

Фенотипические особенности реорганизации биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом с различными полиморфизмами генов

С.М. Кузнецова¹, Н.В. Ларина², Д.В. Шульженко¹

¹ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

²ГУ «Крымский Государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Резюме. генетическая предрасположенность к инсульту, высокая наследственная детерминированность биоэлектрической активности головного мозга определили стратегию настоящей работы: анализ структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших атеротромботический ишемический инсульт с учетом полиморфизма генов АПФ, eNOS, МТГФР, F2 и F5. Установлены фенотипические особенности постинсультной реорганизации электрогенеза мозга у больных инсультом в зависимости от полиморфизма генов. Для больных, носителей ДД полиморфизма гена АПФ, 4а4а полиморфизма гена eNOS, ТТ полиморфизма гена МТГФР, GA полиморфизма гена F5 характерны более выраженные изменения мощности в диапазоне медленных ритмов и альфа-ритма в пораженном полушарии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, полиморфизм генов, биоэлектрическая активность головного мозга.

Ишемический инсульт является многофакторным заболеванием. Его этиология разнообразна, а процессы, лежащие в основе его развития, носят комплексный характер. Кроме потенциально модифицируемых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет и курение, существуют доказательства наследуемости ишемического инсульта [6, 37]. Наблюдение за группами с отягощенной и неотягощенной наследственностью, изучение конкордантности у моно- и дизиготных близнецов, а также анализ семейного анамнеза лиц, страдающих сосудистой патологией мозга, показали важную роль в развитии цереброваскулярных заболеваний генетических факторов [11, 26, 37]. Исследования М. Alberts позволили отнести семейную предрасположенность к основным факторам риска инсульта [8]. У индивидуумов с отягощенным семейным анам-

незом по цереброваскулярной патологии увеличивается риск развития инсульта до 76% [6, 20, 25]. К настоящему времени установлена важная роль генетических факторов в формировании факторов риска инсульта, патогенетических механизмов церебральной ишемии, и в процессах восстановления после инсульта [18, 22, 23, 32].

Развитие ишемического инсульта обусловлено большим количеством генетических факторов со сложными взаимодействиями ген – ген, ген – окружающая среда. Известно более чем 150 генов-кандидатов предрасположенности к инсульту. Гены, потенциально задействованные в развитии ишемического инсульта, относятся к разным генетическим системам: гены ренин-ангиотензиновой системы, гены системы гемостаза, гены семейства NO-синтетаз, гены, кодирующие метаболизм гомоцистеина и липидов [6, 16, 26, 36]. Однако вклад каждого из генов в формирование риска развития инсульта относительно невелик,

то есть реализуется модель большого количества «малых» генов, при комбинации которых и взаимодействии с факторами окружающей среды достигается неблагоприятный аддитивный эффект [11, 18, 25, 31]. В результате научно-технического прогресса в области геномного анализа инсульта сделан шаг вперед – от исследования ассоциаций генов-кандидатов до исследования полногеномных ассоциаций [38]. В последнее десятилетие для изучения роли наследственности в патогенезе инсульта применяются различные молекулярно-генетические методы, проводится анализ сцепления между генными локусами, основанном на семейном родстве и изучение генов-кандидатов полногеномных ассоциаций в крупномасштабных исследованиях [16]. В диагностическом исследовании полногеномных ассоциаций оценивают до 90% общего числа генетических вариаций для выявления новых генетических факторов, определяющих биохимические и клеточные механизмы формирования инсульта. Установлена ассоциация одиночных нуклеотидных полиморфизмов в хромосоме 4q 25 и ассоциация ДНК-маркера rs 1842993 в прецентромерной области хромосомы 7 с риском развития кардиоэмболического инсульта [7, 19]. Представлены доказательства того, что варианты локуса хромосомы 9p21 определяют риск развития атеротромботического инсульта [2, 3, 9, 20]. J.F. Meschia с соавторами обнаружили скопление однонуклеотидных полиморфизмов на хромосомах 3p и 6p, которые определяют риск развития ишемического инсульта [19].

