

УДК 616.831-005.1+616.831-005.4:575

**В.В. Кузнецов<sup>1</sup>, Д.В. Шульженко<sup>1</sup>, Л.А. Лившиц<sup>2</sup>, Н.В. Ларина<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, Киев<sup>3</sup>Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» МЗ Украины, Симферополь

# Особенности структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших инсульт, с различными вариантами полиморфизма гена eNOS

## АННОТАЦИЯ

В результате анализа структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом полиморфизма гена eNOS установлено, что наиболее выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга характерны для больных носителей 4a4a полиморфизма. Так, у больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с больными носителями 4a4b и 4b4b полиморфизма в пораженном полушарии статистически достоверно выше интенсивность медленных ритмов (дельта и тета) во всех областях головного мозга и ниже интенсивность в диапазоне быстрых ритмов – альфа (в лобной, височной, затылочной областях) и бета (в височной области). В интактном полушарии у больных, перенесших ишемический инсульт, менее выражены различия по интенсивности основных ритмов ЭЭГ в зависимости от полиморфизма гена eNOS. У больных носителей 4a4a полиморфизма статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне медленных ритмов (в лобной, височной, затылочной областях) и альфа-ритма (в лобной области) на фоне повышения интенсивности в диапазоне бета-ритма (в височной области) по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма. Во всех областях интактного полушария головного мозга у больных с инсультом носителей 4a4a полиморфизма ниже интенсивность альфа-ритма по сравнению с больными носителями 4b4a полиморфизма. У больных носителей полиморфизма 4a4b по сравнению с больными носителями полиморфизма 4b4b достоверно выше интенсивность альфа-ритма в центральной и лобной областях интактного полушария.

Самая низкая частота альфа-ритма в пораженном полушарии характерна для больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма во всех областях мозга. По сравнению с больными носителями 4a4b полиморфизма у гомозиготных носителей 4a аллеля ниже частота альфа-ритма в лобной области обоих полушарий. У больных, гетерозиготных носителей 4b4a полиморфизма, статистически ниже частота альфа-ритма в лобной и височной области пораженного полушария и выше в височной области интактного полушария по сравнению с группой носителей 4b4b.

## Ключевые слова:

*эндотелий, ишемический инсульт, ген eNOS, полиморфизм, биоэлектрическая активность головного мозга.*

Результаты многочисленных исследований последних лет убедительно показали важную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности мозгового инсульта [1, 5, 7, 9, 12, 13, 15]. При острой церебральной ишемии на разных стадиях микроциркуляторно-клеточного каскада эндотелий претерпевает ряд существенных функциональных изменений и структурных повреждений (разрыв, сморщивание, некроз) [2, 6]. Впервые положение о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было сформулировано R. Furchgott и J. Zawadzki в 1980 г. Ими была установлена способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в изменении мышечного тонуса сосудов была отведена эндотелиальным клеткам, которые рассматривают как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [8]. В последние годы сформулировано положение о том, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, мозговой инсульт и др. [14, 15]. Эндотелий обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью. Эндотелию отводится чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [5–7, 15, 16]. Определенная роль отводится эндотелию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия между разнонаправленными процессами: в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции; синтеза и ингибирования факторов пролиферации, выработки про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов, механизма гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза) [2, 7, 8, 16].

Важнейшим регуляторным фактором эндотелиальной функции является оксид азота – (NO), обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [11, 15, 16]. Помимо вазодилатирующей, NO выполняет ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [6, 10, 17]. NO – основной эндотелиальный фактор релаксации, вызывающий расслабление гладкомышечной ткани сосудов, и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки. NO синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-син-

тетаз в ряде тканей. Известны по крайней мере три основных типа NO-синтетаз, ответственных за синтез NO в различных тканях [1–3, 16].

1-й тип – NO-синтаза нервной ткани (nNOS). Ген ее картирован в хромосоме 12q24;

2-й тип – так называемая «индуцибельная» NO-синтаза (iNOS), которая может экспрессироваться в клетках сосудистой стенки и макрофагах только при патологических процессах (например, при воспалении). Экспрессия NO-синтазы стимулируется некоторыми цитокинами и эндотоксинами липополисахаридной структуры;

3-й тип или эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса [2, 7].

NO-синтазы 1-го и 3-го типа считаются конституциональными, т.е. экспрессируются они постоянно в условиях физиологической нормы и при патологии [7, 8]. NO-синтаза 3-го типа (eNOS) участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO имеет значение и в патогенезе ишемической болезни сердца, поскольку угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов, а также ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию [1, 2]. Все это дало основание предположить наличие связи полиморфизма гена NO-синтазы 3-го типа с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др. [2, 6, 12]. Ген NO-синтазы 3-го типа локализован в хромосоме 7q35-36 и состоит из 26 экзонов. В экзонах и интронах содержится несколько полиморфных участков, возможно, определяющих генетическую предрасположенность к развитию сосудистой патологии. Наиболее хорошо изучена миссенс – мутация (Glu298Asp) в экзоне 7 и минисателлите NOS *4a/4b* в интроне 18 [1, 6, 13].

