

УДК 575.174.015.03: 616.831 – 005.1 – 07

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАБАЙКАЛЬЕ

Страмбовская Н.Н.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: strambovskaaya@yandex.ru

После генотипирования с использованием ПЦР проведен анализ частот аллелей и генотипов 19 однонуклеотидных полиморфизмов генов – потенциальных предикторов ишемического инсульта у 250 больных инфарктом мозга и у резидентов, не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии, сходных по полу и возрасту в Забайкалье. Выявлена ассоциация заболевания с носительством генотипов *SELP-1087GA* (OR = 1,85; 95%CI: 1,18–2,92), *SELE-128SerPro* (OR = 3,63; 95%CI: 2,29–5,75), *ApoC3-3238CG* (OR = 1,89; 95%CI: 1,17–3,04) и аллелей *SELP-1087A* (OR = 1,47; 95%CI: 1,0–2,18), *SELE-128Pro* (OR = 2,6; 95%CI: 1,77–3,81), *ApoC3-3238G* (OR = 1,62; 95%CI: 1,07–2,44), *CNTF-103A* (OR = 1,38; 95%CI: 0,89–2,16). Построена статистическая модель прогнозирования развития ишемического инсульта, представленная в виде уравнения, в котором вероятность развития заболевания приближена к 1 при наличии аллелей *SELE-128Pro*, *CNTF-103A*, *ApoC3-3238G* и генотипов *SELE-128 Ser/Pro*, *ApoE-3100C/C*, *ApoC3-3238C/G*, *SELP-1087G/A*, *BDNF-196A/A*, *CNTF-103A/A*.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетический полиморфизм, предрасположенность, прогнозирование

PROGNOSTIC ROLE GENETIC POLYMORPHISMS FOR ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN TRANSBAIKAL REGION

Strambovskaaya N.N.

Chita State Medical Academy in Russian Federation, Chita, e-mail: strambovskaaya@yandex.ru

After genotyping (polymerase chain reaction method) the analysis frequencies of alleles and genotypes for 19 single nucleotide polymorphisms genes – potential predictors an ischemic stroke at 250 patients with cerebral infarction and in the control group without it similar in sex and age in Transbaikal region was carried out. The relation of a disease with a carriage of genotypes *SELP-1087GA* (OR = 1,85; 95%CI: 1,18–2,92), *SELE-128SerPro* (OR = 3,63; 95%CI: 2,29–5,75), *ApoC3-3238CG* (OR = 1,89; 95%CI: 1,17–3,04) and alleles *SELP-1087A* (OR = 1,47; 95%CI: 1,0–2,18), *SELE-128Pro* (OR = 2,6; 95%CI: 1,77–3,81), *ApoC3-3238G* (OR = 1,62; 95%CI: 1,07–2,44), *CNTF-103A* (OR = 1,38; 95%CI: 0,89–2,16) is revealed. The statistical model of forecasting of development for ischemic stroke is constructed and presented in the form of equation, which participants are *SELE-128Pro*, *CNTF-103A*, *ApoC3-3238G* alleles and *SELE-128 Ser/Pro*, *ApoE-S/S*, *ApoC3-S/G*, *SELP-1087G/A*, *BDNF-196A/U*, *CNTF-103A/A*.

Keywords: ischemic stroke, genetic polymorphism, predisposition, prediction

Доказанными и модифицируемыми факторами риска инсульта остаются артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия, фибрилляция предсердий, стеноз каротидных артерий, ожирение, малоподвижный образ жизни и ряд других [2, 8]. Однако генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов выявили ряд генетических маркеров, предрасполагающих к развитию ишемической болезни сердца и церебральному инульту. Несомненно, что комбинация результатов генетического тестирования с традиционными факторами позволяет повысить предсказательную способность оценки риска сердечно-сосудистых событий [8]. Однако данные о генетическом полиморфизме, полученные от разных этнических или территориальных групп весьма противоречивы.