Перспективными направлениями исследований геномики инсульта, является анализ промежуточных фенотипов, менделеевской рандомизации, феномики и глубокого ресеквенирования. При изучении промежуточных фенотипов ишемического инсульта наиболее информативными являются показатели толщины «комплекса интима-медиа» общей (внутренней) сонной артерии (КИМ). Толщина КИМ является независимым фактором риска ишемического инсульта. До 74,9% вариаций толщины КИМ генетически детерминированы [6, 12]. Генетическая предрасположенность к инсульту реализуется и в структуре биоэлектрической активности головного мозга. Для больных инсультом и лиц с высоким генетическим риском инсульта характерны некоторые конституциональные типы ЭЭГ, характеризующиеся особенностями распределения стоха-

стических процессов в диапазоне медленных ритмов [1, 15, 28]. На основании результатов ЭЭГ-исследования монозиготных (71 пара) и дизиготных (96 пар) близнецов установлена высокая наследуемость показателей тета-, альфа-1 и альфа-2-ритмов ЭЭГ [33, 34]. Средние значения наследуемости для показателей абсолютной мощности в диапазоне тета-ритма составляют 81%, для альфа-1 и альфа-2 ритмов – 81% и 78% соответственно. Мощность других ритмов ЭЭГ генетически менее детерминирована. Средние значения наследуемости составляют для дельта-ритма – 55%, для бета-1 – 73% и для бета-2 – 64% [35]. Отмечено также, что генетически детерминированы абсолютные показатели мощности в диапазоне тета-, альфа-1, альфа-2, бета-1-ритмов выше, чем относительные мощности в этих диапазонах. Итак, высокая генетическая обусловленность формирования биоэлектрической активности головного мозга дает основание рассматривать структуру ЭЭГ как фенотипическую реализацию генетического полиморфизма [35, 37].

Таким образом, роль молекулярно-генетических механизмов в формировании ишемического инсульта, высокая генетическая детерминированность биоэлектрической активности головного мозга и отсутствие системных данных о фенотипических особенностях реализации полиморфизма генов предрасположенности к инсульту определило **цель** настоящей работы: изучить структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом с различными полиморфизмами генов АПФ, eNOs, МТГФР, F2 и F5.

Материалы и методы

Обследовано 195 больных пожилого возраста, перенесших атеротромботический ишемический инсульт в каротидном бассейне. Все больные прошли комплексное обследование: клинично-неврологический осмотр, ЭЭГ (на 16-канальном электроэнцефалографе «Neurofax EEG – 1100K», NIHON KONDEN, Япония), УЗДС сосудов головы и шеи (прибор EnVisor, PHILIPS), КТ/МРТ головного мозга (для верификации характера и локализации очага), ЭКГ. Спектральная мощность ЭЭГ вычислялась методом быстрого Фурье-преобразования для эпох длительностью 15 секунд с последующим усреднением результатов по всем подобным эпохам (не менее 40-45). Затем проводилось

Таблиця 1. Частота распределения больных, перенесших ишемический инсульт (n = 195) с различными полиморфизмами генов АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5

Ген	Варианты полиморфизмов генов		
АПФ	II = 27,2%	ID = 38,9%	DD = 33,9%
eNOS	4b4b = 64,6%	4a4b 30,3%	4a4a = 5,1%
МТГФР	CC = 43,6%	CT = 44,1%	TT = 12,3%
F2	GG = 95%	GA = 5%	AA = 0
F5	GG = 96%	GA = 4%	AA = 0

построение индивидуальных и усредненных по группам карт спектральной плотности ЭЭГ. В режиме картирования анализировали мультипликацию топографических карт по диапазонам интенсивности альфа-1- и альфа-2-, бета-1 и бета-2, тета-, дельта-ритма и медианной частоте спектра альфа-ритма.

