

Генетичні аспекти ішемічного інсульту

В.В. Кузнєцов, М.С. Єгорова, Н.В. Ларіна

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Резюме. У статті описано поліморфізм генетичних і вікових чинників ризику розвитку ішемічного інсульту та їх взаємодія з чинниками середовища. Дослідження дасть можливість виявити нові гени, які детермінують схильність до судинних захворювань мозку, що дозволить проводити ефективнішу первинну профілактику церебральних інфарктів.

Ключові слова: інсульт, залежна від віку патологія, спадкова схильність, генетичні чинники, гени-кандидати.

Ішемічний інсульт (ІІ) — мультифакторне захворювання, частота якого зростає при накопиченні чинників ризику, що і спостерігається в літніх пацієнтів [1-3, 5, 24, 32]. Це залежна від віку патологія, в осіб, старших за 55 років, імовірність її розвитку кожні 10 років подвоюється незалежно від статі [1, 5, 24, 43, 49, 54]. 75-89% випадків інсульту розвиваються після 65 років, із них 50% — у людей, старших за 70 років, і близько 25% — старших за 85 років. При цьому вік негативно впливає на важкість ускладнень інсульту [1, 3, 5, 24, 32, 43]. Смертність від цієї патології протягом перших 30 днів від початку захворювання становить 23%, досягаючи до кінця року майже 50%. Інвалідизація після перенесеного інсульту сягає 3,2 на 1 тис. населення, посідаючи перше місце серед усіх причин первинної інвалідизації [1, 3, 5, 24, 27]. Висока смертність та інвалідизація людей соціально активного віку стали демографічною проблемою сучасності.

Більшість чинників ризику розвитку інсульту (АГ, дисліпідемії, цукровий діабет) є спадковими. Усі дослідження, пов'язані з вивченням генетичних чинників ризику ІІ, демонструють, що в його розвитку задіяна велика кількість генів, що беруть участь у різних молекулярних механізмах. У зв'язку з цим аналіз існуючих літературних даних вивчення сімейної схильності до інсульту і дослідження генетичних чинників ризику розвитку ІІ дає підстави говорити про доцільність проведення анкетування

родичів хворих з інсультом (першого чи другого ступеня споріднення) у профілактичних цілях і з подальшим виявленням генів-кандидатів.

Останнім часом значно зросла кількість досліджень, що присвячені пошуку спадкових чинників, які спричиняють розвиток і клінічний прояв різних клініко-патогенетичних форм інсультів, і насамперед до основного чинника ризику — АГ.

Перша узагальнена інформація про роль спадкового чинника в розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) з'явилася до 20-30-х років ХХ ст. [1]. АГ — поліетіологічне захворювання, яке є результатом взаємодії багатьох генів, чинників ризику пацієнта і дії довкілля. Відомо, що в більшості випадків мультифакторіальна природа АГ зумовлена генетичним поліморфізмом ренін-ангіотензин-альдостеронової і брадікінінової систем [2]. Ці висновки ґрунтуються на численних дослідженнях із вивчення асоціації АГ із поліморфними варіантами відповідних генів [2-4]. Цілком логічно, що особливу увагу молекулярних генетиків сьогодні зосереджено на вивченні тих генетичних детермінант, які оперують у фізіологічних системах, відповідальних за підтримку артеріального тиску. Генетичний поліморфізм визначають як наявність двох і більше альтернативних варіантів гена, що спостерігаються в популяції з частотою не менше ніж 1-5%. У геномі людини поліморфізм генів у більшості відсотків випадків зумовлений однонуклеотидними замінами —

© В.В. Кузнєцов, М.С. Єгорова, Н.В. Ларіна

SnP (від англ. single nucleotide polymorphism). Провідну роль у розвитку АГ відводять поліморфізму таких генів: Ren (ген реніну), aCe (ген ангіотензинперетворюючого ферменту), aGt (ген ангіотензиногену), aGtR1 (ген рецептора 1-го типу до ангіотензину II), aGtR2 (ген рецептора 2-го типу до ангіотензину II), bKR2 (ген брадикінінового рецептора 2 типу), aDRb1 (ген β_1 -адренорецептора), aDRb2 (ген β_2 -адренорецептора), MtHFR (ген 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази), NOS3 (ген NO-синтази 3 типу) [5-7]. Продукти цих генів забезпечують різні етапи одного метаболічного ланцюга. Системний підхід до вивчення генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи дозволяє адекватніше оцінити роль кожного поліморфного алеля у формуванні патогенетичного варіанта АГ.

Синтез реніну в нирках відбувається в юстагломерулярному апараті (ЮГА) нирок, а також у проксимальних ниркових каналцях. Ренін вивільняється в кров під впливом активації β_1 - і β_2 -адренорецепторів на мембранах клітин ЮГА, зниження тиску в аферентних артеріолах ниркових клубочків, зменшення вмісту іонів хлору і натрію в клубочковому фільтраті, вазоактивного інтестинального пептиду. Передсердний натрійуретичний пептид, оксид азоту, естроген, підвищене споживання кухарської солі гальмують секрецію реніну. Ген реніну (Ren) знаходиться на довгому плечі 1-ї хромосоми, в локусі 1q32, містить 9 екзонів. Ренін є одним з основних регуляторів артеріального тиску — каталізує перетворення ангіотензиногену на ангіотензин, тобто активує ренін-ангіотензиновий каскад [8-10]. У гені Ren є декілька сайтів поліморфізму: HindIII, bglI, MboI, HinfI. Для двох із них (bglI, MboI) показана асоціація з АГ [11].

Ген ангіотензиногену (aGt) локалізований на довгому плечі 1-ї хромосоми (1q42-q43), містить 5 екзонів. Під дією реніну від ангіотензиногену відщепляється декапептид ангіотензин I, з якого потім утворюється ангіотензин II. Різні генетичні варіанти ангіотензиногену зумовлюють різну фізіологічну активність ангіотензину II. Відомо понад три десятки поліморфних варіантів гена aGt, з яких найбільш вивченими є M235T і T174M [13]. Частота тієї, що спостерігається в європейських популяціях, генотипу T174M — 10-15%, генотипу M235t — 15-20%. Багато хто з доступних літературних джерел демонструє асоціацію генотипу

T/T з АГ. А.С. Pereira (2003) і співавт. встановили, що поліморфізм M235T і генотип T/T асоційовані з підвищеним рівнем артеріального тиску [14]. Є дослідження, що показують, що цей поліморфізм переважно впливає на діастолу, а не на систолічний артеріальний тиск [15]. У рамках Фрамінгемського дослідження було показано, що хворі з генотипом T/T за геном aGt мають статистично значуще більш високі показники діастолі АТ (76,1 мм рт. ст. проти 71,4 мм рт. ст.) порівняно з носіями M-алеля. За допомогою лабораторних тестів встановлено, що в носіїв T-алеля рівень ангіотензину I у плазмі крові підвищений на 20% порівняно з нормою [16]. Дослідження поліморфізму t174M у хворих з АГ і здорових донорів показало, що частота зустрічаємості генотипу T174M була в 3-5 разів вищою у хворих з АГ, старших за 45 років. Під час дослідження великої вибірки хворих з АГ було встановлено, що наявність гомозиготного генотипу M235t (T/T) призводить до підвищеного вмісту ангіотензиногену в крові і підвищеного рівня артеріального тиску. Показано, що ризик захворіти на АГ у людей із генотипом T/T збільшується в 1,3 раза [14]. У праці А. Mondry і співавт. (2005) виявилися гендерні відмінності: жінки зі слабким генотипом T/T вірогідно рідше хворіють на АГ, ніж чоловіки з таким самим генотипом [15].

