

УДК 616.831 – 005.1 : 575

© В.В. Самохвалова, 2013.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.В. Самохвалова

Кафедра нервных болезней с курсом неврологии ФПО (зав. кафедрой - проф. Л.Л. Корсунская), ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF ISCHEMIC STROKE

V.V. Samokhvalova

SUMMARY

This article describes the molecular genetic basis of polymorphism and genetic risk factors for stroke.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

В.В. Самохвалова

РЕЗЮМЕ

В статті описані молекулярно-генетичні основи і поліморфізм генетичних факторів ризику розвитку інсульту.

Ключевые слова: ишемический инсульт, факторы риска, молекулярно-генетические методы, генетические факторы, гены-кандидаты.

В связи с глобальным старением населения (так, к 2025 г. численность жителей планеты старше 65 лет может увеличиться до 1,2 млрд., а к 2050 г. она впервые превысит численность молодого населения) и распространением в популяции факторов риска развития инсульта частота данной патологии будет неуклонно возрастать. В ближайшие десятилетия ожидается драматический всплеск заболеваемости инсультом во всем мире. К 2030 г. заболеваемости инсультом предположительно составит 23 млн. новых случаев и 7,8 млн. летальных случаев [1, 12, 14].

Основным направлением генетических исследований является изучение ассоциаций генов-кандидатов с риском развития ишемических инсультов у человека [2, 6, 12]. Существует несколько исследований, в которых изучали генетическую предрасположенность к факторам риска инсульта. Так, A. Morrison и соавт. пытались определить геномные участки, которые влияют на предрасположенность к инсульту [6, 10]. Исследование генома было проведено у 338 представителей европеоидной расы и 265 афроамериканцев, страдающих гипертонией. Каждая группа была разделена на тех, у которых присутствовала или отсутствовала семейная предрасположенность к инсульту. У представителей европеоидной расы доказательства взаимосвязи были найдены на хромосоме 16 в общей группе исследуемых с артериальной гипертонией. У афроамериканцев доказательства взаимосвязи были найдены на хромосоме 2 в общей группе исследуемых, страдающих артериальной гипертонией. Дополнительные доказательства связи наблюдались среди об-

следуемых европеоидной расы, страдающих артериальной гипертонией с положительной семейной историей инсульта на хромосоме 13 и среди афроамериканцев с семейной предрасположенностью на хромосоме 19 [2, 6]. Эти данные свидетельствуют о наличии общих генов, которые отвечают за предрасположенность, как к инсульту, так и к артериальной гипертонии.

Кроме того, повышенный риск инсульта является результатом взаимодействий генотипа с внешними воздействующими или динамическими факторами [2, 3, 12, 13].

Экспрессия генов изменяется на протяжении жизни, специфические генные комбинации могут определять разный фенотип в различные периоды жизни. При этом генетическое влияние на риск развития инсульта более значительно при развитии болезни в молодом возрасте, ввиду отсутствия достаточного количества времени для существенного изменения фенотипа под влиянием внешних воздействующих и динамических факторов [3, 5, 8]. Многочисленность таких исследований требует систематизации выявленных генов-кандидатов предрасположенности к сосудистым заболеваниям мозга.

Согласно современным достижениям в области медицинской генетики по выяснению молекулярных механизмов распространенных заболеваний сердца и сосудов, в том числе различных форм инсультов, вклад генетических факторов в детерминацию их патогенеза является достаточно высоким. Так, прослеживается семейное накопление сосудистых заболеваний мозга среди родственников больных инсультами, а частота данной патологии в семьях превы-

шает их среднюю частоту в общей популяции [3, 5, 8, 9].

В когортных исследованиях было показано, что у пациентов, родственники которых перенесли инсульт, риск развития этого заболевания выше на 30% [3, 6, 10]. К сказанному следует добавить, что влияние генетических факторов имеет большое значение даже в развитии инсульта после 70 лет.

Эпидемиологические исследования показали, что для проявления патологических эффектов генов "предрасположенности" на фенотипическом уровне необходимо участие разнообразных факторов внешней среды. Представляет интерес тот факт, что для некоторых генов показано сильное взаимодействие со средовыми факторами. А. Pezzini с соавт. изучали взаимодействие генетического полиморфизма – 20210A (вариант гена протромбина), 1691A (вариант гена V фактора свертывания), генотип C677T метилентетрагидрофолатредуктазы, ген аполипопротеина E (генетический балл степени риска пациента вычислялся по количеству этих маркеров) – с модифицируемыми факторами риска [4, 5, 11, 14, 16].