Цель работы – описать частоты генотипов и аллелей полиморфизма генов потенциальных предикторов цереброваскуляр-

ных заболеваний: *AGT-521C > T* (rs4762), *AGT-704T > C* (rs699), *AGTR1-1166A > C* (rs5186), *Gpla-807C > T* (rs1126643), *GpIlla-1565T > C* (rs5918), *GpIbfa-434C > T* (rs2243093), *P2RY12-H1 > H2* (C139T,T74C,G52T,ins801) (rs482), *SELP-1087G > A* (rs6131), *SELE-128Ser > Pro* (rs5361), *SELE-554Leu > Phe* (rs5355), *MTHFR-677C > T* (rs1801133), *MTHFR-1298A > C* (rs1801131), *MTR-2756A > G* (rs1805087), *MTRR-66A > G* (rs1801394), *PONI-78A > G* (rs662), *ApoC3-3238C > G* (rs5128), *ApoE-3100T > C* (rs769452), *CNTF-103G > A* (rs55890), *BDNF-196G > A* (rs6265) у больных ишемическим инультом, а также у резидентов популяции Забайкальского края, не имеющих признаков цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы исследования

Методом сплошной выборки в процесс исследования были включены 250 больных атеротромботическим и лакунарным ишемическим инультом

в возрасте $60,2 \pm 9,5$ лет (123 женщины, 127 мужчин). В большинстве случаев (98,2%) диагноз инфаркт мозга был подтвержден нейровизуализационными методами (преимущественно КТ). В контрольную группу методом сплошной выборки были включены 211 неродственных человек $51,5 \pm 13,7$ лет (119 женщин и 92 мужчины), проживающих в Чите и не имеющих объективных признаков цереброваскулярной патологии.

Для выявления генетического полиморфизма использовалась полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в агарозном геле (PCR-EPh) либо в режиме реального времени (PCR-Rt) (амплификаторы «MAXYGENE», Германия; «ДТ-96», Россия) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови (ДНК-экспресс кровь, НПФ «Литех», Москва) с использованием комплекта реагентов «КардиоГенетика тромбофилия» (ООО «ДНК-Технология», Москва) и отдельных SNP-наборов, соответствующих выявленному полиморфизму (НПФ «Литех», Москва, ООО «ДНК-Технология», Москва).

Для оценки соответствия частот генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга (HWE) и для сравнения распределения частот генотипов и аллелей в двух группах наблюдения использовали критерий χ^2 . Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (RR) и отношения шансов (OR) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% CI). Для выявления зависимости между развитием заболевания и носительством изучаемого полиморфизма использовался метод бинарной логистической регрессии с представлением χ^2 Вальда. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StatSoft, USA).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА, протокол № 2 от 06.11.2009 г., все респонденты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, октябрь 2008).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате молекулярно-генетического исследования были определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов, частоты которых не отклонялись от равновесия Харди – Вайнберга (HWE, $p > 0,05$) как в группе больных инсультом, так и у здоровых исследуемых. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов каждого из SNP между клинической и контрольной группами для *AGT-521C > T*, *AGT-704T > C*, *AGTRI-1166A > C*, *Gp1a-807C > T*, *Gp11a-1565T > C*, *Gp1βa-434C > T*, *P2RY12-H1 > H2* (C139T,T74C,G52T,ins801), *SELE-554Leu > Phe*, *MTHFR-677C > T*, *MTHFR-1298A > C*, *MTR-2756A > G*, *MTRR-66A > G*, *PON1-78A > G*, *ApoE-3100T > C*,

BDNF-196G > A значимых различий выявлено не было, однако почти каждый из полиморфных маркеров у больных ОНМК имел относительное частотное преимущество мутантного аллеля и (или) имеющего этот аллель генотипа (табл. 1). Значимое различие частот показали: полиморфизм генов молекул адгезии *SELP-1087G > A*, *SELE-128Ser > Pro*, аполипопротеина *C3 ApoC3-3238C > G* и цилиарного нейротрофического фактора *CNTF-103G > A*.