Полиморфизм по интрону 4 представлен 2 аллелями: *b*, в котором имеются 5 повторяющихся фрагментов 27bp, и *a*, в котором только 4 таких повтора. В европейской белой популяции более распространенным является аллель *b* [13, 16]. Распределение частот аллелей eNOS в популяции составляет соответственно *4b4b* – 41%, *4b4a* – 46% и *4a4a* – 13%. В исследовании 108 ядерных семей (428 обследованных здоровых людей) было показано, что *4a4a* генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с *4b4b* генотипом уровень eNOS приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [1, 9, 16]. В ряде исследований была показана связь полиморфизма *4a4a* с ишемической болезнью сердца у курильщиков [10, 17, 18]. Имеются данные и о достоверно большей частоте аллеля *a* (4 повтора) у больных с инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми ( $p=0,007$ ) в японской популяции [9]. При анализе частот аллелей в группах больных артериальной гипертензией и у здоровых людей достоверных различий не обнаружено [13]. Однако при выделении группы больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка частота встречаемости аллеля *a* была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц [13, 16].

Принимая во внимание, что NO влияет на регуляцию сосудистого тонуса и нейрональную передачу целесобразно было провести анализ структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных с ишемическим инсультом с учетом полиморфизма гена eNOS.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 195 пациентов, перенесших ишемический инсульт, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины». Предварительно все больные прошли комплексное обследование: клинико-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. На основании результатов этого обследования был подтвержден диагноз «ишемический инсульт».

Распределение больных по носительству полиморфизмов гена eNO-синтазы оказалось следующим: 126 больных гомозиготных носителей 4b аллеля (4b4b), что составило 64,6%; 59 больных гетерозиготных носителей 4a аллеля (4a4b), или 30,3%, и 10 (5,1 %) больных гомозиготных носителей 4a аллеля (4a4a).

Спектральную мощность ЭЭГ вычисляли методом быстрого Фурье-преобразования для эпох длительностью 15 с с последующим усреднением результатов по всем подобным эпохам (не менее 40–45). Затем прово-

дили 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.

Выделение и очистку препаратов ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили с помощью стандартного метода [4]. Определение генотипов по полиморфизму 4a4b eNO-синтазы проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Продукты ПЦР разделяли с помощью горизонтального электрофореза и после окрашивания геля этидием бромида визуализировали с использованием трансиллюминатора. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов общей статистики. Оценку достоверности проводили по t-критерию Стьюдента. Вычисляли среднее значение показателя и стандартное отклонение. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт с полиморфизмом гена NO-синтазы, показал, что у носителей 4a4b и 4a4a полиморфизмов (носители мутантного аллеля) интенсивность в диапазоне дельта-ритма выше в пораженном полушарии по сравнению с больныминосителями 4b4b полиморфизма. В пораженном полушарии у

Таблица 1  
Показатели интенсивности в диапазоне дельта-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	1,045±0,043	1,254±0,099	1,279±0,048**
	Интактное	1,02±0,043	0,966±0,056	0,82±0,088**
	Пораженное	1,003±0,046	1,222±0,101	1,404±0,096**
	Интактное	0,954±0,04	0,851±0,042	0,82±0,052
	Пораженное	0,84±0,038	1,025±0,094	0,852±0,07
	Интактное	0,799±0,037	0,673±0,033	0,566±0,028**
Центральная	Пораженное	0,939±0,044	1,17±0,004	1,321±0,078**
	Интактное	0,911±0,039	0,796±0,038	0,783±0,047
	Пораженное	0,919±0,04	1,127±0,097	1,3±0,051**
	Интактное	0,887±0,03	0,769±0,034	0,728±0,057
Затылочная	Пораженное	0,864±0,039*	1,14±0,006	1,067±0,013**
	Интактное	0,871±0,039	0,739±0,038	0,636±0,043**
Височная	Пораженное	0,815±0,045	0,982±0,099	0,947±0,109
	Интактное	0,774±0,036	0,639±0,032	0,666±0,043
	Пораженное	0,704±0,033*	0,994±0,028	1,109±0,069**
	Интактное	0,713±0,049	0,586±0,037	0,485±0,035**

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 \* – статистически достоверная разница между группами носителей полиморфизма 4b4b и 4b4a; \*\* – статистически достоверная разница между группами носителей полиморфизма 4b4b и 4a4a

гомозиготных носителей *4a4a* полиморфизма во всех областях статистически достоверно выше интенсивность в диапазоне дельта ритма, у гетерозиготных носителей *4b4a* полиморфизма достоверно выше интенсивность в затылочной и височной области по сравнению с группой носителей *4b4b* полиморфизма. В интактном полушарии ниже интенсивность в диапазоне дельта-ритма у гомозиготных носителей мутантного аллеля *4a4a* в лобной, височной и затылочной области по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 1, рис. 1).

