов головного мозга. Имеется значимая связь сахарного диабета и симптоматического рецидива лакунарного инфаркта головного мозга после первого эпизода [68, 69]. Фибрилляция и трепетание предсердий, часто ассоциируемые с кардиоэмболическим ИИ, — важные и контролируемые факторы риска. Кардиоэмболический ИИ считается самым тяжёлым подтипом ИИ [70]. Фибрилляция предсердий встречается примерно у 5% лиц старше 70 лет, а при отсутствии органического заболевания сердца риск развития ИИ у них выше в 3–4 раза [71].

¹ Синдром Нунан.

URL: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/noonan-syndrome>
(дата обращения: 20.11.2023).

Значимость генетического исследования

Генетические исследования влияют на множество аспектов ИИ: поиск новых лекарств, прогнозирование рисков и клиническую практику. У представителей различных народов были выявлены отдельные генетические области, связанные с ИИ, что дало важнейшую информацию для будущих биологических исследований этиологии ИИ и поиска потенциальных терапевтических мишеней. Считается, что у пациентов с болезнью Фабри васкулопатия и риск развития ИИ в основном связаны с прогрессирующим накоплением глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов. Болезнь Фабри является причиной примерно 1–5% случаев ИИ, а у некоторых наследственных заболеваний ИИ является основным проявлением [72].

Полигенные шкалы риска, основанные на генетических вариациях, ассоциированных с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, точно предсказывают исходы у лиц различного происхождения. Такие шкалы являются ценным инструментом прогнозирования генетической предрасположенности к ИИ и демонстрируют прогностическую эффективность независимо от переменных клинического риска [73]. В рамках исследований в области генетики удалось установить связь моногенных заболеваний и ИИ, поэтому некоторые эксперты выступают за включение генетической панели ИИ в оценку риска и расширение исследований ИИ. Выявление новых биомаркеров для генетической основы ИИ и терапевтических мишеней может вывести генную терапию на новый уровень и улучшить индивидуальный подход к лечению ИИ [74].

Достижения в изучении генетики инсульта

За последние годы были достигнуты значительные успехи в исследовании генетических факторов ИИ, в частности гемоглобинопатии, тромбофилии и заболеваний, поражающих мелкие сосуды и кардиоэмболические механизмы. Исследователи выявили генетические вариации, связанные с повышенной уязвимостью перед кардиоэмболическим ИИ, что прояснило фундаментальные процессы, лежащие в основе образования сгустков в полости сердца и эмболии сосудов головного мозга [75]. Всё больше внимания уделяется изучению влияния генетических факторов на микрососуды головного мозга и целостность сосудов при заболеваниях малых сосудов, благодаря чему удалось получить ценную информацию о генетической предрасположенности к заболеваниям артерий малого калибра и их сложной патофизиологии [76]. Значительные успехи были достигнуты в генетических исследованиях, связанных с гемоглобинопатиями, что пролило свет на связь между аномальными вариациями гемоглобина и риском развития инсульта. Выявление специфических генетических маркеров у пациентов с гемоглобинопатиями, предрасположенных к ИИ, содействует оценке рисков и разработке индивидуальных планов лечения [77]. Аналогичным образом существенного прогресса удалось достичь в понимании гене-

тических компонентов тромбофилии — патологического состояния, характеризующегося нарушением системы свертываемости крови, при котором увеличивается риск развития ИИ. Полученные знания напрямую влияют на терапевтические стратегии и профилактические меры, что позволяет улучшить лечение пациентов, подверженных риску развития ИИ вследствие тромбофилии [78].