Ген ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) локалізований у довгому плечі 17-ї хромосоми в локусі 17q23. АПФ кодує два ізоформи: соматичний aCe, який експресується в ендотелії, епітелії нирок та інших органів, і тестикулярний — тільки в сім'яниках. Ангіотензинперетворюючий фермент (ACE) гідролізує декапептидний прекурсор ангіотензин I у вазопресор ангіотензин II, відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і підтримці балансу електролітів, а також впливає на фібриноліз, активацію й агрегацію тромбоцитів. Окрім того, АПФ здійснює інактивацію брадикініну до неактивних метаболітів. Брадикінін є одним із стимуляторів виділення ендотелієм NO-основного ендотеліального чинника релаксації.

Отже, АПФ — ключова ланка в підтримці рівноваги між чинниками вазоконстрикції і вазодилатації. Нині відомо понад два десятки поліморфних варіантів гена aCe, проте функціонально найбільш значущим є інсерційно-делеційний поліморфізм у 16-му інтроні (I/D), який зумовлений наявністю або відсутністю

alu-повтору. Показано, що рівень АПФ у сироватці в здорових людей, гомозиготних за D-алелем (30% людей мають генотип D/D), у 2 рази вищий, ніж у гомозигот за I-алелем (23% людей), і має середнє значення в гетерозигот (47%). Отже, інсерція alu-повтору призводить до зниженої експресії гена аСе. На сьогодні накопичено багато даних про асоціацію поліморфізму гена АПФ з інфарктом міокарда, артеріальною гіпертонією, гіпертрофією лівого шлуночка, гіпертрофічною кардіоміопатією, захворюваннями нирок і судинними ускладненнями цукрового діабету [6, 17]. Так, під час обстеження великої популяції (3145 чол.) у рамках Фрамінгемського дослідження виявлено, що наявність D-алеля гена АПФ асоціюється з більш високим рівнем АТ у чоловіків, особливо виражений зв'язок D-алеля з рівнем діастолічного тиску. Для жінок таких закономірностей не виявлено [16]. Високі рівні АТ у носіїв генотипу D/D зумовлюють прогресію АГ, ініціюючи гіпертрофічні зміни лівих відділів серця. У носіїв генотипу D/D захворювання відрізняється важким перебігом із розвитком таких станів, як інфаркт міокарда, аритмія тощо, а період реабілітації в таких хворих затягується. Генотип I/I у цьому випадку є захисним, характеризуючи низький ризик розвитку серцево-судинних катастроф. Водночас величезна кількість праць не підтверджує припущення про можливий зв'язок поліморфізму гена аСе з АГ [17]. Японські вчені, обстежуючи велику (1919 чол.) популяцію — 762 хворих на гіпертонію і 1157 здорових осіб, — не виявили зв'язку гена АПФ із рівнем АТ, але показали асоціацію D-алеля гена АПФ із більшою масою міокарда лівого шлуночка в жінок-гіпертоніків.

Літературний пошук засвідчив, що існує обмежена кількість праць, в яких досліджувалися механізми сімейної схильності до інсульту [21, 25, 34]. Регулярні епідеміологічні дослідження генетичної схильності до інсульту започаткувала ВООЗ у 1959 році. Сімейну агрегацію інсультів уперше було описано в 60-70-і роки ХХ століття [8, 30]. У 1966 році створено першу міжнародну програму вивчення епідеміології цереброваскулярних захворювань. Дослідження родичів хворих на тромботичні інсульти виявило збільшення частоти гіпертонічної хвороби та інфаркту міокарда порівняно з контрольною популяцією [8]. Подібні результати показано також у праці L. Brass і L. Shaker, де

було виявлено позитивну асоціацію між власною і сімейною історією інсульту [39].

Перше проспективне дослідження даної проблеми було проведено впродовж 1982-1987 років у штаті Північна Кароліна, США. У ньому взяли участь 9789 чоловіків і 9538 жінок [33]. Результати засвідчили, що відносний ризик розвитку інсульту є асоційованим із наявністю інсультів у батьків і становив 1,9 ($p=0,003$) для чоловіків і 1,73 ($p=0,012$) для жінок. Отже, схильність до інсульту передається від батьків до дітей, і цей ризик не залежить від відомих традиційних чинників ризику і соціально-економічного статусу [33].

D. Liao і співавт. досліджували асоціативний зв'язок між частотою розвитку інсульту в найближчих родичів і статистичною частотою серед населення. Серед 3144 пробандів, що брали участь у дослідженні, в 105 (3,3%) із них відзначено наявність інсульту в анамнезі. Це були люди похилого віку (частіше чоловіки, курці) з більш високою частотою ІХС в анамнезі, із цукровим діабетом, АГ і гіперхолестеринемією [71].

Підсумки оригінального Фрамінгемського дослідження з включенням 5209 осіб (2336 чоловіків і 2873 жінки) продемонстрували, що успадкування схильності від обох батьків значно збільшує ймовірність розвитку інсульту або транзиторних ішемічних атак порівняно з успадкуванням за однією лінією [68].

Незважаючи на те, що класичне менделівське успадкування визначає менше ніж 1% випадків інсультів, дослідження близнюків, сімейних випадків ІІ, а також дані експериментальних досліджень на тваринах свідчать про те, що деякі генетичні особливості є додатковими чинниками ризику розвитку інсульту [11, 21, 31, 55].

L. Brass і співавт. досліджували роль генетичних чинників у розвитку інсульту з використанням Реєстру близнюків Національної академії наук США [39]. Реєстр нараховував 15948 близнюків-чоловіків, з яких 9475 взяли участь в опитуванні щодо судинних чинників ризику розвитку інсульту. Було з'ясовано, що конкордантність для монозиготних близнюків становила 17,7%, а для дизиготних — 3,6%. П'ятикратне збільшення частоти розвитку інсультів серед монозиготних близнюків порівняно з дизиготними вказує на суттєву генетичну складову в етіології цього захворювання [2, 11, 39, 56].

Результати деяких досліджень засвідчили існування залежності виникнення інсульту від лінії успадкування — статевого імпринтингу. Так, L. Welin і співавт. [94] виявили, що успадкування інсульту від матері відбувається незалежно від успадкування АГ, ожиріння, рівня фібриногену. K. Khaw і Barrett-Connor [66] у популяційному дослідженні, що нараховувало 1491 чоловіка і 1491 жінку, зробили висновок, що сімейний анамнез за ІІ є незалежним чинником ризику смерті від інсульту тільки в жінок. Поряд із цим у низці досліджень не було встановлено вірогідного зв'язку між індивідуальним і сімейним ризиком розвитку інсульту [11, 21, 34, 57].

Така неоднозначність результатів і висновків пояснюється, найімовірніше, суттєвими відмінностями в методології досліджень, які проводилися в географічно і генетично неоднорідних популяціях. Повноцінний збір сімейного анамнезу є достатньо проблемним, особливо в осіб старшого віку. Відмінності можуть виникнути також унаслідок неоднорідності самого інсульту, який, по суті, є синдромом із широким розмаїттям фенотипових проявів, чинників ризику і генетичної складової, задіяної в його розвитку.

