

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНСУЛЬТА

В данной статье представлены материалы за последние годы крупных метаанализов, включающих десятки исследовательских работ, позволяет более достоверно составить представление о генетических факторах риска инсульта.

Ключевые слова: инсульт, мутации, маркеры генетической предрасположенности.

Актуальность: Атеротромботический инсульт. Метааналитическое исследование последних лет – METASTROKE (2012) [1] – продемонстрировало наиболее сильные ассоциации с развитием атеротромботического инсульта полиморфных аллелей гена HDAC9 – гистоновой деацетилазы, фермента, ответственного за изменение организации хроматина и транскрипцию генов. В данном исследовании показана взаимосвязь аллельных вариантов в структуре хромосомы 9p21 с риском атеротромботического инсульта; отношение шансов 1,39 и 1,15, соответственно. Необходимо отметить, что для обоих локусов уже доказана связь с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [2,3]. При этом до конца не выяснено, какие гены затрагивает изменение структуры 9p21, что ставит новые задачи для патофизиологического поиска. Описан целый ряд менее распространенных, но достоверно повышающих риск атеротромботического инсульта полиморфных вариантов. К ним относятся: тромбофилические факторы риска – тромбоцитарный гликопротеин GpIIb/IIIa, фактор свертывания крови FXIII, метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR (C677T), мутации, затрагивающие гены сигнальной системы клеток – PDE4D и PON, фосфодиэстеразный механизм [4]; изменения структуры гена аполипопротеина Е APOE, ответственного за утилизацию холестерина из системного кровотока [4,5]. Также для европеоидной популяции выявлены ассоциации наличия SNP rs505922 в гене ABO, детерминирующем группу крови, с атеротромботическим инсультом. В ходе оценки кандидатных полиморфных вариантов по результатам полногеномных исследований выявлен повышенный риск атеротромботического инсульта у носителей аллельного варианта гена регулятора 1 фосфатазы и актлина RHACTR1 [6]. Кардиоэмболический инсульт. METASTROKE (2012) [1] демонстрирует значительный риск развития кардиоэмболического инсульта для носителей мутации в генах транскрипционных факторов PITX2 и ZFNХ3, отношение шансов составило 1,36 и 1,25 соответственно. Аналогичные результаты получены в независимом исследовании в Великобритании [6]. Оба локуса имеют ассоциации с риском развития фибрилляции предсердий [7,8], наличие которой является ведущим фактором риска кардиоэмболического инсульта. SNP rs505922 в гене ABO, детерминирующем группу крови, также повышает риск возникновения кардиоэмболического инсульта. В исследовании, проведенном в США, показан высокий риск развития кардиоэмболического инсульта при носительстве варианта 9p21 rs1333040 в европеоидной популяции с отношением шансов 1,55 [2]. В России при изучении славянской популяции выявлен повышенный риск развития кардиоэмболического инсульта у носителей варианта SNP rs1842993 на 7 хромосоме [9].

Цель исследования: проведение обзора литературы по выявлению особенностей проявления инсульта по генетическому фактору.

Задачи исследования:

- изучить особенности проявления инсульта по генетическому фактору

- изучить зарубежные материалы по инсульту

Материалы и методы. Лакунарный инсульт. Согласно данным европейских исследователей, лакунарный инсульт имеет наименьшие ассоциации с маркерами генетической предрасположенности – всего 16 % случаев обусловлены наследственными причинами, тогда как для остальных подтипов ишемических инсультов эти показатели разнятся от 37,9 до 32,6 % [6]. Исследования, проведенные в европейских популяциях, указывают на весьма ограниченный список маркеров лакунарного инсульта. К ним относятся полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента ACE I/D и провоспалительного цитокина – интерлейкина IL6 [4].

Результаты и обсуждения: Несмотря на значительные патофизиологические отличия, удается выявить маркеры генетической предрасположенности в равной степени ко всем подтипам ишемических инсультов. В исследовании METASTROKE (2012) таким маркером оказалась мутация в гене NIN2 – белка, адгезируемого шванновскими клетками для восстановления нервных окончаний после повреждения. Результаты исследователей из США демонстрируют ассоциации аллельного варианта PSMA6 rs1048990 с развитием всех подтипов ишемического инсульта, отношение шансов 0,80 [2]. В популяции Китая выявлена генетическая предрасположенность к возникновению ишемического инсульта у носителей полиморфных вариантов генов системы биосинтеза лейкотриенов ALOX5AP rs4073259, эндотелиальной NO-синтазы 4b/a, T-786C и G894T, ангиотензинпревращающего фермента ACE I/D [10], причем для последнего имеется указание на больший риск в случае лакунарного инсульта.