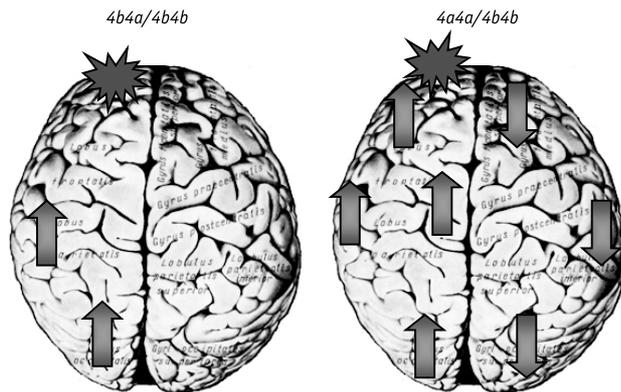


Рис. 1. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне дельта-ритма у носителей *4a4a* и *4b4a* полиморфизма по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма

У больных с инсультом, гомозиготных носителей *4a4a* полиморфизма, достоверно выше интенсивность в диапазоне тета-ритма по сравнению с больными носителями *4b4b* полиморфизма в лобной, центральной и затылочной обла-

сти пораженного полушария и ниже в лобной и височной области интактного полушария. У гетерозиготных носителей *4b4a* полиморфизма статистически достоверно выше интенсивность в диапазоне тета-ритма в лобной и височной области пораженного полушария по сравнению с больными носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 2, рис. 2).

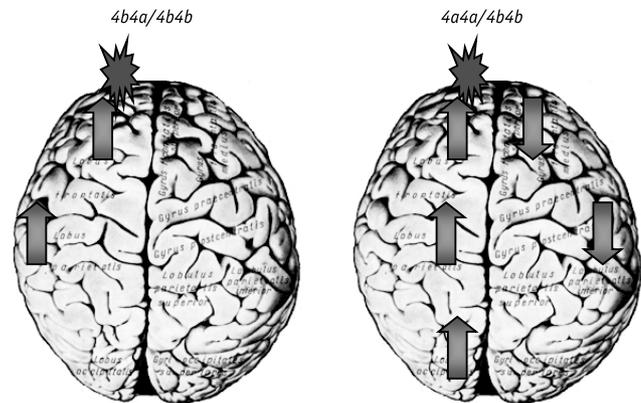


Рис. 2. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне тета-ритма у носителей *4b4b* полиморфизма по сравнению с носителями *4b4a* и *4a4a* полиморфизмов

Особое внимание при анализе структуры биоэлектрической активности головного мозга у больных с инсультом с различным полиморфизмом гена eNOS было обращено на альфа-ритм, т.к. частотно-амплитудные характеристики альфа-ритма наиболее генетически детерминированы и степень интенсивности его изменений при старении рассматривается как биологические часы мозга. Писемкером альфа-ритма является таламус и его корти-

Таблица 2

Показатели интенсивности в диапазоне тета-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	<i>4b4b</i>	<i>4b4a</i>	<i>4a4a</i>
Лобная	Пораженное	1,173±0,046*	1,416±0,094	1,543±0,021**
	Интактное	1,181±0,059	1,122±0,06	1,104±0,025
	Пораженное	1,259±0,056	1,472±0,1	1,558±0,027**
	Интактное	1,25±0,061	1,171±0,064	1,122±0,022
	Пораженное	0,911±0,048	1,088±0,091	1,003±0,018
	Интактное	0,923±0,054	0,802±0,046	0,698±0,022**
Центральная	Пораженное	1,249±0,055	1,435±0,097	1,543±0,033**
	Интактное	1,244±0,062	1,138±0,065	1,116±0,095
	Пораженное	1,223±0,056	1,393±0,094	1,667±0,021**
	Интактное	1,242±0,065	1,077±0,061	1,179±0,053
Затылочная	Пораженное	1,136±0,063	1,308±0,092	1,394±0,015**
	Интактное	1,17±0,053	0,958±0,05	0,953±0,052
Височная	Пораженное	1,007±0,054	1,135±0,096	1,143±0,04
	Интактное	1,034±0,059	0,82±0,057	0,677±0,083**
	Пораженное	0,885±0,047*	1,186±0,031	1,097±0,033
	Интактное	0,942±0,059	0,716±0,04	0,678±0,012**

кальные связи [14]. У больных с инсультом, гомозиготных носителей мутантного аллеля *4a*, достоверно ниже интенсивность в диапазоне альфа 1-ритма во всех областях пораженного полушария по сравнению с носителями полиморфизма *4b4b* и в центральной и затылочной области пораженного полушария по сравнению с гетерозиготными носителями *4b4a* полиморфизма. Показатели уровня интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у гомозиготных носителей *4a4a* полиморфизма в интактном полушарии ниже в лобной области по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма и во всех областях по сравнению с больными носителями *4b4a* полиморфизма. У больных, гетерозиготных носителей мутантного *4b4a* полиморфизма, ниже показатели интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма в лобной области пораженного полушария и выше в центральной области интактного полушария по сравнению с больными, носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 3, рис. 3, 4).