Основним напрямком генетичних досліджень є вивчення асоціацій генів-кандидатів із ризиком розвитку ІІ в людини [11, 21]. Так, A. Morrison і співавт. визначали геномні ділянки, які впливають на схильність до інсульту [83]. Дослідження геному було проведено в 338 представників європеїдної раси і 265 афроамериканців із гіпертонією, розділених на 2 групи — з відсутністю або наявністю сімейної схильності до інсульту. У представників європеїдної раси докази зв'язку з цим було виявлено на хромосомі 16 у групі хворих з АГ, а в афроамериканців — на хромосомі 2. Додаткові докази зв'язку спостерігалися серед обстежуваних європеїдної раси, які страждають на АГ, із позитивною сімейною історією інсульту на хромосомі 13, а серед афроамериканців — на хромосомі 19 [83]. Ці дані свідчать про наявність генів, які відповідають за схильність як до інсульту, так і до АГ.

Різне зростання захворюваності на ІІ в останні декілька десятиріч свідчить про значний внесок чинників довкілля в етіологію цього захворювання. Підвищений ризик розвитку інсульту є результатом взаємодій генотипу із зовнішніми чинниками. Експресія генів

змінюється протягом життя, специфічні генні комбінації можуть визначати різний фенотип у різні періоди життя. При цьому генетичний вплив на ризик розвитку інсульту більш значний при розвитку хвороби в молодому віці, зважаючи на відсутність достатнього часу для істотної зміни фенотипу під впливом зовнішніх впливів і динамічних чинників [3, 9, 18, 21]. Численність таких досліджень потребує систематизації виявлених генів-кандидатів «схильності» до судинних захворювань мозку.

Епідеміологічні дослідження свідчать, що для експресії генів «схильності» до інсульту необхідний вплив різноманітних чинників зовнішнього середовища. Цікавим є той факт, що гени мають різну чутливість до впливу чинників довкілля. A. Pezzini і співавт. [88] вивчали взаємодію генетичного поліморфізму — 20210A (варіант гена протромбіну), 1691A (варіант гена V фактора згортання), генотип C677T метилентетрагідрофолатредуктази, ген аполіпропротеїну Е (генетичний бал ступеня ризику пацієнта обчислювався за кількістю цих маркерів) — з чинниками ризику довкілля. Результати M. Grassi і співавт. (2007) [51] також вказують на додозалежний вплив досліджуваного генного поліморфізму на ризик розвитку ІІ в молодих людей і свідчать про наявність біологічної взаємодії вроджених генетичних особливостей і зовнішніх чинників ризику, що дозволяє обґрунтувати гіпотезу про синергічну комбінацію чинників ризику ІІ.

Більш високий ризик розвитку ІІ був пов'язаний як із більш високим генетичним балом, так і з впливом зовнішніх чинників ризику: зокрема, ризик розвитку хвороби підвищувався за наявності одного з генетичних маркерів, був більш вираженим за наявності понад 2 маркерів і вірогідно збільшувався в осіб, які були курцями або страждали на АГ [51].

E. del Zotto і співавт. (2004) провели подібне дослідження, в якому вивчався вплив синергетичної взаємодії поліморфізму гена аполіпропротеїну Е (апоЕ) і тютюнопаління на ризик розвитку ІІ в молодих людей. Встановлено, що поширеність е4-алеля і е34-генотипу була вищою, ніж у контролі (0,125 порівняно з 0,071 і 0,242 порівняно з 0,136 відповідно). У носіїв е34-генотипу і е4-алеля відзначено підвищення ризику розвитку інсульту під час багатовимірного аналізу: він становив 2,99 (95% CI, 1,64-5,45) — для курців з е33-генотипом, 2,69 (95% CI, 1,25-5,77) — для контрольної

групи (не палять) з е34-генотипом, 5,39 (95% CI, 1,59-18,30) — для курців з е34-генотипом і 2,27 (95% CI, 1,13-4,56) — для контролю з е33-генотипом. Подібні результати було отримано при порівнянні носіїв е4-алеля і тих, хто не має цього алеля. Ніякого істотного зв'язку між рівнем апоЕ і підвищеним артеріальним тиском не виявлено [45].

Таким чином, у молодих людей алелі апоЕ4 і куріння, діючи синергічно, збільшують схильність індивідуума до розвитку ІІ. Іншими словами, основою для розвитку захворювання є складні взаємодії генетичних чинників і чинників середовища, вивчення яких створює значні труднощі під час виявлення конкретних генів схильності до інсультів [4, 9, 14, 45, 88].

Таким чином, незважаючи на те, що було встановлено зв'язок між наявністю генетичних чинників ризику і розвитком ІІ, прямий незалежний вплив генетичного поліморфізму на ризик розвитку ішемії головного мозку обмежений і набуває пошкоджуючих властивостей лише в комбінації з додатковими чинниками зовнішнього середовища. Такий висновок став основою для створення концепції context dependency (ситуаційна залежність) у молодих пацієнтів. Доведено, що усунення чинників ризику (нормалізація артеріального тиску, відмова від куріння) дозволяє знизити ризик розвитку інсульту навіть за наявності генетичних чинників ризику [2, 9, 14].

Водночас сучасні досягнення в галузі медичної генетики свідчать, що внесок генетичних чинників у детермінацію патогенезу поширених захворювань серця і судин (у тому числі різних форм інсультів) є досить високим. Так, простежується сімейне накопичення судинних захворювань мозку серед родичів хворих з інсультами, а частота розвитку даної патології в родинах перевищує їх середню частоту в загальній популяції [2, 17, 21, 39].

У когортних дослідженнях було показано, що в пацієнтів, родичі яких перенесли інсульт, ризик розвитку цього захворювання вищий на 30% [2, 11, 25]. Слід зазначити, що вплив генетичних чинників має велике значення навіть у розвитку інсульту після 70 років.

Результати досліджень асоціацій генетичних маркерів або ДНК-поліморфізмів із ризиком розвитку судинних захворювань мозку досить часто суперечливі і важко відтворювані в різних популяціях [2, 25, 39]. Визначення ролі конкретного гена в розвитку ІІ є складним завдан-

ням. Це пов'язано з його взаємодією з іншими генами і чинниками, а також такими супутніми захворюваннями, як АГ, цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця [2, 11, 21].

Важливо відзначити, що існує генетична гетерогенність ІІ: кожний клініко-патогенетичний варіант інсульту детермінований унікальною комбінацією генів. Встановлено, що ризик розвитку ІІ збільшується не тільки під впливом поліморфізму одного гена, але й при поєднанні алелей кількох генів: має місце полігенна спадкова схильність до тромботичних уражень судин мозку.

Одним з ефективних методів пошуку кандидатних генів ризику виникнення інсультів є генетичний аналіз сибсів. Метод сибсів дозволяє аналізувати зчеплення між геном і захворюванням, здійснювати пошук асоціацій для виявлення можливих зв'язків між аналізованим поліморфізмом гена і різними клінічними проявами захворювання як у групі пробандів, так і в групі їх сибсів, а також оцінити ризик розвитку того чи іншого захворювання в осіб з обтяженим сімейним анамнезом [6, 11, 34, 39, 48].