Участие данного полиморфизма в патогенезе ишемического инсульта можно предположить через измененный эффект кодируемых этими генами белков. Так, P-селектин тромбоцитов важнейший белковый комплекс, опосредующий адгезию пластинок к моноцитам, нейтрофилам и лимфоцитам и активирующий интергрины, необходимые для прочной адгезии тромбоцитов [1]. E-селектины также способны вступать во взаимодействие с лейкоцитами, обеспечивая им миграцию, в частности, в зону воспаления. Повышенная экспрессия этих молекул отмечается в атеросклеротических бляшках, и это позволяет предполагать роль селектинов в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца [9]. Известно, что полиморфизм P-селектина (*thr715pro*), как и полиморфизм E-селектина (*ser128arg*) ассоциированы с увеличенным риском преждевременных коронарных заболеваний сердца [9]. Кроме этого, гомозиготный вариант *SELE-128Ser > Pro* 4-кратно увеличивает риск развития рецидивирующего тромбоэмболизма [7], а у больных ишемическим инсультом после поправки на другие факторы риска (например, гипертония, диабет, курение табака, потребление алкоголя), он дает риск развития инсульта в 2,73 раза [4]. Mehran Haidari и соавторы (2009) назвали *SELE-128Ser > Pro* и *SELE-554Leu > Phe* независимыми факторами риска инфаркта мозга, которые при сочетании минорных аллелей давали сильнейшую восприимчивость к инульту $OR = 5,89$ [8].

Учитывая, что в исследовании участвовали пациенты преимущественно с атеротромботическим вариантом инфаркта мозга и, опираясь на вышеописанные данные, можно предположить, как косвенное участие данного полиморфизма в развитии инсульта путем инициации и прогрессии атерогенеза, так и их прямой эффект. Ведь *SELP-1087G > A*, *SELE-128Ser > Pro* вызывают преждевременную и стойкую экспрессию одноименных молекул, что, несомненно, сказывается на функции тромбоцитов, усиливая их адгезивные свойства и стимулируя сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у больных ишемическим инсультом и в контрольной группе

