

УДК 616.831-005

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В.

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, e-mail: kovaleva_elen66@mail.ru;
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет
Минздрава России», Новосибирск*

Последние десятилетия ознаменованы прорывом в исследованиях факторов риска возникновения такого распространенного и социально значимого заболевания, как инсульт. Столь мощный фактор, как наследственная предрасположенность, ранее мог быть оценен только по семейному анамнезу, но в настоящее время становится возможным определять риск развития острых нарушений мозгового кровообращения для каждого отдельного человека. Проведение обширных полногеномных исследований позволило определить новые генетические предикторы инсульта, в том числе ишемического, которые являются неизменными в течение всей жизни. Диагностические методы, основанные на выявлении мутаций в генах различных ферментно-метаболических систем (гемостаза, фолатного цикла, клеточной сигнальной системы, воспалительных реакций), позволяют оценивать степень риска ишемического инсульта в зависимости от его подтипа. На основании знаний о патогенезе можно выделить генетические факторы риска для кардиоэмболического, атеротромботического, лакунарного инсультов для каждого пациента. Проведение молекулярно-генетической диагностики позволяет применить новые методы лечения и профилактики инсульта с позиций предиктивной и персонализированной медицины.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетика, фактор риска, персонализированная медицина

GENETIC PREDICTORS OF ISCHEMIC STROKE: MODERN CONCEPTION

Kovaleva E.V., Doronin B.M., Morozov V.V., Seryapina Y.V.

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of Siberian Branch of Russian Academy
of Science, Novosibirsk, e-mail: kovaleva_elen66@mail.ru;
Novosibirsk state medical University of the Ministry of health of Russia, Novosibirsk*

The last decade has seen a breakthrough in the study of risk factors for such a widespread and socially significant diseases, such as stroke. Such a powerful factor as heredity, could previously only be assessed on the family history, but it is now becoming possible to determine the risk of stroke for each individual. Conducting extensive genome-wide associated studies has allowed to define new genetic predictors stroke, including ischemic, which is unchanged throughout life. There are diagnostic methods based on the detection of mutations in the genes of different enzymatic and metabolic systems, such as hemostatic cascade, folate cycle, cell signaling system, inflammatory reactions, etc. It allow us to assess the risk of ischemic stroke, depending on the subtype. Based on the knowledge of the pathogenesis, it is possible to formulate a genetic risk factors for cardioembolic, atherothrombotic, lacunar strokes for each patient. Conducting molecular genetic diagnostics allows to apply new methods of treatment and prevention of stroke in terms of predictive and personalized medicine.

Keywords: ischemic stroke, genetics, risk factor, personalized medicine

Последнее десятилетие ознаменовалось трансформацией традиционных подходов в медицине в индивидуальные программы лечения и реабилитации для каждого пациента в отдельности. Благодаря широкому внедрению принципов персонализированной и предиктивной медицины удалось достигнуть успехов в ранней диагностике. Очевидно, что реализация всех этих принципов возможна только при оценке комплекса факторов риска, характерных для конкретного больного, – как модифицируемых, так и конституциональных. Среди конституциональных факторов особое место занимает генетический статус пациента, его наследственная предрасположенность к возникновению того или иного состояния. В связи с этим особое внимание исследователей привлечено к поиску и оценке потенциальных генетических факторов риска,

особенно для таких многообразных и полиэтиологических заболеваний, как сердечно-сосудистые. Современные молекулярно-генетические методы диагностики открывают новые перспективы для диагностики, лечения и прогнозирования исхода острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе ишемического характера [14].

Необходимо отметить, что непосредственным предметом поиска при выявлении ассоциативных связей являются однонуклеотидные, или точечные, замены оснований в генах (SNP), детерминирующих компоненты той или иной молекулярно-биологической системы. Замещение одного нуклеотида в одном или обоих аллелях гена обуславливает эффект мутации – снижение функциональной активности кодируемой молекулы, значительно реже возможны варианты усиления функции или же ее полного исчезновения.

Исходя из известных патогенетических механизмов развития ишемического инсульта, исследовательский поиск направлен по основным ферментно-метаболическим системам: воспалительный каскад, гемореологические реакции, оксидативный стресс, молекулярные механизмы сигнальных взаимодействий. Проведен ряд исследований для поиска новых кандидатных полиморфных вариантов, влияющих на риск развития ОНМК, а также полногеномных, включающих сотни и тысячи пациентов, для выявления ассоциации уже известных генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний с возникновением инсульта. Подобный подход позволяет не только установить максимальное количество ассоциированных с инсультом мутаций, но и проследить связь ОНМК с другой соматической патологией. Также в практике имеет место генотипирование по определенным аллельным вариантам.