У вивченні чинників ризику ІІ існує чимало об'єктивних труднощів:

- розвиток захворювання в літньому віці практично виключає дослідження найближчих родичів
- фенотипова гетерогенність (різноманітність патогенетичних варіантів і фенотипових проявів визначається великою кількістю етіологічних чинників)
- генетична гетерогенність (один і той самий фенотип може визначатися наявністю мутацій у різних генах)
- варіабельна пенетрантність (носійство мутантного алеля може фенотипово не виявитися, що залежить від феномену дози гена, ефекту взаємодії генів між собою та із зовнішніми чинниками)
- наявність поєднаних чинників може визначатися одним і тим самим геном

Одну з вирішальних ролей у регуляції судинного тону, нейрональної передачі і реалізації імунної відповіді виконує оксид азоту — NO [6, 11, 12, 23, 28, 73, 87]. Його синтез відбувається в ендотеліальних клітинах судин мозку і нейронах за участю двох NO-синтаз (NOS) — ендотеліальної (eNOS) і нейрональної (nNOS) [6, 12, 21, 77, 93, 95]. Крім того, NO синтезується в активованих імунних клітинах і клітинах мікроглії за участю індукцибельної

NO-синтази (iNOS) під впливом прозапальних цитокінів [6, 12, 23, 28, 73, 85]. У нормі NO, який синтезується в ендотелії судин мозку, є найсильнішим вазодилататором, який значно знижує адгезію й агрегацію тромбоцитів, окислення атерогенних ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), адгезію і хемотаксис лейкоцитів. Водночас в умовах церебральної ішемії перезбудження глутаматних рецепторів і, як наслідок, надлишкова продукція нейронами NO є однією з найважливіших ланок у формуванні пошкодження мозкової тканини [11, 12, 23, 62, 77, 95]. Ген, який кодує синтез eNOS, локалізований на хромосомі 7q36 і складається з 26 екзонів. У екзонах і інтронах локалізовано кілька поліморфних ділянок, які, можливо, визначають генетичну схильність до розвитку судинної патології. Найкраще з них вивчено міссенс-мутацію (Glu298Asp) в екзоні 7 і мінісателіт eNOS4a/4b в інтроні 18 [6, 12, 23, 62, 73]. Результати більшості праць свідчать, що міссенс-мутація (Glu298Asp) не є незалежним генетичним чинником ризику розвитку II [75]. Мінісателіт eNOS4a/4b має 2 алеля, що складаються з 4 (алель 4a) або 5 (алель 4b) тандемних повторів розміром 27 пар нуклеотидів [12, 23]. У популяції частота алеля 4b значно вища, ніж 4a. У низці праць носійство мутантного алеля 4a розглядається як незалежний чинник ризику виникнення II та інфаркту міокарда в китайській популяції [6, 12, 76].

Вивчення механізмів порушення ліпідного обміну, що призводить до розвитку атеросклерозу (АС), є актуальною темою наукових досліджень. Зміна структури і функції генів, що регулюють ліпідний обмін, може бути чинником ризику розвитку ішемічної хвороби мозку, зумовленої АС церебральних судин [2, 11]. Особи з необтяженою щодо АС спадковістю в разі впливу ідентичних атерогенних чинників зовнішнього середовища мають легші (субклінічні) форми захворювань, ніж особи з обтяженою спадковістю [32].

У 60-і роки ХХ століття почалося вивчення чинників, що підвищують схильність до АС [9, 32]. За результатами досліджень сімейних історій захворювань простежувалася підвищена схильність коронарної патології серед родичів хворих на інфаркт міокарда, а переважною причиною смерті родичів хворих на інсульт були атеротромботичні інсульти [9, 32].

Дослідження генів, потенційно залучених до розвитку АС, виявило їх зв'язок з IХС та

інфарктом міокарда, проте подібного зв'язку з розвитком II не знайдено [25, 33, 89, 91, 98]. Це може свідчити про непрямий зв'язок АС магистральних артерій із морфофункціональним станом головного мозку.

Виявлено зв'язок між спадковими дисліпідеміями (сімейна гіпоальфаліпопротеїнемія, сімейна гіперхолестеринемія — гомозиготна форма, гіперліпідемія II-IV типів, танжерська хвороба) і ризиком розвитку атеротромбозу й атеротромботичних II [2, 11]. Досліджується також вплив генів аполіпопротеїнів, ліпопротеїнових рецепторів і ключових ферментів ліпопротеїнового метаболізму на ризик розвитку атеротромботичного II [11, 33].

У осіб з алелем e4 гена аполіпопротеїну E підвищений рівень загального холестерину і холестерину ЛПНЩ. Наявність цього алеля є одним із можливих чинників ризику розвитку каротидного атеротромбозу та II [2, 4, 33].

Одним із тригерних механізмів патогенезу ішемічної хвороби мозку є порушення функціональних властивостей ендотелію, що в подальшому призводить до зміни тону судинної стінки, а також розвитку і прогресування патологічного процесу. Так, ангиографічні дослідження показали високий ступінь подібності топографічної будови каротидних артерій у близьких родичів [6, 35, 48, 60].

Мозковий кровотік залежить не тільки від вираженості атеросклеротичного ураження судин і ступеня стенозу, а й від механізмів, що запобігають розвитку ішемії, — стану колатерального кровообігу, здатності мозкових судин до розширення, індивідуальної чутливості тканини мозку до ішемії. Зазначені гемодинамічні резерви мозку дозволяють існувати «безсимптомним» стенозам за відсутності скарг і об'єктивних клінічних проявів у пацієнтів.

Цікаві результати було отримано під час вивчення асоціації ризику розвитку II і чинників системи гемостазу. У носіїв поліморфізму R353Q — гена VII фактора згортання — показано підвищення його рівня в крові [7]. Однак усі спроби знайти зв'язок між поліморфізмом R353Q і II виявилися марними [15]. Поліморфний варіант P1A2 тромбоцитарного глікопротеїнового рецептора GpIIa/IIIb розглядається як чинник ризику розвитку атеротромботичного II і гострого коронарного синдрому тільки в молодих пацієнтів [7, 15]. С. Kessler та співавт. виявили в гомозигот за алелем G455A гена β -фібриногену високий рівень фібрино-

гену в крові і відзначили високий ризик розвитку ІІ. Проводяться дослідження поліморфізмів у генах ITGA2, GP1BA, ITGB3 і FGB, які асоційовані з підвищеним ризиком розвитку інсультів [65].

Поряд із вивченням молекулярно-генетичних чинників ризику розвитку ІІ одним із найбільш актуальних завдань є дослідження індивідуальних особливостей тканинної відповіді на ішемічне пошкодження мозку. Очевидно, що загибель нейронів при гострій церебральній ішемії відбувається не тільки шляхом некрозу. Таким шляхом клітини гинуть у зоні з найбільшим зниженням кровотоку («ядро інфаркту»). Уздовж внутрішнього кордону ішемічного «ядра» (зона пенумбри) розташовані апоптозні клітини, які, на противагу некротичним, характеризуються сморщенням цитоплазми зі збереженням цілісності органел і мембран, формуванням «апоптозних тілець», які фагоцитуються навколишніми клітинами, що запобігає розвитку запальної реакції [13, 16, 19, 20, 29, 96]. Розширення ішемічної ділянки, ймовірно, відбувається шляхом апоптозу. Отже, регулюючи процес апоптозу, можна розширювати рамки терапевтичного «вікна», що визначається часом життя клітин пенумбри. Апоптоз і некроз запускаються одночасно і паралельно під впливом одних і тих самих стимулів, проте для реалізації апоптозу енергетичний дефіцит клітини повинен бути не настільки великим, адже кількість АТФ поряд із рівнем внутрішньоклітинного кальцію визначають тип клітинної загибелі [13, 23, 29, 67]. Постійний, але слабкий приплив Ca^{2+} у клітину запускає апоптоз, тоді як високий рівень внутрішньоклітинного кальцію спричиняє цитотоксичні процеси некрозу [23, 29, 67, 96]. Можливо також, що ініціація запальної відповіді в процесі загибелі клітин за типом некрозу додатково активує процеси апоптозу за рахунок дії прозапальних цитокінів [13, 16, 19, 85, 96].