Определение генотипов по полиморфизму изучаемых генов проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [24]. Продукты ПЦР разделяли с помощью горизонтального электрофореза, и после окрашивания геля этидием бромидом визуализировали с использованием трансиллюминатора. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов общей статистики. Оценка достоверности проводилась по t-критерию Стьюдента. Вычисляли среднее значение показателя и стандартное отклонение. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

У больных инсультом изучались особенности биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от носительства полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эндотелиальной NO-

Таблиця 2. Мощность в диапазоне альфа-1 и альфа-2 ритмов в пораженном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, с разными вариантами I / D полиморфизма гена АПФ, мкВ

Область мозга	Альфа-1 ритм		Альфа-2 ритм	
	II	DD	II	DD
Лобная	1,35±0,09	1,05±0,06*	0,81±0,04	0,63±0,03*
	1,44±0,09	1,12±0,06*	0,89±0,05	0,69±0,04*
	1,01±0,07	0,74±0,05*	0,63±0,04	0,48±0,03*
Центральная	1,56±0,11	1,19±0,08*	0,893±0,05	0,765±0,04
	1,89±0,16	1,36±0,11*	0,944±0,06	0,847±0,05
Затылочная	1,15±0,07	0,81±0,05*	0,73±0,05	0,56±0,03*
	1,28±0,09	0,89±0,08*	0,652±0,04	0,524±0,03

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей II и DD полиморфизмов гена АПФ

синтетазы (eNOs), метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), факторов свертывания F2 и F5 [30]. Распределение полиморфизмов генов у обследованных больных, перенесших атеротромботический ишемический инсульт, представлено в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт с учетом полиморфизма генов АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5 выделены варианты полиморфизмов с наиболее выраженными изменениями биоэлектрической активности головного мозга в пораженном полушарии. В интактном полушарии у больных с различными вариантами полиморфизма изучаемых генов статистически достоверных различий частотно-амплитудных показателей основных ритмов ЭЭГ не установлено.

У больных носителей различных полиморфизмов гена АПФ в пораженном полушарии наиболее выраженные изменения ЭЭГ характерны для гомозиготных носителей делеционного полиморфизма (DD). У больных с полиморфизмом DD статистически достоверно ниже уровень мощности в диапазоне альфа- и бета- ритмов по сравнению с больными, носителями II полиморфизма (табл. 2, 3).

Итак, у больных с вариантом полиморфизма DD гена АПФ более выражены изменения биоэлектрической активности головного мозга в пораженном полушарии, чем у больных с другими вариантами полиморфизма. Согласно исследованиям Szolnoki et al. [29] вариант полиморфизма DD гена АПФ повышает риск инсульта, особенно у курильщиков. Тесная связь

Таблиця 3. Мощность в диапазоне бета-1 и бета-3 ритмов в пораженном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, с разными вариантами I / D полиморфизма гена АПФ, мкВ

Область мозга	Бета-1 ритм		Бета-2 ритм	
	II	DD	II	DD
Лобная	0,47±0,02	0,38±0,02*	0,22±0,01	0,17±0,01*
	0,51±0,02	0,40±0,02*	0,22±0,01	0,18±0,01*
	0,41±0,02	0,30±0,02*	0,20±0,02	0,15±0,01*
Центральная	0,51±0,02	0,42±0,02*	0,21±0,01	0,18±0,01
	0,50±0,02	0,42±0,02*	0,2±0,01	0,17±0,01
Затылочная	0,47±0,02	0,39±0,02*	0,22±0,01	0,17±0,01*
Височная	0,37±0,02	0,29±0,01*	0,18±0,01	0,14±0,01

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей II и DD полиморфизмов гена АПФ

зафиксирована между DD генотипом и формированием лакунарных инсультов [13, 17] и с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов головного мозга [5]. У индивидов, гомозиготных по делеции DD по сравнению с индивидами гомозиготными по инсерции (II) уровень циркулирующего ACE почти в 2 раза выше [4]. Все это дает основание относить вариант полиморфизма DD к неблагоприятным вариантам и особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом с вариантом DD полиморфизма гена АПФ рассматривается как фенотипическое проявление более выраженного нарушения электрогенеза мозга, обусловленного ишемией.