В мире накоплено немало сведений, позволяющих судить о возможной генетической предрасположенности пациента к возникновению и/или более тяжелому течению ишемического инсульта. Результаты наиболее ранних исследований свидетельствуют о значительном риске инсульта при его наличии у ближайших родственников, большое внимание уделялось таким наследственным состояниям, как гипергомоцистеинемия, метаболический синдром, гипертоническая болезнь [7]. Впоследствии, с появлением и широким внедрением молекулярно-генетических методов исследования, началась расстановка акцентов на конкретных полиморфных аллелях. Так, еще 10 и более лет назад изучены ассоциации риска ишемического инсульта с гипергомоцистеинемией и носительством полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы, факторов свертывания крови, в частности, FV Лейден [7], регуляции воспалительных механизмов [4], систем сигнальной рецепции клеток – NOTCH3, PDE4D [4]. Однако исследования были весьма разрозненны по всему миру. Проведение в последние годы крупных мета-анализов, включающих десятки исследовательских работ, позволяет более достоверно составить представление о генетических факторах риска инсульта.

Исследователи единогласны в мнении о том, что изучение генетической предрасположенности возможно только с учетом клинического подтипа ишемического инсульта в связи со значительными различиями в патофизиологических процессах. Таким образом, представлено распределение в зависимости от клинического подтипа.

Атеротромботический инсульт. Крупнейшее европейское мета-аналитическое исследование последних лет – METASTROKE (2012) [16] – продемонстрировало наиболее сильные ассоциации с развитием атеротромботического инсульта полиморфных аллелей гена HDAC9 – гистоносовой деацетилазы, фермента, ответственного за изменение организации хроматина и транскрипцию генов. Также 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 [8, 13]. 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 [3]; изменения структуры гена аполипопротеина E APOE, ответственного за утилизацию холестерина из системного кровотока [3, 9]. Также для европеоидной популяции выявлены ассоциации наличия SNP rs505922 в гене ABO, детерминирующем группу крови, с атеротромботическим инсультом [18]. В ходе оценки кандидатных полиморфных вариантов по результатам полногеномных исследований выявлен повышенный риск атеротромботического инсульта у носителей аллельного варианта гена регулятора 1 фосфатазы и актина PNACTR1 [2].

Кардиоэмболический инсульт. Уже упомянутое исследование METASTROKE (2012) [16] демонстрирует значительный риск развития кардиоэмболического инсульта для носителей мутации в генах транскрипционных факторов PITX2 и ZFX3, отношение шансов составило 1,36 и 1,25 соответственно. Аналогичные результаты получены в независимом исследовании в Великобритании [2]. Оба локуса имеют ассоциации с риском развития фибрилляции предсердий [5, 6], наличие которой является ведущим фактором риска кардиоэмболического инсульта. SNP rs505922 в гене ABO, детерминирующем группу крови, также повышает риск возникновения кардиоэмболического инсульта [18]. В исследовании, проведенном в США, показан

высокий риск развития кардиоэмболического инсульта при носительстве варианта 9p21 rs1333040 в европеоидной популяции с отношением шансов 1,55 [8]. В России при изучении славянской популяции выявлен повышенный риск развития кардиоэмболического инсульта у носителей варианта SNP rs1842993 на 7 хромосоме [15].

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% [2]. 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 [3].

Общие факторы риска. 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 NINJ2 – 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 [8].

Сведения о генетических факторах риска для представителей африканского этноса немногочисленны. По результатам исследований афро-американской популяции, вариант 9p21 rs1333040 и PSMA6 вариант rs1048990 достоверно повышают риск возникновения ишемического инсульта вне зависимости от клинического подтипа, отношение шансов 0,65 и 0,31 соответственно [8]. Прочие исследования не содержат прямых указаний на принадлежность пациентов к африканской расе.

Исследования, проведенные в регионах Восточной и Южной Азии, отличаются меньшим масштабом и в большинстве случаев не подразделяют выборки пациентов по клиническому подтипам инсульта. Тем не менее получены достоверные данные для объединенных групп. В популяции Китая выявлена генетическая предрасположенность к возникновению ишемического инсульта у носителей полиморфных вариантов генов системы биосинтеза лейкотриенов ALOX5AP rs4073259 [21], эндотели-

альной NO-синтазы 4b/a, T-786C и G894T [17], ангиотензинпревращающего фермента ACE I/D [22], 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, 20]. В исследованиях, проведенных в Китае и Японии, обнаружен повышенный риск развития инсульта для аллельных вариантов гена протеин киназы C PRKCH [10]. 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, однако связи с клиническим подтипом инсульта также не были выяснены [19].