При изменении структуры гена параоксоназы PON – компонента фосфодиэстеразы и фермента перекисного окисления – обнаружен протективный эффект мутантного аллеля в отношении развития ишемического инсульта и атеросклеротического поражения сосудов [11]. В исследованиях, проведенных в Китае и Японии, обнаружен повышенный риск развития инсульта для аллельных вариантов гена протеин киназы C PRKCH [12].

Выводы: Подробный анализ генетических факторов риска в Южной Азии (Индия, Пакистан, Малайзия) выявил повышенную вероятность возникновения ишемического инсульта при носительстве аллельных вариантов генов MTHFR C677T, FV Лейден, PDE4D SNP 83, ACE I/D, IL10 G1082A.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Markus H.S. Stroke genetics: prospects for personalized medicine // BMC Med. – 2012. – № 10. – P. 113-118.
- 2 Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 149-161.
- 3 Khan T.A., Shah T., Prieto D., Zhang W., Price J. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14 015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals // Int J Epidemiol. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 475-492.
- 4 Jones HR Jr, Millikan CH, Sandok BA. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction // Stroke. 1980. — Vol. 11, №2. -P. 173-177.
- 5 Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke // Ann Neurol. – 2008. – № 64. – P. 402-409.
- 6 Ali LK, Saver JL. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches // Reviews of Neurological Diseases. 2007. Vol. 4, №2. — P. 85-91.
- 7 Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.I., Bondarenko E.V., Slominskiĭ P.A., Shamalov N.A., Shetova I.M., Limborskaia S.A., Zasedatelev A.S., Skvortsova V.I. Association study of polymorphic markers of F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GPIIb, CYP11B2 genes with ischemic stroke in Russian patients // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2012. – Vol. 112, № 2. – P. 51-54.
- 8 Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul N.L., Jackson C., Farrall M., Rothwell P.M., Sudlow C., Dichgans M., Markus H.S. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 12. – P. 3161-3167.
- 9 Liu M.E., Liao Y.C., Lin R.T., Wang Y.S., Hsi E., Lin H.F., Chen K.C., Juo S.H. A functional polymorphism of PON1 interferes with microRNA binding to increase the risk of ischemic stroke and carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 228, № 1. – P. 161-167.
- 10 Zhang Z., Xu G., Liu D., Fan X., Zhu W., Liu X. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes to ischemic stroke risk: a meta-analysis of 50 case-control studies // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. e46495.
- 11 Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischaemic stroke // Brain. – 2000. – Vol. 123, № 9. – P. 1784-1812.
- 12 Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S.. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke // Nat Genet. – 2009. – № 41. – P. 876-878.

Е.С. Утеулиев, К.К. Конысбаева, Л.А. Текебаева, А.О. Мырзагулова, Н. Альменов, А. Асен

«ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті

ИНСУЛЬТТЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРЫ

Түйін: Емдеу барасындағы медициналық технологиялардың дамуы және алдын алудағы жұмыстардың көптігіне қарамастан қазіргі таңда инсульттың үлестік пайызы жоғары. Дамыған елдерде инсульт өлім-жітім бойынша 3 орынды алады. Сондықтан инсультке әкелетін факторларды зерттеу және олардың пайда болу себептерін анықтау қазіргі кезде өзекті мәселелердің бірі.

Түйінді сөздер: инсульт, мутация, генетикалық маркерлердің негізделуі.

E. Uteuliev, K. Konysbayeva, L. Tekebaeva, A. Myrzagulova, N. Almenov, A. Asen

Kazakhstan's medical university "KSPH"

GENETIC FACTORS OF THE INSULT

Resume: Despite significant progress in prevention and treatment, stroke remains a highly relevant disease that causes disability in most cases, causing cognitive impairment and dementia and is the third leading cause of death in developed countries. Therefore, the identification and recognition of both traditional and less common risk factors and the causes of stroke are of great importance.

Keywords: stroke, mutations, markers of genetic predisposition.