Для больных инсультом, носителей 4a4a полиморфизма гена eNOS, характерна высокая мощность в диапазоне медленных ритмов (тета- и дельта-), на фоне низкой мощности и частоты альфа-ритма в пораженном полушарии по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма (табл. 4, 5, 6). Учитывая, что NO синтезируется в клетках микроглии и эндотелии сосудов мозга [21, 27] и данные о том, что генотип 4a4a ассоциируется с риском развития ишемического инсульта [39, 40] повышение в структуре ЭЭГ мощности дельта- и тета-ритмов на фоне снижения мощности альфа-ритма у больных с полиморфизмом 4a4a в определенной степени является проявлением фенотипических особенностей постинсультной реорганизации биоэлектрической активности головного мозга у больных с 4a4a полиморфизмом.

Анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших инсульт с учетом полиморфизмов гена МТГФР показал, что у больных, гомозиготных носителей ТТ полиморфизма по сравнению с носителями СС полиморфизма повышена мощность в диапазоне медленных ритмов (дельта-, тета-) в пораженном полушарии (табл. 7). Данные о снижении ферментативной активности МТГФР и повышении уровня гомоцистеина у носителей вариантов СС полиморфизма гена МТГФР дают основание полагать, что в дисфункции подкорковых структур, генерирующих медленные ритмы ЭЭГ определенная роль принадлежит особенностям обмена гомоцистеина у больных носителей СС полиморфизма.

Принимая во внимание, что полиморфизм вариантов P1A2 тромбоцитарного гликопротеинового рецептора G рIIa/IIIb рассматривается как фактор риска развития атеротромботиче-

Таблица 4. Мощность в диапазоне дельта- и тета- ритмов в пораженном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, с разными вариантами полиморфизма гена eNOS, мкВ

Область мозга	Дельта-ритм		Тета-ритм	
	4b4b	4a4a	4b4b	4a4a
Лобная	1,05±0,04	1,28±0,05*	1,17±0,05	1,54±0,02*
	1,00±0,05	1,4±0,09*	1,26±0,06	1,56±0,03*
Центральная	0,94±0,04	1,32±0,08*	1,25±0,06	1,54±0,03*
	0,92±0,04	1,3±0,05*	1,22±0,06	1,67±0,02*
Затылочная	0,86±0,04	1,07±0,01*	1,14±0,06	1,39±0,02*
Височная	0,70±0,03	1,11±0,07*	1,01±0,05	1,14±0,04

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей 4b4b и 4a4a полиморфизмов гена eNOS

Таблица 5. Мощность в диапазоне альфа-1 и альфа-2 ритмов в пораженном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, с разными вариантами полиморфизма гена eNOS, мкВ

Область мозга	Альфа-1 ритм		Альфа-2 ритм	
	4b4b	4a4a	4b4b	4a4a
Лобная	1,84±0,02	0,83±0,01*	0,73±0,03	0,55±0,04
	1,3±0,02	0,90±0,02*	0,81±0,03	0,57±0,04*
	0,89±0,01	0,57±0,02*	0,58±0,02	0,39±0,04
Центральная	1,34±0,01	1,11±0,01*	0,85±0,03	0,65±0,05
Затылочная	1,60±0,02	1,15±0,19*	0,88±0,05	0,62±0,01*
Височная	1,04±0,02	0,72±0,02*	0,69±0,03	0,47±0,02*
	1,10±0,02	0,72±0,01*	0,61±0,03	0,4±0,03*

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей 4b4b и 4a4a полиморфизмов гена eNOS

Таблица 6. Частота альфа-ритма в пораженном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, с разными вариантами полиморфизма гена eNOS, Гц

Область мозга	4b4b	4a4a
Лобная	9,27±0,13	7,76±0,15*
	9,39±0,12	8,07±0,18*
	9,7±0,16	8,46±0,15*
Центральная	9,47±0,11	8,59±0,11*
	9,41±0,11	8,48±0,19*
Затылочная	9,54±0,11	8,29±0,13*
Височная	9,84±0,13	8,72±0,16*
	9,59±0,12	8,29±0,13*