Попытки изучения генетической предрасположенности к ишемическому инульту в славянской популяции в России единичны. Кроме уже упомянутого [15], проведено исследование ассоциации полиморфизмов FXII, параоксоназы PON, гипоксия-индуцирующего фактора HIF1a, Grp1ba, цитохрома P450 с возникновением ишемического инсульта. Показано, что варианты PON1A/-х PON2 GG повышают риск инсульта с отношением шансов 3,5 [1].

Несмотря на большое количество накопленной информации о факторах генетической предрасположенности к развитию того или иного подтипа ишемического инсульта, остается не до конца ясной роль подобных генетических исследований в современной персонализированной медицине. С одной стороны, в практике имеют место хорошо зарекомендовавшие себя генетические тесты для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, атеросклеротическое поражение сосудов, тромбофилии и многие другие), но, с другой стороны, эти тесты мало применимы для оценки риска развития инсульта [12]. В общем случае неудачи их использования обусловлены многообразием и разнонаправленностью патофизиологических процессов, приводящих к ишемии головного мозга. Именно поэтому так целесообразно проведение молекулярно-генетических исследований с опорой на клинические критерии. И, несмотря на то, что для каждого подтипа ишемического инсульта уже получены сведения о факторах риска, остаются надежды обнаружить

общие, фундаментальные генетические маркеры, позволяющие диагностировать и прогнозировать течение инсульта с разными клиническими проявлениями.

Список литературы/References

1. 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.
2. 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.
3. Dobbie S., Seshadri S. Genetics of atherothrombotic and lacunar stroke // *Circ Cardiovasc Genet*. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 191–198.
4. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke // *Lancet Neurol*. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 149–161.
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. 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.
7. Hassan A., Markus H.S. Genetics and ischaemic stroke // *Brain*. – 2000. – Vol. 123, № 9. – P. 1784–1812.
8. Heckman M.G., Soto-Ortolaza A.I., Diehl N.N., Rayaprolu S., Brott T.G., Wszolek Z.K., Meschia J.F., Ross O.A. Genetic variants associated with myocardial infarction in the PSMA6 gene and Chr9p21 are also associated with ischaemic stroke // *Eur J Neurol*. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 300–308.
9. 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.
10. Kubo M. Genetic risk factors of ischemic stroke identified by a genome-wide association study // *Brain Nerve*. – 2008. – Vol. 60, № 11. – P. 1339–1346.
11. 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.
12. Markus H.S. Stroke genetics: prospects for personalized medicine // *BMC Med*. – 2012. – № 10. – P. 113.
13. Markus H.S., Mäkelä K.M., Bevan S., Raitoharju E., Oksala N., Bis J.C., O'Donnell C., Hainsworth A., Lehtimäki T. Evidence HDAC9 Genetic Variant Associated With Ischemic Stroke Increases Risk via Promoting Carotid Atherosclerosis // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 5. – P. 1220–1225.
14. Meschia J.F. New Information on the Genetics of Stroke // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 35–41.
15. Shetova I.M., Timofeev D.I., Shamalov N.A., Bondarenko E.A., Slominskiĭ P.A., Limborskaia S.A., Skvortsova V.I. The association between the DNA marker rs1842993 and risk for cardioembolic stroke in the Slavic population // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. – 2012. – Vol. 112, № 2. – P. 38–41.
16. Traylor M., Farrall M., Holliday E.G., Sudlow C., Hopewell J.C., et al. (2012). Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol*. – 2012. – № 11. – P. 951–962.
17. Wang M., Jiang X., Wu W., Zhang D. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in Asian population: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e60472.
18. Williams F.M.K., Carter A.M., Hysi P.G., Surdulescu G., Hodgkiss D., et al. (2013). Ischemic Stroke Is Associated with the ABO Locus: The EuroCLOT Study // *Ann Neurol*. – 2013. – Vol. 73, № 1. – P. 16–31.
19. Yadav S., Hasan N., Marjot T., Khan M.S., Prasad K., Bentley P., Sharma P. Detailed Analysis of Gene Polymorphisms Associated with Ischemic Stroke in South Asians // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e57305.
20. Zhang G., Li W., Li Z., Lv H., Ren Y., Ma R., Li X., Kang X., Shi Y., Sun Y. Association between paraoxonase gene and stroke in the Han Chinese population // *BMC Med Genet*. – 2013. – № 14. – P. 16.
21. Zhang S., Xu M., Zhang C., Qu Z., Zhang B., Zheng Z., Zhang L. Association of ALOX5AP gene single nucleotide polymorphisms and cerebral infarction in the Han population of northern China // *BMC Med Genet*. – 2012. – № 13. – P. 61.
22. 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.

Рецензенты:

Постнов В.Г., д.м.н., профессор, лаборатория нейрореанимации, НИИПК им. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск;

Чернявский А.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией НИИПК им. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 18.09.2013.