Ранняя диагностика ИИ

Появилось несколько перспективных подходов к выявлению и диагностике ИИ. Для улучшения ранней диагностики ИИ с помощью компьютерной томографии был внедрён новаторский модифицированный нелинейный метод пирамиды Лапласа. Данный подход значительно способствует точному и быстрому выявлению ИИ и сокращает время до начала соответствующего лечения [79]. Более того, ведутся крупные исследования биомаркеров крови и их возможного применения в ранней диагностике ИИ. Ярким примером является исследование «Stroke-Chip», в ходе которого тщательно анализировали панель биомаркеров с целью дифференциации истинного ИИ и имитирующих его состояний, а также разграничения подтипов ИИ [80]. Кроме того, методы автоматической диагностики ИИ (сегментация и текстурный анализ изображений) также являются перспективными инструментами для раннего выявления ИИ. Их применение в магнитнорезонансной томографии содействует распознаванию очагов ИИ и определению необходимости тромболизиса [12]. Вместе эти инновационные подходы и исследования вносят последовательный вклад в совершенствование методов ранней диагностики и лечения ИИ.

Выводы и перспективы

ИИ остаётся значимой причиной заболеваемости и смертности по всему миру, на развитие которой влияют генетические и средовые факторы. Ряд полигенных и моногенных заболеваний ассоциирован с повышенным риском развития ИИ, и в современных исследованиях не прекращается поиск новых генетических маркеров и факторов риска. Генетические исследования стали важным инструментом ранней диагностики и профилактики ИИ. По мере накопления знаний о генетических аспектах ИИ исследование генетических заболеваний, связанных с ИИ, и инновационных методик открывает новые возможности раннего выявления и таргетной терапии ИИ. Благодаря этим достижениям есть большие перспективы снижения заболеваемости ИИ и его негативных последствий по всему миру. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ИИ, такие профилактические меры, как коррекция образа жизни, раннее выявление факторов риска и своевременное лечение, продолжают играть ключевую роль в уменьшении глобального бремени ИИ. В связи с этим необходимо продолжать исследования многофакторности ИИ и лежащих в его основе механизмов для разработки эффективных профилактических и терапевтических стратегий.