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей 4b4b и 4a4a полиморфизмов гена eNOS

ского ишемического инсульта [10], а у гомозиготных по аллелю G 455A гена β -фибриногена – повышенного содержания фибриногена в крови [14] был проведен анализ структуры

Таблиця 7. Мощність в діапазоні дельта- і тета-ритмів в поразеному півшар'ї у хворих, перенеслих ішемічний інсульт, з різними варіантами поліморфізму гена МТГФР, мкВ

Область мозга	Дельта-ритм		Тета-ритм	
	С/С	Т/Т	С/С	Т/Т
Лобная	0,99±0,05	1,38±0,11*	1,15±0,06	1,53±0,14 *
	0,95±0,05	1,31±0,12*	0,87±0,05	1,14±0,09 *
	0,81±0,04	1,13±0,09*	1,26±0,07	1,53±0,15
Центральная	0,88±0,05	1,26±0,12*	1,25±0,07	1,55±0,15
	0,86±0,04	1,26±0,11*	1,21±0,07	1,57±0,15
Затылочная	0,85±0,05	1,27±0,11*	1,07±0,05	1,48±0,13 *
Височная	0,73±0,04	1,11±0,12*	0,97±0,06	1,35±0,14 *
	0,64±0,03	1,19±0,19*	0,84±0,05	1,43±0,24 *

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей СС и ТТ полиморфизмов гена МТГФР

Таблиця 8. Частота альфа-ритма в поразеному півшар'ї у хворих, перенеслих ішемічний інсульт, з різними варіантами поліморфізму гена F5

Область мозга	GG	GA
Лобная	9,2±0,10	8,87±0,19*
	9,36±0,09	8,93±0,13*
	9,7±0,11	8,84±0,14*
Центральная	9,49±0,09	8,77±0,15*
	9,45±0,09	9,04±0,17*
Затылочная	9,53±0,09	9,09±0,12*
Височная	9,86±0,11	8,87±0,14*
	9,66±0,11	8,59±0,18*

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимая разница между показателями у больных ишемическим инсультом, носителей GG и GA полиморфизмами гена F5

біоелектричної активності головного мозгу з урахуванням поліморфізму генів системи гемостаза у хворих, перенеслих атеротромботичний ішемічний інсульт. Установлено, що у хворих інсультом носителів GG поліморфізму гена F5 більш низька, ніж у хворих носителів GA поліморфізму частота альфа-ритма во всіх областях поразеного півшар'ї (табл. 8).

У хворих інсультом, носителів різних поліморфізмів гена протромбіна F2 не встановлено статистично достовірних відмінностей по частотно-амплітудним показателям біоелектричної активності головного мозгу.

Таким чином, у хворих атеротромботичним ішемічним інсультом, носителів різних поліморфізмів генів АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5 встановлено особливості постінсультної реорганізації біоелектричної активності головного мозгу в поразеному півшар'ї. Для хворих носителів «неблагоприятних» варіантів поліморфізмів: DD поліморфізму гена АПФ, 4a4a поли-

морфізму гена eNOS, ТТ поліморфізму гена МТГФР, GA поліморфізму гена F5, характерні більш виражені зміни електрогенезу мозгу в поразеному півшар'ї, що в певній ступені можна розглядати як фенотипичні прояви особливостей постінсультної реорганізації біоелектричної активності головного мозгу в поразеному півшар'ї.