У больных, гомозиготных носителей мутантного полиморфизма (*4a4a*), достоверно ниже показатели интенсивности в диапазоне альфа 2-ритма в лобной, височной и затылочной областях пораженного полушария по сравнению с носителями *4b4b* полиморфизма. Следует отметить, что у гомозиготных носителей мутантного аллеля (*4a4a*) по сравнению с гетерозиготными носителями (*4b4a*) ниже интенсивность в диапазоне альфа 2-ритма в лобной и затылочной области как пораженного, так и интактного полушария (табл. 4, рис. 5).

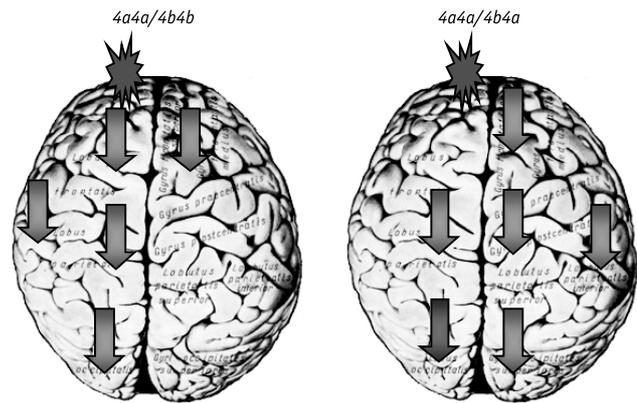


Рис. 3. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных носителей *4a4a* полиморфизма по сравнению с носителями *4b4a* и *4b4b*

Структурный анализ интенсивности в диапазоне бета-ритма показал незначительные различия в зависимости от носительства полиморфизма гена *eNOS*. Так у больных, гомозиготных носителей мутантного *4a4a* полиморфизма, статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне бета-2-ритма в височной области пораженного и выше в височной области интактного полушарий по сравнению с больными носителями *4b4b* полиморфизма (табл. 5, рис. 6).

Анализ регионарного распределения частоты альфа-ритма в пораженном и интактном полушарии головного мозга в группах носителей полиморфизма *eNOS* (*4b4b*,

Показатели интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена *eNOS*

Таблица 3

Область мозга	Полушарие	<i>4b4b</i>	<i>4b4a</i>	<i>4a4a</i>
Лобная	Пораженное	1,839±0,017*	1,181±0,014	0,833±0,01**
	Интактное	1,301±0,015	1,491±0,009	1,032±0,016**
	Пораженное	1,296±0,019	1,26±0,015	0,904±0,018**
	Интактное	1,396±0,019	1,594±0,018 <sup>#</sup>	1,144±0,017
	Пораженное	0,886±0,012	0,844±0,013	0,567±0,018**
	Интактное	0,986±0,05	1,115±0,014 <sup>#</sup>	0,749±0,017
Центральная	Пораженное	1,341±0,014	1,346±0,014 <sup>#</sup>	1,114±0,013**
	Интактное	1,395±0,018*	1,704±0,009 <sup>#</sup>	1,399±0,019**
	Пораженное	1,535±0,013	1,613±0,014 <sup>#</sup>	1,242±0,016
	Интактное	1,794±0,09 *	2,014±0,017 <sup>#</sup>	1,862±0,013
Затылочная	Пораженное	1,601±0,017	1,489±0,013 <sup>#</sup>	1,152±0,187**
	Интактное	1,71±0,014	1,95±0,017 <sup>#</sup>	1,664±0,019
Височная	Пораженное	1,037±0,015	0,9±0,014	0,716±0,015**
	Интактное	1,099±0,015	1,284±0,013	1,037±0,017
	Пораженное	1,101±0,016	0,935±0,018	0,721±0,011**
	Интактное	1,19±0,017	1,4±0,017 <sup>#</sup>	1,04±0,019

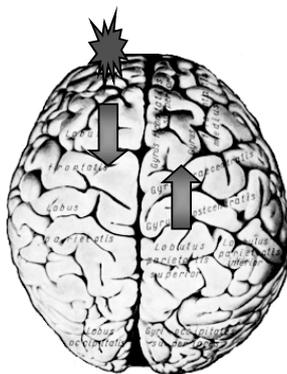
**Примечание.** \* – статистически достоверная разница между группами носителей *4b4b* и *4b4a* полиморфизма; \*\* – статистически достоверная разница между группами носителей *4b4b* и *4a4a* полиморфизма; <sup>#</sup> – статистически достоверная разница между группами носителей *4b4a* и *4a4a* полиморфизма.