Наявність процесів апоптозу через тижні від початку ішемії вказує на те, що клітинна смерть є тривалим динамічним процесом, і навіть відстрочені заходи можуть врятувати клітини. Апоптоз — запрограмований процес смерті клітини. Вивчення генів, задіяних у реалізації апоптозу, і пошук можливостей управління їх експресією — актуальне завдання для наукових досліджень. Одним із найважливіших генів-регуляторів апоптозу є TP53.

Його експресія в нейронах відбувається за перших ознак пошкодження ДНК у відповідь на різні патогенні впливи (такі як оксидантний стрес, ексайтотоксичність, мікрогліальна активація). Роль гена TP53 у формуванні інфаркту головного мозку була продемонстрована на моделі фокальної ішемії в експериментальних тварин. Розмір інфаркту був вірогідно меншим у трансгенних мишей зі зниженим вмістом p53 [12, 13, 16, 19, 23, 61, 96]. У зв'язку з цим особливий інтерес становило дослідження поліморфізму гена TP53 у хворих на ішемічний атеротромботичний інсульт і на хронічну ішемічну хворобу головного мозку і їх сибсів. Визначали діалельний поліморфізм у 5-му екзоні гена TP53, пов'язаного з точковою заміною в сайті впізнавання рестриктаз. Присутність рестрикційного сайту для рестриктази позначали як (+), відсутність — як (-). Статистичний аналіз результатів показав відсутність вірогідних відмінностей у частоті (-) і (+)-алелей між групами хворих, а також між хворими та їх сибсами. У всіх групах переважав гетерозиготний (-/+)-генотип. Також не було виявлено значних відмінностей у розподілі основних чинників ризику розвитку цереброваскулярної патології: рівня артеріального тиску, холестерину крові, наявності цукрового діабету, ІХС, інфарктів міокарда в анамнезі в групах хворих і сибсів із (-/-), (-/+)- і (+/+)-генотипами TP53. Водночас було виявлено вірогідні відмінності присутності поліморфних варіантів гена TP53 залежно від обсягу інфаркту мозку. Ця тенденція спостерігалася вже наприкінці 1-ї доби захворювання і стала високовірогідною до 7-ї і 21-ї доби інсульту. У хворих із малим розміром інфаркту (до 40 см³) вірогідно частіше траплявся (-/-)-генотип TP53 порівняно з (-/+)- і (+/+)-генотипами. У хворих із великими розмірами вогнища (понад 90 см³) (-/-)-генотип не виявлявся, тоді як домінував гетерозиготний (-/+)-генотип [12, 13, 17, 19, 23].

Дану тенденцію було підтверджено на вибірці з 40 хворих з інсультом, що мали два однакових судинних чинники ризику — гемодинамічно значущий стеноз магістральних артерій голови й АГ. У хворих із (-/-)-варіантом переважали інфаркти малого розміру ($p=0,0001$), а у хворих із (-/+)-генотипом — великого розміру ($p=0,016$) [13, 20, 29].

Згідно зі статистикою Байєса, в пацієнтів із (-/-)-генотипом TP53 розвиток малого розміру інфаркту при атеротромботичному ІІ може

бути спрогнозовано з імовірністю більше ніж 65%. У пацієнтів із (-/+)-генотипом з імовірністю 75% можна прогнозувати розвиток великого розміру інфаркту (понад 90 см³) за мінімальною імовірністю малих вогнищ.

Таким чином, виявлено статистично вірогідну залежність обсягу інфаркту від *VamHI*-поліморфізму гена *TP53*. Водночас відсутність відмінностей між розподілом поліморфних варіантів *TP53* у хворих із гострим інсультом, на хронічну ішемічну хворобу мозку та їх здоровими сибсами, ймовірно, свідчить про те, що *TP53* не є визначальним фактом порушення мозкового кровообігу, а впливає на обсяг вже розвиненого інфаркту мозку [12, 13, 17, 20, 29, 61]. Беручи до уваги проапоптотичні властивості транскрипційного фактора *p53*, ці результати, ймовірно, можна вважати підтвердженням участі апоптозу в ішемічному пошкодженні мозку. Отже, результати підкреслюють необхідність розвитку нових нейропротективних напрямків, які можуть приводити до тимчасового пригнічення апоптотичних механізмів і активації захисних шляхів, що включає посилення експресії деяких транскрипційних факторів, трофічних факторів і їх рецепторів, а також стрес-білків і антиоксидантних ферментів.

Цікавим є той факт, що максимальний обсяг інфаркту виявляється в пацієнтів із гетерозиготним *VamHI*-генотипом *TP53*, який найчастіше трапляється в популяції [20, 21, 61, 79]. Можливо, такий тип розподілу ознаки пояснюється феноменом наддомінування, описаним у класичній генетиці. Наддомінування характеризується максимальним проявом негативного ефекту в носіїв гетерозиготного генотипу за спільної дії двох різних алелей одного гена.

Інсульт — це заключна подія в складному ланцюжку взаємопов'язаних процесів, що розвиваються впродовж кількох десятиліть. Унаслідок цього в дослідників виникла ідея використовувати під час вивчення генетичних асоціацій не самі випадки інсульту, а «проміжні» його фенотипи — стани, що мають чітку кількісну оцінку вже на стадії, що передують хворобі, і з великою ймовірністю відображають ризик розвитку інсульту в конкретного індивідуума. Йдеться про еквіваленти II, які можна діагностувати у всіх родичів із групи ризику незалежно від віку. Найбільш поширеними є два «проміжних» фенотипи II: 1) товщина комплексу «інтима-медіа» загальної (внутрішньої) сонної

артерії, легко визначається під час дуплексного сканування, — маркер атеротромботичного інсульту; 2) феномен лейкоареозу під час МРТ-дослідження — маркер лакунарного інсульту.

Ступінь успадкованості цих «проміжних» фенотипів є досить високим. Генетичні чинники детермінують 74,9 і 66,0% варіацій товщини комплексу «інтима-медіа» внутрішньої і загальної сонної артерії (R. Duggirala і співавт.); за іншими даними, внесок генетики у формування міжіндивідуальних відмінностей товщини каротидного комплексу «інтима-медіа» становить 30-40% [38, 46].