Список использованной литературы

- Кузнецова С.М. Регионарно-этническая и генеалогическая характеристика долголетия и церебральной сосудистой патологии в старости (клинико-электрофизиологические и цитогенетические исследования): Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15. - Москва, 1989. - 374 с.
- Мешиа Дж.Ф., Наллс М., Матарин М., Бротт Т.Г. и др. Исследование Siblings With Ischemic Stroke Study. Результаты полногеномного сканирования на выявление локусов инсульта // Stroke. - 2012. - № 1. - С. 63-71.
- Мешиа Дж.Ф., Тоурнье-Лассерв Е. Достижения в области генетики в 2012 году // Stroke. - 2013. - №1. - С. 10-12.
- Моляка Ю.К., Петрук С.В., Кириянов С.А., Джибалладзе Д.Н., Четкин А.О., Щербатых Т.В., Погаев Е.И. Анализ ассоциаций полиморфизма в гене ангиотензинпревращающего фермента при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии. - 1998. - 6. - С. 35-37.
- Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга // Инсульт. - 2001. - 3. - С. 21-27.
- Скворцова В.И., Евзельман М.А. Генетические аспекты ишемического инсульта // Ишемический инсульт. - 2006. - С. 51-70.
- Шетова И.М., Тимофеев Д.Ю., Шамалов Н.А., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Скворцова В.И. Ассоциация ДНК-маркера N5184293 с риском развития кардиоэмболического инсульта у лиц из славянской популяции // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - 3. - С. 38-41.
- Alberts M.J. Genetic aspects of cerebrovascular disease // Stroke. - 1991. - 22. - P. 276-280.
- Anderson C.D., Biffi A., Rost N., Cortellini L. et al. Chromosome 9p21 in ischemic stroke: population structure and meta-analysis // Stroke. - 41. - P. 1123-1132.
- Carter A.M., Ossei-Gerning N., Grant P.J. Platelet glycoprotein III P1 A polymorphism in young men with myocardial infarction [letter] // Lancet. - 1996. - 348. - P. 485-486.
- Della-Morte D., Guadagni F., Palmirotta R. et al. Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments // Pharmacogenomics. - 2012. - №13 (5) - P. 595-613.
- Duggirala R., Villalpando C.G., O'Leary D.H. [et al.] Genetic basis of variation in Carotid Artery wall thickness // Stroke. - 1996. - Vol. 27. - P. 833-837.
- Elbaz A., Mallet C. et al. Association between the ACE 4656 (CT)₂/3 polymorphism and plasma ACE level with lacunar stroke in the GENIC study // Cerebrovasc. Dis. - 1998. - 8. - P. 4-13.
- Kessler C., Walter R et al. The apolipoprotein E and beta-fibrinoinvolving large-vessel disease // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. - 1997. - 17. - P. 2880-2884.
- Kuznetsova S.M., Kudrizkaja O.W. Konstitutionstypen der bioelektrischen Aktivität des Gehirns und erbliche