Список источников / References

1. 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665760
2. Tadi P., Lui F. Acute stroke. Treasure Island; 2023.
3. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–458. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
4. Zhou M., Wang H., Zeng X. et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;394(10204):1145–1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1
5. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
6. Falcone G.J., Malik R., Dichgans M., Rosand J. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):405–418. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70029-8
7. Ilinca A., Samuelsson S., Piccinelli P. et al. A stroke gene panel for whole-exome sequencing. *Eur. J. Hum. Genet*. 2019;27(2):317–324. DOI: 10.1038/s41431-018-0274-4
8. Chen W., Sinha B., Li Y. et al. Monogenic, polygenic, and microRNA markers for ischemic stroke. *Mol. Neurobiol*. 2019;56(2):1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3
9. Razvi S.S., Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. *J. Neurol*. 2006;253(6):685–700. DOI: 10.1007/s00415-006-0048-8
10. Fox C.S., Polak J.F., Chazaro I. et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2003;34(2):397–401. DOI: 10.1161/01.str.0000048214.56981.6f
11. Pu L., Wang L., Zhang R. et al. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke*. 2023;54(5):1330–1339. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040073
12. Kaur D., Bansal R.P., Uppal A. A comparative analysis of diagnostic imaging in acute ischaemic stroke. *Chettinad Health City Med J*. 2023;12(2):3–8. DOI: 10.24321/2278.2044.202320
13. Aggarwal A., Aggarwal P., Khataik M., Khataik S. Cerebral ischemic stroke: sequels of cascade. *Int. J. Pharma. Bio. Sci*. 2010;1(3):1–24.
14. Lyaker M.R., Tulman D.B., Dimitrova G.T. et al. Arterial embolism. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci*. 2013;3(1):77–87. DOI: 10.4103/2229-5151.109429
15. Guo Y., Li P., Guo Q. et al. Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke – a review. *Trop. J. Pharm. Res*. 2014;12(6):1097. DOI: 10.4314/tjpr.v12i6.35
16. Wu Q.J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol. Brain*. 2018;11(1):15. DOI: 10.1186/s13041-018-0357-8
17. Rama R., García Rodríguez J.C. Excitotoxicity and oxidative stress in acute ischemic stroke. In: García Rodríguez J.C. (ed.) *Acute ischemic stroke*. [Internet]. InTech; 2012. P. 30–58.
18. Rutten J.W., Haan J., Terwindt G.M. et al. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert. Rev. Mol. Diagn*. 2014;14(5):593–603. DOI: 10.1586/14737159.2014.922880
19. Wang M.M. CADASIL. *Handb. Clin. Neurol*. 2018;148:733–743.
20. Pan A.P., Potter T., Bako A. et al. Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: analysis from a global health research network. *Front. Neurol*. 2023;14:1203985. DOI: 10.3389/fneur.2023.1203985
21. Oide T., Nakayama H., Yanagawa S. et al. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology*. 2008;28(2):132–142. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2007.00864.x
22. Hara K., Shiga A., Fukutake T. et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(17):1729–1739. DOI: 10.1056/NEJMoa0801560
23. Clausen T., Kaiser M., Huber R., Ehrmann M. HTRA proteases: regulated proteolysis in protein quality control. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2011;12(3):1521–1562. DOI: 10.1038/nrm3065
24. Todorovic V., Rifkin D.B. LTBP, more than just an escort service. *J. Cell. Biochem*. 2012;113(2):410–418. DOI: 10.1002/jcb.23385
25. Hara K., Shiga A., Fukutake T. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(17):1729–1739.
26. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet*. 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
27. Huang K.W., Liu T.C., Liang R.Y. et al. Structural basis for overhang excision and terminal unwinding of DNA duplexes by TREX1. *PLoS Biol*. 2018;16(5):e2005653. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005653
28. Stam A.H., Kothari P.H., Shaikh A. et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain*. 2016;139(11):2909–2922. DOI: 10.1093/brain/aww217
29. Winkler D.T., Lyrer P., Probst A. et al. Hereditary systemic angiopathy (HSA) with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy, and hepatopathy. *J. Neurol*. 2008;255(1):77–88. DOI: 10.1007/s00415-008-0675-3
30. Richards A., van den Maagdenberg A.M., Jen J.C. et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat. Genet*. 2007;39(9):1068–1070. DOI: 10.1038/ng2082
31. Kothari P.H., Kolar G.R., Jen J.C. et al. TREX1 is expressed by microglia in normal human brain and increases in regions affected by ischemia. *Brain Pathol*. 2018;28(6):806–821. DOI: 10.1111/bpa.12626
32. Kim B.J., Kim J.S. Ischemic stroke subtype classification: an asian viewpoint. *J. Stroke*. 2014;16(1):8–17. DOI: 10.5853/jos.2014.16.1.8
33. Craven L., Alston C.L., Taylor R.W., Turnbull D.M. Recent advances in mitochondrial disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2017;18:257–275. DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035426
34. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab*. 2015;116(1-2):4–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004
35. Kowalska M., Piekut T., Prendecki M. et al. Mitochondrial and nuclear DNA oxidative damage in physiological and pathological aging. *DNA Cell. Biol*. 2020;39(8):1410–1420. DOI: 10.1089/dna.2019.5347
36. Rahman S., Copeland W.C. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat. Rev. Neurol*. 2019;15(1):40–52. DOI: 10.1038/s41582-018-0101-0
37. Zhang Z., Liu M., He J. et al. Maternally inherited coronary heart disease is associated with a novel mitochondrial tRNA mutation. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2019;19(1):293. DOI: 10.1186/s12872-019-01284-4
38. Irani F., Kasmani R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fatigue and dyspnea. *CMAJ*. 2009;180(8):839. DOI: 10.1503/cmaj.081212
39. Franchini M., Frattini F., Crestani S., Bonfanti C. Novel treatments for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review of the clinical experience with thalidomide. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013;36(3):355–357. DOI: 10.1007/s11239-012-0840-5
40. McDonald J., Bayrak-Toydemir P., Pyeritz R.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet. Med*. 2011;13(7):607–616. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182136d32
41. Jerkic M., Sotov V., Letarte M. Oxidative stress contributes to endothelial dysfunction in mouse models of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2012;2012:686972. DOI: 10.1155/2012/686972
42. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological play-makers. *Nat. Immunol*. 2012;13(8):722–728. DOI: 10.1038/ni.2366
43. Yang J., Ma K., Zhang C. et al. Burns impair blood-brain barrier and mesenchymal stem cells can reverse the process in mice. *Front. Immunol*. 2020;11:578879. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578879
44. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol*. 2009;27:519–550. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612
45. Fu Y., Yan Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease. *Front. Immunol*. 2018;9:67. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00067
46. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1813(5):878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
47. Scheller J., Grötzinger J., Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduction*. 2006;6(4):240–259. DOI: 10.1002/SITA.200600086
48. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol*. 2012;33(11):571–577. DOI: 10.1016/j.it.2012.07.003