Було встановлено, що товщина каротидного комплексу «інтима-медіа» є незалежним чинником ризику розвитку інсульту та інфаркту міокарда [11, 27, 38, 44]. Проведено велику кількість досліджень генетичних асоціацій даної ознаки з алельними варіантами різних генів-кандидатів [10, 24, 27, 38, 44]. Найбільш переконливі асоціації було отримано з алелями генів таких білків:

- інтерлейкін-6 — один з основних цитокінів гострої запальної відповіді, що взаємодіє з маркерами ендотеліальної дисфункції;
- стромельсин-1 (MMP3) — представник родини металопротеїназ, що регулюють акумуляцію позаклітинного матриксу за будь-якого пошкодження тканини, в тому числі при формуванні атеросклеротичної бляшки;
- печінкова ліпаза й апоЕ — синтез і декомпозиції ліпопротеїнів низької і високої щільності;
- АПФ і ангіотензиноген;
- параоксоназ (PON1);
- холестерин-ефір-переносник (СЕРТ) — сприяє обміну нейтральних ліпідів із різними класами ліпопротеїнів плазми;
- метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР).

Таким чином, є підстави вважати, що товщина комплексу «інтима-медіа» загальної (внутрішньої) сонної артерії контролюється низкою генів, що мають пряме відношення до зміни тканинного матриксу, запальних реакцій, окислювального пошкодження ліпопротеїнів і регуляції ліпідного профілю [10, 11, 26, 38, 92].

Для лейкоареозу значущими чинниками виявилися деякі поліморфні алелі гена ангіотензиногену, зчеплені в єдиний гаплотип [11, 38, 47]. Ангіотензиноген реалізує свою дію незалежно від АГ [11, 23, 38, 98].

Чимало генів, що визначають розвиток «проміжних» фенотипів (інтерлейкін-1, апоЕ, ангіотензиноген, параоксоназа), асоційовані також і з розвитком самого інсульту, що істотно підвищує вірогідність отриманих даних.

У 2002 р. S. Gretarsdottir і співавт. [52] уперше шляхом повномасштабного геномного скринінгу картирували ген схильності до мультифакторної форми ІІ на хромосомі 5q12. Через 2 роки на даній хромосомі було ідентифіковано шуканий ген PDE4D, що кодує фосфодіестеразу 4D. У гені PDE4D було виявлено 260 однонуклеотидних поліморфізмів [53].

У ході робіт, проведених дослідниками різних країн із вивчення ролі гена PDE4D, було отримано суперечливі дані. Під час вивчення шведської популяції було підтверджено зчеплення сімейних випадків ІІ з геном PDE4D, а у двох інших європейських популяціях показано, що гаплотип «ризик» зумовлює втричі вищий відносний ризик розвитку атеротромботичного і кардіоеMBOLічного інсульту порівняно із захисним гаплотипом. Зв'язків із лакунарним інсультом виявлено не було [86]. Позитивні асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом у гені PDE4D і інсультом було показано на вибірках із США, Пакистану та Австралії [34, 40, 90]. Ці результати не вдалося відтворити в Європі, де позитивну асоціацію було виявлено тільки в невеликій популяції в Нідерландах [36, 74, 80, 86]. Виявлена роль гена PDE4D у формуванні ризику розвитку ІІ носила самостійний характер і не залежала від стандартних чинників ризику (таких як АГ, цукровий діабет, ІХС, вік і стать). Фосфодіестераза 4D (продукт гена PDE4D) бере участь у селективній дегідратації цАМФ — одного з головних вторинних месенджерів клітини, що регулюють передачу клітинних сигналів і фізіологічну відповідь на різноманітні впливи. Цей фермент експресується в більшості типів клітин, що мають відношення до патогенезу атеросклерозу, — в клітинах гладкої мускулатури та ендотелію судин, Т-лімфоцитах, макрофагах і моноцитах. У клітинах гладеньких м'язів судин низький рівень цАМФ призводить до клітинної проліферації, що частково опосередковується фосфодіестеразою 4D [18, 31, 36, 58, 74, 80, 84].

Дослідження на експериментальних тваринах показали, що підвищення концентрації цАМФ зменшує розмір неінтимального вогнища і пригнічує проліферацію клітин глад-

ких м'язів після пошкодження судини. Таким чином, регуляція цАМФ у гладком'язових і ендотеліальних клітинах судин або в макрофагах може бути ключовим детермінантом ризику розвитку ІІ [11, 18, 36, 50, 53, 74].

Тими ж дослідниками у 2004 р. [59] із використанням вищеописаного підходу був картирований в ісландській популяції ще один локус схильності до ІІ на хромосомі 13q12-13, а потім ідентифікований ген-кандидат — ALOX5AP. Виявилось, що носійство одного з гаплотипів даного гена у 2 рази підвищує ризик розвитку транзиторних ішемічних атак, ішемічних інсультів, інфаркту міокарда. Зв'язок даного гена й ІІ пізніше було підтверджено і на прикладі шотландської популяції.

Ген ALOX5AP кодує 5-ліпооксигеназу — фермент, який активує білок — прямий учасник початкового шляху біосинтезу лейкотрієнів у лейкоцитах та інших клітинах, ініційованого різними стимулами. Лейкотрієни мають безліч прозапальних ефектів, сприяють адгезії лейкоцитів до ендотеліоцитів, вивільненню лізосомних ферментів, генерації супероксидних аніонів, а також підвищують проникність судинної стінки в посткапілярних венулах і спричиняють вазоконстрикторну дію на коронарні артерії [11, 59, 74, 80, 97].

Останнім часом велику увагу приділено ролі 5-ліпооксигенази-опосередкованих шляхів у розвитку АС. В експерименті показано, що використання антагоністів деяких класів лейкотрієнів призводить до блокади атеросклеротичного процесу в трансгенних мишей із генетичним дефектом рецептора ЛНП або апоЕ. Цікавим є той факт, що у хворих із серцево-судинною патологією відзначається підвищення продукції лейкотрієну LTВ4 в нейтрофілах порівняно з контролем. Є підстави припускати, що підвищена регуляція активності 5-ліпооксигенази сприяє формуванню схильності до судинного ураження (прозапальних реакцій, підвищення проникності судинної стінки, прогресування атеросклерозу, нестабільності бляшки тощо) [11, 58, 59, 74, 80].

Функціональність геному людини вивчено лише в 5-10%. Подальше дослідження геному дозволить виявити нові кандидатні гени, відповідальні за реалізацію ішемічного ушкодження головного мозку. Визначення значущих комбінацій поліморфних варіантів генів, що беруть участь у формуванні індивідуального ризику, дозволить використовувати їх для

проведення генетичних скринінг-тестів у осіб із груп ризику з розвитку судинних захворювань мозку. Різні гени схильності до її взаємодіють один з одним і з чинниками середовища, визначаючи в сукупності індивідуальний прогноз. Це дає можливість встановлення індивідуального генетичного профілю. Виявлення поліморфізмів генів, що збільшують ризик розвитку інсульту, дозволяє розробити програму профілактики цього захворювання.

На сьогодні немає можливості проводити дослідження для визначення індивідуального генного поліморфізму в повсякденній клінічній практиці. Однак комплекти для генних аналізів, що визначають гени-кандидати, відповідальні за реалізацію ішемічного пошкодження головного мозку, а отже, і ступінь ризику розвитку інсульту, одного дня стануть доступними для застосування.

Є надія, що майбутні досягнення молекулярної біології і генетики, створення нових технологій, розшифровка геному людини дозволять пролити світло на сутність полігенних захворювань і закономірності взаємодії генотипу з чинниками зовнішнього середовища.