Таблиця 4

Показатели интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

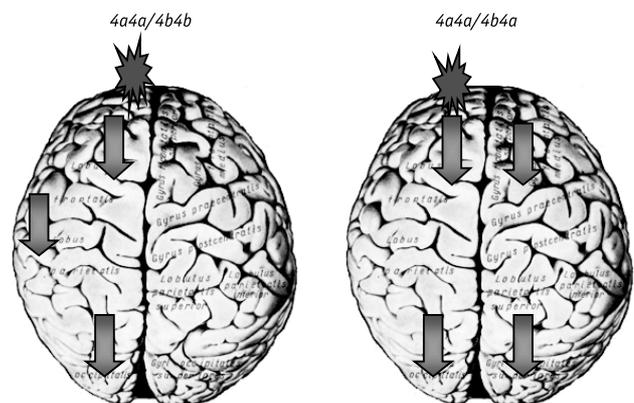
Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	0,726±0,025	0,722±0,039	0,548±0,044
	Интактное	0,735±0,027	0,866±0,052	0,703±0,002
	Пораженное	0,806±0,029	0,82±0,049 <sup>#</sup>	0,566±0,036**
	Интактное	0,824±0,03	0,97±0,055 <sup>#</sup>	0,711±0,067
	Пораженное	0,579±0,023	0,543±0,032	0,386±0,036
	Интактное	0,576±0,025	0,694±0,041	0,499±0,047
Центральная	Пораженное	0,849±0,032	0,856±0,05	0,652±0,048
	Интактное	0,883±0,034	1,04±0,058	0,809±0,083
	Пораженное	0,92±0,039	0,958±0,066	0,75±0,079
	Интактное	0,956±0,043	1,157±0,079	1,036±0,014
Затылочная	Пораженное	0,882±0,045	0,892±0,081 <sup>#</sup>	0,621±0,013**
	Интактное	0,954±0,047	1,176±0,035 <sup>#</sup>	0,81±0,015
Височная	Пораженное	0,693±0,03	0,633±0,043	0,466±0,016**
	Интактное	0,717±0,03	0,805±0,05	0,724±0,119
	Пораженное	0,61±0,026	0,572±0,042	0,4±0,029**
	Интактное	0,673±0,031	0,727±0,054	0,602±0,043

**Примечание:** \*\* – статистически достоверная разность между группами носителей 4b4b и 4a4a полиморфизма; # – статистически достоверная разность между группами носителей 4b4a и 4a4a полиморфизма.



**Рис. 4.** Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне альфа 1-ритма у больных носителей 4b4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4b

4b4a, 4a4a) показал, что у гомозиготных носителей мутантного аллеля 4a4a статистически достоверно ниже частота альфа-ритма во всех областях пораженного полушария по сравнению с частотой альфа-ритма у больных носителей 4b4b полиморфизма и в лобной области обоих полушарий по сравнению с больными носителями 4b4a полиморфизма. У гетерозиготных носителей мутантного аллеля 4b4a статистически достоверно ниже частота альфа-ритма в лобной и височной областях пораженного полушария и повышение в височной области интактного полушария по сравнению с носителями 4b4b полиморфизма. Самая низкая частота альфа-ритма характерна



**Рис. 5.** Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне альфа 2-ритма у больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4b и 4b4a полиморфизма

для больных, перенесших инсульт, носителей полиморфизма 4a4a (табл. 6, рис. 7, 8).

Таким образом, наиболее выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга характерны для больных носителей 4a4a полиморфизма. Так, у больных, гомозиготных носителей 4a полиморфизма, по сравнению с носителями 4b4a и 4b4b в пораженном полушарии статистически выше интенсивность в диапазоне медленных ритмов во всех областях головного мозга и ниже интенсивность в диапазонах альфа-ритма (лобная, височная, затылочная области) и бета 2-ритма (височная

Таблиця 5

Показатели интенсивности в диапазоне бета 2-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	0,218±0,008	0,191±0,008	0,174±0,031
	Интактное	0,217±0,008	0,246±0,015	0,216±0,029
	Пораженное	0,215±±0,007	0,194±0,009	0,158±0,019
	Интактное	0,214±0,007	0,246±0,015	0,224±0,031
	Пораженное	0,202±0,01	0,163±0,007	0,131±0,022
	Интактное	0,199±0,013	0,241±0,017	0,226±0,06
Центральная	Пораженное	0,206±0,006	0,191±0,008	0,163±0,022
	Интактное	0,209±0,007	0,235±0,014	0,226±0,034
	Пораженное	0,192±0,006	0,178±0,007	0,154±0,016
	Интактное	0,194±0,006	0,213±0,014	0,207±0,018
Затылочная	Пораженное	0,197±0,007	0,176±0,008	0,159±0,017
	Интактное	0,198±0,008	0,25±0,018	0,186±0,014
Височная	Пораженное	0,203±0,01	0,162±0,008	<b>0,156±0,013**</b>
	Интактное	0,203±0,009	0,263±0,025	<b>0,308±0,016**</b>
	Пораженное	0,176±0,01	0,147±0,008	0,128±0,016
	Интактное	0,252±0,08	0,233±0,018	0,236±0,034

Примечание: \*\* – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4b и 4a4a полиморфизма.