49. Cui G., Wang H., Li R. et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*. 2012;9:235. DOI: 10.1186/1742-2094-9-235
50. Mekanin A., Tamouza R., Pavy S. et al. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw.* 2011;22(2):88–102. DOI: 10.1684/ecn.2011.0285
51. Pan A.P., Potter T., Bako A. et al. Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: analysis from a global health research network. *Front. Neurol.* 2023;14:1203985. DOI: 10.3389/fneur.2023.1203985
52. Pfeiffer D., Chen B., Schlicht K. et al. Genetic imbalance is associated with functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50(2):298–304. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021856
53. Ekkert A., Šliachtenko A., Grigaitė J. et al. Ischemic stroke genetics: what is new and how to apply it in clinical practice? *Genes*. (Basel). 2021;13(1):48. DOI: 10.3390/genes13010048
54. Rao S., Yao Y., Bauer D.E. Editing GWAS: experimental approaches to dissect and exploit disease-associated genetic variation. *Genome Med.* 2021;13(1):41. DOI: 10.1186/s13073-021-00857-3
55. Markus H.S., Mäkelä K.M., Bevan S. et al. Evidence HDAC9 genetic variant associated with ischemic stroke increases risk via promoting carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2013;44(5):1220–1225. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000217
56. Lee T.H., Ko T.M., Chen C.H. et al. Identification of PTCSC3 as a novel locus for large-vessel ischemic stroke: a genome-wide association study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(3):e003003. DOI: 10.1161/JAHA.115.003003
57. NINDS Stroke Genetics Network (SIGN), International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SIGN): a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):174–184. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00338-5
58. Ilinca A., Martinez-Majander N., Samuelsson S. et al. Whole-exome sequencing in 22 young ischemic stroke patients with familial clustering of stroke. *Stroke*. 2020;51(4):1056–1063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027474
59. Ilinca A., Puschmann A., Putaala J. et al. Updated stroke gene panels: rapid evolution of knowledge on monogenic causes of stroke. *Eur. J. Hum. Genet.* 2023;31(2):239–242. DOI: 10.1038/s41431-022-01207-6
60. Scott R.M., Smith E.R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(12):1226–1237. DOI: 10.1056/NEJMra0804622
61. Guey S., Tournier-Lasserre E., Hervé D., Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl. Clin. Genet.* 2015;8:49–68. DOI: 10.2147/TACG.S42772
62. Castori M., Voermans N.C. Neurological manifestations of Ehlers–Danlos syndrome(s): a review. *Iran J. Neurol.* 2014;13(4):190–208.
63. Rodan L.H., Mishra N., Yau I. et al. Expanding the spectrum of methylmalonic acid-induced pallid stroke: first reported case of metabolic globus pallidus stroke in transcobalamin II deficiency. *JIMD Rep.* 2013;11:7–11. DOI: 10.1007/8904_2013_215
64. Mishra V., Banerjee A., Gandhi A.B. et al. Stroke and Fabry disease: a review of literature. *Cureus*. 2020;12(12):e12083. DOI: 10.7759/cureus.12083
65. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res. Treat.* 2011;2011: 615218. DOI: 10.4061/2011/615218
66. Kang J., Ko Y., Park J.H. et al. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(20):2018–2024. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749eb8
67. Edwards J.D., Jacova C., Sepehry A.A. et al. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80(3):315–322. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827deb85
68. Arboix A., Milian M., Oliveres M. et al. Impact of female gender on prognosis in type 2 diabetic patients with ischemic stroke. *Eur. Neurol.* 2006;56(1):6–12. DOI: 10.1159/000094249
69. Arboix A., Font A., Garro C. et al. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78(12):1392–1394. DOI: 10.1136/jnnp.2007.119776
70. Krishnamoorthy S., Khoo C.W., Lim H.S. et al. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013;43(10):1032–1038. DOI: 10.1111/eci.12140
71. Kishore A., Vail A., Majid A. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
72. Mishra A., Malik R., Hachiyi T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022;611(7934):115–123. DOI: 10.1038/s41586-022-05165-3
73. Neumann J.T., Riaz M., Bakshi A. et al. Predictive performance of a polygenic risk score for incident ischemic stroke in a healthy older population. *Stroke*. 2021;52(9):2882–2891. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033670
74. Debette S., Markus H.S. Stroke genetics: discovery, insight into mechanisms, and clinical perspectives. *Circ. Res.* 2022;130(8):1095–1111. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319950
75. Arboix A., Alioc J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2010;6(3):150–161. DOI: 10.2174/157340310791658730
76. Bhagat R., Marini S., Romero J.R. Genetic considerations in cerebral small vessel diseases. *Front. Neurol.* 2023;14:1080168. DOI: 10.3389/fneur.2023.1080168
77. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011;108(31-32):532–540. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0532
78. Ng K.W.P., Loh P.K.L., Sharma V.K. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res. Treat.* 2011;2011:670138. DOI: 10.4061/2011/670138
79. Sajjadi M., Karami M., Amirfattahi R. et al. A promising method of enhancement for early detection of ischemic stroke. *J. Res. Med. Sci.* 2012;17(9):843–849.
80. Bustamante A., López-Cancio E., Pich S. et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke*. 2017;48(9):2419–2425. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017076