Результаты М. Grassi с соавт. (2007) также доказывают дозозависимый эффект изучаемого генного полиморфизма на риск ИИ у молодых и свидетельствуют о наличии биологического взаимодействия между врожденными генетическими особенностями и модифицируемыми факторами риска, что позволяет обосновать гипотезу о синергической комбинации факторов риска ИИ. Более высокий риск развития ИИ был связан с более высоким генетическим баллом: в частности риск болезни повышался в присутствии одного из генетических маркеров, был более выражен при наличии более 2 маркеров и достоверно увеличивался в подгруппе индивидуумов, которые были курильщиками или страдали АГ.

Таким образом, несмотря на то, что была установлена взаимосвязь между наличием генетических факторов риска и развитием ИИ, прямой независимый эффект генетического полиморфизма на риск ишемии головного мозга ограничен и приобретает ведущее значение лишь в комбинации с дополнительными факторами, что явилось основой для создания концепции context dependency (ситуационная зависимость) у молодых пациентов. Доказано, что устранение модифицируемых факторов риска (нормализация артериального давления, отказ от курения) позволяет снизить риск развития инсульта даже при наличии генетических факторов риска [3, 5, 7].

Определение роли конкретного гена в развитии ишемического инсульта является сложной задачей. Это связано с его взаимодействием с другими генами и факторами, а также с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца [2, 3, 6].

Важно отметить, что существует генетическая

гетерогенность ишемического инсульта или, другими словами, каждому клинико-патогенетическому варианту инсульта соответствуют уникальные комбинации генов. Установлено, что риск развития ишемического инсульта увеличивается не только под влиянием полиморфизма одного гена, но и при сочетании аллелей нескольких генов, т.е. имеет место полигенная наследственная предрасположенность к тромботическим поражениям мозговых сосудов.

Все исследования, связанные с изучением генетических факторов риска ишемического инсульта, демонстрируют, что в его развитии задействовано большое число генов, участвующих в различных молекулярных механизмах [2, 6, 8, 17]. Различные гены предрасположенности к ишемическому инсульту взаимодействуют друг с другом и с факторами среды, определяя в совокупности индивидуальный прогноз.

Это дает возможность установление индивидуального генетического профиля для каждого здорового индивидуума. Выявление полиморфизмов генов, увеличивающих риск развития инсульта, позволяет разработать программу профилактики этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анацкая А.Н. Инфаркт мозга у пациентов пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, приложение «Инсульт». – 2011. - № 8 (2). – С. 74-79.
2. Генетика ишемического инсульта / В.И. Скворцова, С.А. Лимборская, П.А. Сломинский и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2001. - №4. – С. 17-21.
3. Визир В.А., Березин А.Е. Генетическая детерминация как независимый фактор риска возникновения мозгового инсульта // Украинский медицинский часопис. – 2002. - № 3. – С. 25-36.
4. Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. - №4. - С. 27-30.
5. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодых пациентов // Здоровье Украины. – 2009. - С. 12-15.
6. Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. - М.: Атмосфера, 2005. - 341 с.
7. Назаров В.В. Инсульт у лиц молодого возраста. Особенности патогенеза и диагностики: Автореф. Дис... д-ра мед. наук / Назаров Вячеслав Владимирович. - Санкт-Петербург. - 2009. - 38 с.
8. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Генетические аспекты ишемического инсульта // Ишемический инсульт. - Орел, 2006. – С. 51-70.
9. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные вопросы // Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». - М. – 2008. – С. 67-70.

10. Тупицына Т.В. Молекулярно-генетический анализ факторов риска коронаросклероза и ишемической болезни мозга: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Тупицына Татьяна Викторовна. – Москва. - 2007. - 31 с.
11. Халимова Х.М., Мухамедов Р.С., Якубова М.М. Ишемический инсульт: клинично-молекулярно-генетические аспекты // Український медичний альманах. - 2008. – Т. 11. - №1 (додаток). – С. 99-101.
12. Chen R.L. Ischemic stroke in the older: an overview of evidence // *Nat. Rev. Neurol.* – 2010. – Vol. 6. - P. 256-265.
13. Genetic Association Studies in Ischaemic Stroke / D. Matarin, O. Pruissen, L.J. Kappelle et al. // *Cerebrovascular Disease.* – 2009. - Vol. 27. – P. 290-294.
14. Grinberg L.T., Thal D.R. Vascular pathology in the aged human brain // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119. - P. 277-290.
15. Kalkanli S., Ayyildiz O., Tiftik N.,/Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey // *Angiology.* - 2006. - Vol. 57(2). - P.193-196.
16. Kidwell C.S., Alger J.R., Saver J.L. Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. - P. 2662-2665.
17. The genetics of ischaemic stroke / M. Matarin1, A. Singleton, J. Hardy, J. Meschia // *Journal of Internal Medicine* - 2010.- 267; P.139–155.