Список використаної літератури

1. Анацкая А.Н. Инфаркт мозга у пациентов пожилого возраста // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2011. — III (8), вып. 2. — С. 74-79.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Генетическая детерминация как независимый фактор риска возникновения мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 3. — С. 25-36.
3. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. — СПб, 2005. — 288 с.
4. Воевода М.И., Шишкин С.В., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм гена АРОЕ и ишемический инсульт в городской популяции Западной Сибири // Бюл. СО РАМН. — 2010. — 30 (3). — С. 119-123.
5. Гайгалайте В., Богуславский Д.Ж. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2002. — Вып. 5. — С. 17-21.
6. Горбачев В.И., Ковалев И.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2002. — Вып. 7. — С. 9-16.
7. Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — 108 (4). — С. 27-30.
8. Давиденкова Е.Ф., Колосова Н.Н., Либерман И.С. Медико-генетическое консультирование в системе профилактики ишемической болезни сердца и инсультов. — Л: Медицина. — 1979.
9. Дзяк Л.А., Цуркаленко Е.С. Инсульт у молодых пациентов // Здоровье Украины. — 2009. — № 5/1. — С. 12-15.
10. Евсевьева М.Е., Кветковская А.А., Ростовцева М.В., Мартынов М.Ю. Комплекс «интима-медиа» в аспекте прогнозирования развития церебрального инсульта у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и ишемической болезнью мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2011. — III (8), вып. 2. — С. 3-8.
11. Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — 341 с.
12. Кольцова Е.А. Роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и р53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга: Автореф. дис ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 35 с.
13. Кольцова К.В. Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (Fas, FADD и каспазы-8) в патогенезе ишемического инсульта: Автореф. дис ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 36 с.
14. Назаров В.В. Инсульт у лиц молодого возраста. Особенности патогенеза и диагностики: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — СПб, 2009. — 38 с.
15. Сердюк И.Е. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом: Автореф. дис ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 22 с.
16. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2001. — Вып. 2. — С. 12-18.
17. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Генетические аспекты ишемического инсульта // Ишемический инсульт. — Орел, 2006. — С. 51-70.
18. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. Ассоциация гена фосфодиэстеразы 4D (PDE4D) с развитием церебрального инсульта у больных московской популяции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2011. — III (4), вып. 2. — С. 3-7.
19. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Ассоциация полиморфизмов генов рецепторного (FADD, Fas) и митохондриального (PARP-1, p53) путей индукции апоптоза с объемом инфаркта мозга у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2007. — Вып. 19. — С. 48-55.
20. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Ассоциация Vam HI RFLP полиморфизма гена p53 с объемом инфаркта мозга у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2003. — Вып. 8. — С. 24-29.
21. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Генетика ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — 101 (4). — С. 10-18.
22. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Полиморфизм гена ангиопревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2001. — Вып. 3. — С. 21-27.
23. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и р53 в развитии основных факторов риска сосудистой патологии головного мозга и в формировании инфаркта мозга // Consillium Medicum. — 2003. — 5 (5). — С. 3-8.

24. Сулина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: достижения и нерешенные вопросы // Труды I Нац. конгресса «Кардионеврология» (Москва, 22-23 сентября 2008 г.). — М., 2008. — С. 67-70.
25. Тулицына Т.В. Молекулярно-генетический анализ факторов риска коронаросклероза и ишемической болезни мозга: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2007. — 31 с.
26. Халимова Х.М., Мухамедов Р.С., Якубова М.М. Ишемический инсульт: клинико-молекулярно-генетические аспекты // Укр. мед. альманах. — 2008. — II (1) (додаток). — С. 99-101.
27. Чиныбаева Л.А., Каражанова Л.К., Капакова М.А. Семейная предрасположенность к инсульту // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2009. — Вып. 5. — С. 27-31.
28. Чистяков Д.А., Воронько О.Е., Савостьянов К.В. и др. Полиморфные маркеры генов эндотелиальной NO-синтазы и сосудистого рецептора ангиотензина II и предрасположенность к ишемической болезни сердца // Генетика. — 2000. — 36 (12). — С. 1707-1711.
29. Шетова И.М. Роль полиморфных вариантов генов-регуляторов апоптоза: поли (АДФ-рибозы) полимеразы-1, апоптоз-индуцирующего фактора и p53 в патогенезе ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 35 с.
30. Шмидт Е.В. и др. Сосудистые заболевания нервной системы. — М: Медицина, 1975. — 662 с.
31. Bak S., Gaist S., Sindrup H. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins // Stroke. — 2002. — 33. — P. 769-774.
32. Bejot Y. Stroke in the very old: incidence, risk factor, clinical features, outcomes and access to resources — a 22-year population based study // Cerebrovasc. Dis. — 2010. — Vol. 29. — P. 111-121.
33. Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population: a review // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 206, № 1. — P. 17-30.
34. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke // Hum. Mutation. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 776-795.
35. Bevan S., Markus H.S. The genetics of stroke // ACNR. — 2004. — 4. — P. 9-11.
36. Bevan S., Porteous L., Sitzer M., Markus H.S. Phosphodiesterase 4D gene, ischemic stroke and asymptomatic carotid atherosclerosis // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 949-953.
37. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertension. — 1994. — Vol. 24, № 1. — P. 63-69.
38. Bots M.L., Dijk J.M., Oren A., Grobbee D.E. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence // Hypertension. — 2002. — Vol. 20. — P. 2317-2325.
39. Brass L.M., Shaker L.A. Family History in patients with transient ischemic attack // Stroke. — 1999. — Vol. 2. — P. 837-841.
40. Brophy V.H., Ro S.K., Rhee B.K. et al. Association of phosphodiesterase 4D polymorphism with ischaemic stroke in a US population stratified by hypertension status // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1385-1390.
41. Burke W., Atkins D., Gwinn M. et al. Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public // Am. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 156. — P. 311-318.
42. Celentano A., Mancini F.P., Crivaro M. Cardiovascular risk factors, angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 83. — P. 1196-1200.
43. Chen R.L. Ischemic stroke in the older: an overview of evidence // Nat. Rev. Neurol. — 2010. — Vol. 6. — P. 256-265.
44. De Grote, Hovingh G.K., Wiegman A. et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 133-138.
45. Del Zotto E., Pezzini A., Grassi M. et al. Synergistic effect of apolipoprotein E polymorphisms and cigarette smoking on risk of ischemic stroke in young adults // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 438-442.
46. 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.
47. Elbaz A., Maller C. Association between the ACE4656 (CT)2/3 polymorphism and plasma ACE level with lacunar stroke in the Genic study // Cerebrovasc. Dis. — 1998. — Vol. 8. — P. 14-28.
48. Flossmann E., Schulz U.G., Rohlwell P.M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 212-227.
49. Fonarow G.C., Reeves M.J., Zhao X. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trend, and outcomes in patients with ischemic stroke // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 879-891.
50. Giovannoni M.P., Cezari N., Graziano A. et al. Synthesis of pyrrolo (2, 3-d) pyridazinones as potent, subtype selective PDE4 inhibitors // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. — 2007. — Vol. 22. — P. 309-318.
51. Grassi M., Pezzini A., Lacoviello L. et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2007. — Vol. 78. — № 3. — P. 271-276.
52. Gretarsdottir S., Sveinbjornsdottir S., Jonsson H.H. et al. Localization of a susceptibility gene for common forms of stroke to 5ql2 // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 70. — P. 593-603.
53. Gretarsdottir S., Thorleifsson S., Reynisdottir S.T. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke // Nat. Genet. — 2003. — Vol. 35. — P. 131-138.
54. Grinberg L.T., Thal D.R. Vascular pathology in the aged human brain // Acta Neuropathol. — 2010. — Vol. 119. — P. 277-290.
55. Gulcher J.R. Genes contributing to risk for common forms of stroke // Trends Mol. Med. — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. 217-224.
56. Hamosh A., Scott A.F., Amberger J. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders // Nucleic Acids Res. — 2002. — Vol. 30. — P. 52-55.
57. Hassan A., Hugh S., Markus A. Genetics and ischemic stroke // Brain. — 2000. — Vol. 123. — P. 1784-1812.
58. Hegele R.A., Dichgans M. Update in genetics of stroke and cerebrovascular disease 2007 // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 252-254.
59. Helgadottir A., Manolescu A., Gretarsdottir S. et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke // Nat. Genet. — 2004. — Vol. 36. — P. 233-239.
60. Herrmann S., Paul M. Studying genotype-phenotype relationships: cardiovascular disease as an example // J. Mol. Med. — 2002. — Vol. 80, № 5. — P. 282-289.
61. Hong L.Z. p53-mediated neuronal cell death in ischemic brain injury // Neurosci. Bull. — 2010. — Vol. 26, № 3. — P. 232-240.