Информация об авторах

Praveen Kumar Chandra Sekar — д-р мед. наук, лаборатория цитогенетики и геномики человека, факультет смежных медицинских наук, Академия исследований и образования Четтинада, Келамбаккам, Тамилнад, Индия, <https://orcid.org/0009-0008-5346-9597>

Ramakrishnan Veerabathiran — канд. мед. наук, лаборатория цитогенетики и геномики человека, факультет смежных медицинских наук, Академия исследований и образования Четтинада, Келамбаккам, Тамилнад, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-9307-5428>

Вклад авторов: *Praveen Kumar Chandra Sekar* — написание текста рукописи, редактирование рисунков и таблиц; *Ramakrishnan Veerabathiran* — разработка

Information about the authors

Praveen Kumar Chandra Sekar — Dr. Sci (Med.), Human cytogenetics and genomics laboratory, Faculty of allied health sciences, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India, <https://orcid.org/0009-0008-5346-9597>

Ramakrishnan Veerabathiran — Cand. Sci (Med.), Human cytogenetics and genomics laboratory, Faculty of allied health sciences, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India, <https://orcid.org/0000-0002-9307-5428>

Authors' contributions: *Praveen Kumar Chandra Sekar* — writing the text of the manuscript, edition of the figures and tables; *Ramakrishnan Veerabathiran* — design of the study, correction and approving of the manuscript for submission.