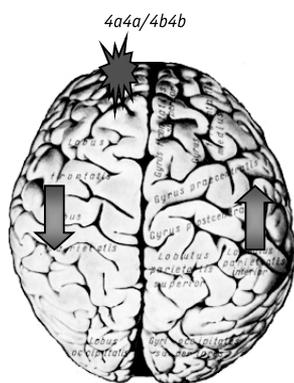


Рис. 6. Сравнительный анализ интенсивности в диапазоне бета 2-ритма у больных носителей 4b4b полиморфизма по сравнению с носителями 4a4a полиморфизма

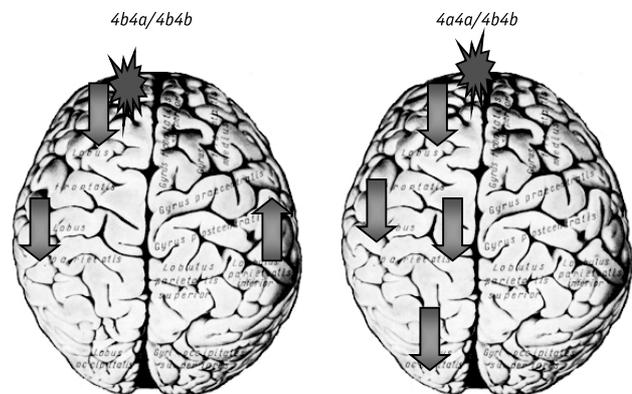


Рис. 7. Сравнительный анализ частоты альфа-ритма у носителей 4b4b полиморфизма по сравнению с носителями 4b4a и 4a4a полиморфизма

область). У больных, перенесших ишемический инсульт, различия по интенсивности основных ритмов ЭЭГ в интактном полушарии менее выражены в зависимости от полиморфизма гена eNOS. У носителей 4a4a полиморфизма статистически достоверно ниже интенсивность в диапазоне медленных ритмов и в диапазоне альфа-ритма в лобной области интактного полушария по сравнению с больными, носителями 4b4b полиморфизма. У больных носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4a полиморфизма ниже интенсивность в диапазоне альфа-ритма во всех областях интактного полушария. У больных носителей полиморфизма 4b4a по сравнению с больными носителями полиморфизма 4b4b статистичес-

ки достоверно выше интенсивность в диапазоне альфа-ритма в центральной и лобной областях интактного полушария. У больных носителей 4a4a полиморфизма ниже частота альфа-ритма по сравнению с больными носителями 4b4b полиморфизма во всех областях мозга пораженного полушария и по сравнению с больными носителями 4b4a полиморфизма ниже частота альфа-ритма в лобной области обоих полушарий. У больных, гетерозиготных носителей 4b4a полиморфизма, статистически ниже частота альфа-ритма в лобной и височной областях пораженного полушария и выше в височной области интактного полушария по сравнению с группой носителей 4b4b полиморфизма.

Таблиця 6

Показатели в диапазоне частоты альфа-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с различными полиморфизмами гена eNOS

Область мозга	Полушарие	4b4b	4b4a	4a4a
Лобная	Пораженное	9,265±0,125	8,754±0,123 <sup>#</sup>	7,762±0,149**
	Интактное	9,324±0,122	9,511±0,135	9,069±0,146
	Пораженное	9,394±0,117*	8,814±0,201	8,071±0,183**
	Интактное	9,392±0,109	9,611±0,134	9,099±0,167
	Пораженное	9,696±0,163	9,144±0,15	8,461±0,146**
	Интактное	9,594±0,139	10,127±0,181 <sup>#</sup>	9,982±0,142
Центральная	Пораженное	9,466±0,113	9,119±0,142	8,592±0,108**
	Интактное	9,528±0,107	9,726±0,142	9,633±0,165
	Пораженное	9,406±0,109	9,128±0,14	8,483±0,196**
	Интактное	9,444±0,099	9,78±0,137	9,847±0,122
Затылочная	Пораженное	9,537±0,114	9,12±0,145	8,289±0,131**
	Интактное	9,475±0,097	9,84±0,161	9,809±0,183
Височная	Пораженное	9,835±0,131	9,287±0,153	8,723±0,158**
	Интактное	9,859±0,138	10,352±0,199	10,46±0,185
	Пораженное	9,597±0,123*	9,045±0,156	8,289±0,126**
	Интактное	9,531±0,109*	10,179±0,194	10,069±0,135

**Примечание:** \* – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4b и 4b4a полиморфизма; \*\* – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4b и 4a4a полиморфизма; # – статистически достоверная разница между группами носителей 4b4a и 4a4a полиморфизма.