- Veranlagung fur zerebrale Gefasspathologie // Z.Gerontologie. - 1993. - Bd.26. - S. 61-64.
16. Lanktree M.B., Dichgans M., Hegele R.A. Advances in genomic analysis of stroke: what have we learned and where are we headed? // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41. - P. 825-832.
 17. Lin J.J., Yueh K.C. Angiotensin-converting gene polymorphism and cerebrovascular disease in the Chinese population // In Salzburg Conference, 20th. - 1999. - 11. - P. 3-6.
 18. Matarini M., Singleton A., Hardy J., Meschia J. The genetics of ischaemic stroke // *J. Internal Med.* - 2010. - Vol. 267. - P. 139-155.
 19. Meschia J.F. et al. Siblings with ischemic stroke study. Results of a genome-wide scan for stroke loci // *Stroke*. - 2011. - 42. - P. 2726-2732.
 20. Meschia J.F. Stroke genome - wide association studies: the large numbers imperative // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41. - P. 579-80.
 21. Moncada S. et al. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 1991. - 43. - P. 109-142.
 22. Pruisen D.M., Kappelle L.J., Rosendaal F.R., Algra A. Genetic association studies in ischaemic stroke: replication failure and prospects // *Cerebrovasc. Dis.* - 2009. - Vol.27. - P.290-294.
 23. Rastenyte D., Tuomilehto J., Sarti C. Genetics of stroke - a review // *Acta Neurol. Scand.* - 2009. - Vol.119. - № 6. - P. 356-363.
 24. Saiki R., Scharf S., Faloon F. et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia // *Biotechnology*. - 1992. - Vol. 24. - P. 476-480.
 25. 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. - Vol.35. - P. 819-24.
 26. Sharma P., Meschia J.F. *Stroke genetics* // London: Springer, 2013. - P. 320.
 27. Simmons M. et al. Cytokines regulate L-arginine-dependent cyclic 6MP production in rat glial cells // *Eur. J. Neurosci.* - 1993. - 5. - P. 828-831
 28. Smit D.J., Posthuma D., Boomsma D.I., Geus E.J. Heritability of background EEG across the power spectrum // *Psychophysiology*. - 2005. - Vol.42 (6). - P. 691-697.
 29. Szolnoki Z., Somogwari F. et al. Evaluation of the modifying effects of unfavourable genotypes on classical clinical risk factors for ischemic stroke // *J. Neurol. and Neurosurg. Psychiatry*. - 2003. - 74. - P. 1615-1620.
 30. Tatarskyy P., Kucherenko A., Livshits L. Allelic polymorphisms of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukraine // *Цитология и генетика*. - 2010. - Т. 44, №3.
 31. Tatarskyy P.F., Kucherenko A.M., Kravchenko S.A., Shulzhenko D.V., Kuznetsova S.M., Livshits L.A. Ischemic stroke in Ukrainian population: possible involvement of the F2 G20210A, F5 G1691A, and MTHFR C677T gene variants // *Biopolymers & cell V.* - 2010. - Т. 26, №4. - P. 299-305.
 32. 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 Neurology*. - 2012. - №11. - P. 951-962.
 33. van Baal G.C.M., de Geus E.J.C., Boomsma D.I. Genetic Influences on EEG Coherence in 5-Year-Old Twins // *Behavior Genetics*. - 1998. - Vol. 28. - № 1. - P.9-19.
 34. van Beijsterveldt C.E.M., van Baal G.C.M. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis // *Biological Psychology*. - 2002. - Vol. 61. - P. 111-138.
 35. Vogel F. *Genetics and the electroencephalogram* // Heidelberg: Berlin Springer, 2000. - 232 p.
 36. Wang X., Cheng S. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotaxin in nonhypertensive patients // *Stroke*. - 2009. - 40. - P. 683-695.
 37. Wersching H. Identifying the genetic contribution to ischemic stroke in small steps to success // *Stroke*. - 2011. - 42, 10. - P. 2716-2718.
 38. Yadav S. et al. Genome-wide analysis of blood pressure variability and ischemic stroke // *Stroke*. - 2013. - 44. - P. 2703-2709.
 39. Yahashi Y. et al. The 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of the endothelial NOS gene and ischemic stroke in a Japanese population // *Blood Coagul Fibrinolysis*. - 1998. - 5. - P. 405-409.
 40. Zee R.Y., Ridker P.M. et al. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke // *Circulation*. - 1999. - 99. - P. 340-343.

Надійшла до редакції 11.12.2014 р.

PHENOTYPIC FEATURES OF THE REORGANIZATION OF BRAIN BIOELECTRIC ACTIVITY IN STROKE PATIENTS WITH DIFFERENT POLYMORPHISMS OF GENES

S.M. Kuznetsova, N.V. Larina, D.V. Shulzhenko

Summary

The genetic predisposition to stroke and high genetic determinism of brain bioelectric activity identified a strategy of this study as an analysis of the structure of brain bioelectric activity in patients with an atherothrombotic ischemic stroke and ACE, eNOS, MTHFR, F2 and F5 gene polymorphisms. The phenotypic features of post-stroke reorganization of the brain electrogenesis in stroke patients were specified depending on the gene polymorphism. Patients with DD ACE gene polymorphism, 4a4a eNOS gene polymorphism, TT MTHFR gene polymorphism, and GA F5 gene polymorphism had more pronounced changes in the power range of slow rhythms and the alpha rhythm in the affected hemisphere.

Keywords: ischemic stroke, gene polymorphism, brain bioelectric activity.