62. Hou L. Association of a 27-bp polymorphism in the NOS gene with ischemic stroke in Chinese patients // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56, № 4. — P. 490-496.
63. Kalkanli S., Ayyildiz O., Tiftik N. Factor V Leiden mutation in venous thrombosis in southeast Turkey // *Angiology*. — 2006. — Vol. 57, № 2. — P. 193-196.
64. Kelly P.J., Rosand J., Kistler J.P. Homocysteine, MTHFR677-T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis // *Neurology*. — 2002. — Vol. 59. — P. 529-536.
65. Kessler C., Walter R. et al. Apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 2280-2884.
66. Khaw K.T., Barrett-Connor E. Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women // *Am. J. Epidemiol.* — 1986. — Vol. 123. — P. 59-66.
67. Kidwell C.S., Alger J.R., Saver J.L. Evolving paradigms in neuroimaging of the ischemic penumbra // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 2662-2665.
68. Killy D.K., Wolf P.A., Cupples L.A., et al. Familial aggregation of stroke the Framingham study // *Stroke*. — 1993. — P. 24-29.
69. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published study // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 146, № 6. — P. 948-957.
70. Kropp S., Dong-Si T., Genius J. A common polymorphism of the protein Z gene is associated with protein Z plasma levels and the risk of cerebral ischemia in the young // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35, № 1. — P. 40-45.
71. Liao D., Myers R., Hunt S. et al. Familial history of stroke and stroke risk. The family heart study // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28. — P. 1908-1912.
72. Lin J.J., Yu EnK. C. Angiotensin-converting gene polymorphism & cerebrovascular disease in the Chinese population // *Salzburg Conference 20th*. — 1999. — Vol. 11. — P. 3-6.
73. Liu K., Li Q., Zhang L. The dynamic detection of NO during stroke and reperfusion in vivo // *Brain Inj.* — 2009. — Vol. 5, № 23. — P. 450-458.
74. Lohmussaar E., Gschwendtner A., Mueller J.C. ALOX5AP gene and PDE4D gene in a central European population of stroke patients // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 731-736.
75. MacLeod M.J., Dahiyat M.T. No association between the Glu/Asp polymorphism of NOS3 gene & ischemic stroke // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53, № 2. — P. 418-420.
76. Markus H. Genes for stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 75, № 9. — P. 1229-1231.
77. Martin M.C., Martinez A., Mendoza J.L. et al. Influence of the NOS2A on inflammatory bowel disease susceptibility // *Immunogenetics*. — 2007. — Vol. 59, № 11. — P. 833-837.
78. Matarin D., Pruisen O., Kappelle L.J. et al. Genetic association studies in ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — Vol. 27. — P. 290-294.
79. Matarini M., Singleton A., Hardy J., Meschia J. The genetics of ischaemic stroke // *J. Internal Med.* — 2010. — Vol. 267. — P. 139-155.
80. Meschia J.F., Brott T.G., Brown R.D. Jr. Phosphodiesterase 4D and 5-lipoxygenase activating protein in ischemic stroke // *Ann. Neurol.* — 2005. — Vol. 58. — P. 351-361.
81. Meschia J.F., Brott T.G., Brown R.D. Jr. The Ischemic Stroke Genetics Study (ISGS) protocol // *Med. Genet.* — 2003. — Vol. 3, № 4. — P. 225-228.
82. Meschia J.F., Brown R.D., Brott T.G. The Siblings with Ischemic Stroke Study (SWISS) protocol // *Med. Genet.* — 2002. — Vol. 3, № 1. — P. 118-120.
83. Morrison A.C., Brown A., Kardia S.L. et al. Evaluation of the context-dependent effect of family history of stroke in a genome scan for hypertension // *Stroke*. — 2003. — Vol. 35. — P. 1170-1175.
84. Munshi A., Kaul S. Stroke genetics — focus on PDE4D gene // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 188-192.
85. Nanetti L., Taffi R., Vignini A. et al. Reactive oxygen species plasmatic levels in ischemic stroke // *Mol. Cell Biochem.* — 2007. — Vol. 303, № 1-2. — P. 19-25.
86. Nilsson-Ardnor S., Wiklund P.G., Lindgren P. Linkage of ischemic stroke to the PDE4D region on 5q in a Swedish population // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 8. — P. 1666-1671.
87. Park E-M., Cho S., Frys K.A. Inducible NO-synthase contributes to gender differences in ischemic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2006. — Vol. 26. — P. 392-401.
88. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E.S. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36, № 3. — P. 533-539.
89. Rastenyte D., Tuomilehto J., Sarti C. Genetics of stroke — a review // *Acta Neurol. Scand.* — 2009. — Vol. 119, № 6. — P. 356-363.
90. Saleheen D., Bukhari S., Haider S.R. et al. Association of phosphodiesterase 4D gene with ischaemic stroke in a Pakistani population // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 2275-2277.
91. Schmidt H., Schmidt R., Niederkorn K. Beta-fibrinogen gene polymorphism (C148 T) is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18, № 3. — P. 487-492.
92. Shi C., Kang X., Wang Y., Zhou Y. The coagulation factor V Leiden, MTHFR677T variant and eNOS4ab polymorphism in young Chinese population with ischemic stroke // *Clin. Chim. Acta.* — 2008. — Vol. 396, № 1-2. — P. 7-9.
93. Taffi R., Nanetti L., Mazzanti L. Plasma levels of nitric oxide and stroke outcome // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255, № 1. — P. 94-98.
94. Welin L., Tibblin G. et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913 // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317. — P. 521-526.
95. Willmot M., Gibson C., Gray L. Nitric oxide synthase inhibitors in experimental ischemic stroke // *Med. Stroke*. — 2005. — Vol. 39, № 3. — P. 412-425.
96. Yuan J., Horvitz H.R. A firstinsight into the molecular mechanisms of apoptosis Cell // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36. — P. 53-56.
97. Zee R.Y., Cheng S., Hegener H.H. Genetic variants of ALOX5AP, and risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case-control approach // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37, № 8. — P. 2007-2011.
98. Zhu S., Meng Q.H. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis // *Clin. Chem. Lab. Med. Stroke*. — 2006. — Vol. 44. — P. 282-284.

Надійшла до редакції 06.03.2018 року