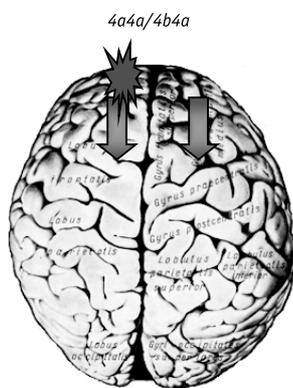


Рис. 8. Сравнительный анализ частоты альфа-ритма у носителей 4a4a полиморфизма по сравнению с носителями 4b4a полиморфизма

Рассматривая весь спектр интенсивности основных ритмов у больных с инсультом в аспекте полиморфизма гена eNOS, обращает на себя внимание, что наиболее выраженные особенности структуры ЭЭГ характерны для медленных ритмов, альфа-ритма и незначительны для быстрых (бета 1 и бета 2) ритмов, что, вероятно, обусловлено более высокой генетической детерминированностью альфа-ритма. Как известно, подкорковые структуры, генерирующие альфа- и медленные ритмы, являются филогенетически более «древними», чем корковые зоны, генерирующие бета-ритм, метаболическая активность которых коррелирует с метаболической активностью в корковых зонах [14].

#### Список литературы

1. Коваленко В.Н. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия / В.Н. Коваленко, Е.Н. Рябоконтъ // Украинський кардіологічний журнал. – 2003. – № 1. – С. 126–131.
2. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
3. Кузнецова С.М. Хромосомный полиморфизм – биологичні та медичні аспекти / С.М. Кузнецова, Н.В. Гур'янова, Н.В. Калашніков // Цитология и генетика. – 1996. – Т. 30, № 2. – С. 67–744.
4. Маниатис Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Е. Фрич, Е. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
5. Минушкина Л.О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии / Л.О. Минушкина, Д.А. Затеишиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 69–77.
6. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия: клиническое значение и ее коррекция при артериальной гипертензии / Д.В. Небиеридзе // Трудный пациент. – 2005. – № 3. – С. 28–34.
7. Deanfield J. Endothelial function and dysfunction / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferri, C. Giannattasio [et al.] // Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the

- European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* – 2005. – № 23 (1). – P. 7–17.
8. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature.* – 1980. – № 288. – P. 373–376.
  9. Ichihara S. Association of a polymorphism of an endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in Japanese population / S. Ichihara, Y. Yamada, T. Fujimura [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – P. 81–83.
  10. Motoyama T. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C / T. Motoyama, H. Kawano, K. Kugiyama [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – № 273. – Pt. 2. – P. 644–650.
  11. Nakayama T. Association analysis of CA repeat polymorphism on Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Essential Hypertension / T. Nakayama, M. Soma, Y. Takahashi [et al.] // *Clin Genet.* – 1997. – № 51. – P. 26–30.
  12. Palmer R.M. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R.M. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada // *Nature.* – 1987. – № 327. – P. 524–526.
  13. Perticone F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia [et al.] // *Circulation.* – 2001. – № 104. – P. 191–196.
  14. Smit D.J. Heritability of background EEG across the power spectrum / D.J. Smit, D. Posthuma, D.I. Boomsma, E.J. Geus // *Psychophysiology.* – 2005. – 42 (6). – P. 691–697.
  15. Sharma P., Meschia J.F. *Stroke genetics* Springer London 2013. – P. 9–19.
  16. Wang X.L. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease / X.L. Wang, J. Wang // *Molec. Genet. And Metabol.* – 2000. – № 70 (4). – P. 241–251.
  17. Wang X.L. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / X.L. Wang, A.S. Sim, R.F. Badenhop [et al.] // *Nat. Med.* – 1996. – № 2. – P. 41–45.
  18. Zeiher A.M. Long-term cigarette smoking impairs endothelium independent coronary arterial vasodilator function / A.M. Zeiher, V. Schachinger, R. Minnenf // *Circulation.* – 1995. – № 92. – P. 1094–1100.

### Особливості структури біоелектричної активності головного мозку у хворих, які перенесли інсульт, з різними варіантами поліморфізму гена eNOS

В.В. Кузнєцов, Д.В. Шульженко, Л.А. Лівшиц, Н.В. Ларіна

**РЕЗЮМЕ.** У результаті аналізу структури біоелектричної активності головного мозку у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, з урахуванням поліморфізму гена eNOS встановлено, що найвираженіші зміни біоелектричної активності головного мозку характерні для хворих носіїв *4a4a* поліморфізму. Так, у хворих носіїв *4a4a* поліморфізму порівняно з хворими носіями *4a4b* та *4b4b* поліморфізму в ураженій півкулі статистично достовірно вище інтенсивність повільних ритмів (дельта і тета) в усіх ділянках головного мозку і нижче інтенсивність в діапазоні швидких ритмів – альфа (в лобній, скроневій, потиличній ділянках) та бета (в скроневій ділянці). В інтактній півкулі у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, менш виражені відмінності за інтенсивністю основних ритмів EEG залежно від поліморфізму гена eNOS. У хворих носіїв *4a4a* поліморфізму статистично достовірно нижче інтенсивність в діапазоні повільних ритмів (в лобній, скроневій, потиличній ділянках) і альфа-ритму (в лобній ділянці) на тлі підвищення інтенсивності в діапазоні бета-ритму в скроневій ділянці порівняно з хворими носіями *4b4b* поліморфізму. Порівняно з хворими носіями *4b4a* поліморфізму у хворих носіїв *4a4a* поліморфізму нижче інтенсивність альфа-ритму в усіх ділянках. У хворих носіїв *4a4b* поліморфізму порівняно з хворими носіями *4b4b* поліморфізму статистично достовірно вище інтенсивність альфа-ритму в центральній і лобній ділянках інтактної півкулі. У хворих носіїв поліморфізму *4a4a* нижче частота альфа-ритму порівняно з хворими носіями поліморфізму *4b4b* в ураженій півкулі в усіх ділянках мозку. Порівняно з хворими носіями *4a4b* поліморфізму у гомозиготних носіїв *4a* алеля нижче частота альфа-ритму в лобній ділянці обох півкуль. У хворих, гетерозиготних носіїв *4b4a* поліморфізму, статистично нижче частота альфа-ритму в лобній та скроневій ділянках ураженої півкулі і вище в скроневій ділянці інтактної півкулі порівняно з групою носіїв *4b4b*.

**Ключові слова:** ендотелій, ішемічний інсульт, ген eNOS, поліморфізм, біоелектрична активність головного мозку.

**The structure features of the bioelectric activity of the brain in stroke patients with different variants of the eNOS gene polymorphism**

V.V. Kuznetsov, D.V. Shulzhenko, L.A. Livshits, N.V. Larina

**SUMMARY.** An analysis of the structure of brain activity in patients with ischemic stroke, taking into account the polymorphism of eNOS – found that the most pronounced changes in brain activity characteristic in carriers *4a4a* polymorphism. So patients carriers *4a4a* polymorphism compared with patients – carriers *4a4b* and *4b4b* polymorphism in the affected hemisphere was significantly higher than the intensity of the slow rhythms (delta and theta) in all areas of the brain, and lower the intensity in the range of fast alpha rhythms (in the frontal, temporal, occipital areas), beta-rhythm in the temporal region. In the intact hemisphere in patients with ischemic stroke are less pronounced differences in the intensity of the main EEG rhythms depending on the polymorphism of eNOS. Patients carriers *4a4a* polymorphism was significantly lower intensity in the range of slow rhythms (in the frontal, temporal, occipital areas) and alpha-rhythm in the frontal region on the back of higher intensity in the range of beta rhythm in the temporal region compared with those carriers *4b4b* polymorphism. Compared patients with *4b4a* polymorphism and patients carriers *4a4a* polymorphism below the intensity of the alpha-rhythm in all areas. Patients carriers of polymorphism *4a4b*, compared with those carriers *4b4b* polymorphism was significantly higher than the intensity of the alpha-rhythm in the central and frontal regions of the intact hemisphere. Patients carriers of polymorphism *4a4a* lower frequency alpha-rhythm compared with those carriers *4b4b* polymorphism in the affected hemisphere in all areas of the brain. Compared with patients carriers of *4a4b* polymorphism in homozygous carriers of allele *4a* lower the frequency of alpha rhythm in the frontal regions of both hemispheres. Patients the heterozygous of polymorphism *4b4a* statistically lower frequency of alpha-rhythm in the frontal and temporal regions of the affected hemisphere and higher in the temporal region of the intact hemisphere compared to the group of carriers *4b4b* polymorphism.

**Key words:** endothelium, ischemic stroke, gene eNOS, polymorphism, bioelectric activity of the brain.

**Адрес для переписки:**

Наталья Валериевна Ларина

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»

95006, Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

**До відома авторів**

**Просимо звернути увагу,** що з 2014 року умови подачі резюме в журналі **змінені**. А саме: резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати таку саму структуру, що й стаття, і містити такі самі рубрики: «Мета дослідження», «Матеріали і методи дослідження», «Результати дослідження та їх обговорення», «Висновки», «Ключові слова».