Полиморфизм	SNP-ID	Аллель	Частота аллеля, P		χ^2 , (p) df* = 1	OR* (95% CI)	Генотип	Частота генотипа, %		χ^2 , (p) df* = 2	OR* (95% CI)
			КТ	ОНМК				КТ	ОНМК		
AGT Thr174Met	rs4762	-521C -521T	0,9 0,1	0,89 0,11	0,53, (0,47)	0,85 (0,35–1,31) 1,17 (0,86–1,81)	-521CC -521CT -521TT	82,1 16,4 1,5	78,8 20 1,2	1,0, (0,61)	0,81 (0,51–1,3) 1,27 (0,78–2,07) 0,8 (0,16–4,02)
AGT Met235Thr	rs699	-704T -704C	0,57 0,43	0,44 0,56	0,03; (0,85)	0,98 (0,75–1,27) 1,03 (0,78–1,34)	-704TT -704TC -704CC	34 45,5 20,5	21,2 46 32,8	0,08; (0,96)	1,0 (0,63–1,58) 0,95 (0,66–1,39) 1,06 (0,71–1,58)
AGTR1	rs5186	-1166A -1166C	0,76 0,24	0,8 0,2	2,83; (0,09)	1,31 (0,96–1,80) 0,76 (0,55–1,05)	-1166AA -1166AC -1166CC	58,5 34,5 7,0	66,4 28 5,6	2,97; (0,23)	1,4 (0,95–2,06) 0,74 (0,49–1,1) 0,79 (0,37–1,69)
Gp1a (ITGA2) Phe224Phe	rs1126643	-807C -807T	0,69 0,31	0,64 0,36	2,48 (0,12)	0,8 (0,60–1,06) 1,25 (0,95–1,66)	-807CC -807CT -807TT	51,5 35 13,5	44,4 39,2 16,4	2,32; (0,31)	0,75 (0,52–1,09) 1,2 (0,81–1,76) 1,26 (0,74–2,13)
Gp1Ila (ITGB3) Leu33Pro	rs5918	-1565T -1565C	0,88 0,12	0,87 0,13	0,13; (0,72)	0,93 (0,62–1,38) 1,08 (0,72–1,6)	-1565TT -1565TC -1565CC	79,6 16,4 4	77,2 19,6 3,2	0,89; (0,64)	0,87 (0,55–1,36) 0,95 (0,66–1,39) 0,8 (0,29–2,16)
Gp1Ib (Gp1Ib-IX-V) Trp145Met	rs2243093	-434C -434T	0,89 0,11	0,87 0,13	0,08; (0,78)	0,95 (0,64–1,41) 1,06 (0,71–1,57)	-434CC -434CT -434TT	78,1 21,4 0,5	76 22,4 1,6	1,27; (0,53)	0,99 (0,64–1,54) 0,95 (0,61–1,47) 3,25 (0,36–29,33)
P2RY12 C139T, T74C, G52T, ins801	rs482	гаплотип H1 гаплотип H2	0,85 0,15	0,82 0,18	1,92; (0,17)	0,78 (0,55–1,11) 1,29 (0,9–1,83)	H1/H1 H1/H2 H2/H2	74,1 21,9 4,0	68,8 25,6 5,6	1,68; (90,43)	0,77 (0,51–1,16) 1,23 (0,79–1,9) 1,43 (0,59–3,48)
SELP Thr715Pro	rs6131	-1087G -1087A	0,89 0,11	0,84 0,16	3,85; (0,05)	0,68 (0,46–1,0) 1,47 (1,0–2,18)	-1087GG -1087GA -1087AA	79,6 17,9 2,5	69,6 28,8 1,6	7,46; (0,02)	0,59 (0,38–0,91) 1,85 (1,18–2,92) 0,64 (0,17–2,41)
SELE Ser128Pro	rs 5361	-128Ser -128Pro	0,9 0,1	0,76 0,24	24,87; (0,00006)	0,39 (0,26–0,57) 2,6 (1,77–3,81)	-128SerSer -128 SerPro -128 ProPro	81 16,4 2,6	55,2 41,6 3,2	33,1; (0,000008)	0,29 (0,19–0,45) 3,63 (2,29–5,75) 1,22 (0,39–3,78)
SELE Leu554Phe	rs5355	-554Leu -554Phe	0,92 0,08	0,89 0,11	1,17; (0,28)	0,78 (0,5–1,22) 1,28 (0,82–2,02)	-554LeuLeu -554LeuPhe -554PhePhe	83,6 15,9 0,5	79,6 19,6 0,8	1,21; (0,55)	0,77 (0,47–1,24) 1,29 (0,79–2,1) 1,61 (0,15–17,92)
MTHFR Ala222Val	rs1801133	-677C -677T	0,71 0,29	0,73 0,27	0,32; (0,57)	1,09 (0,81–1,46) 0,92 (0,69–1,23)	-677CC -677CT -677TT	48,5 44,5 7,0	50 45,2 4,8	0,96; (0,62)	1,05 (0,72–1,52) 1,04 (0,71–1,51) 0,67 (0,3–1,49)
MTHFR Glu429Ala	rs1801131	-1298A -1298C	0,64 0,36	0,66 0,34	1,44; (0,23)	0,84 (0,63–1,12) 1,19 (0,90–1,58)	-1298AA -1298AC -1298CC	52,3 36,8 10,9	46,8 39,2 14	1,57; (0,46)	0,79 (0,54–1,14) 1,21 (0,82,1,77) 1,15 (0,66–1,99)
MTR Asp919Gly	rs1805087	-2756A -2756G	0,75 0,25	0,73 0,27	0,66; (0,42)	0,88 (0,65–1,19) 1,13 (0,84–1,53)	-2756AA -2756AG -2756GG	54,9 39,6 5,5	50 45,2 4,8	1,75; (0,42)	0,8 (0,55–1,16) 1,29 (0,88–1,88) 0,87 (0,37–2,01)
MTRR Ile22Met	rs1801394	-66A -66G	0,5 0,5	0,48 0,52	0,47; (0,49)	0,91 (0,7–1,19) 1,1 (0,84–1,43)	-66AA -66AG -66GG	29,8 41,3 28,9	24,8 46,8 28,4	1,82; (0,4)	0,78 (0,51–1,18) 1,25 (0,86–1,82) 0,98 (0,65–1,47)
PON1 Gln192Arg	rs662	-78A -78G	0,71 0,29	0,68 0,32	0,35; (0,55)	0,92 (0,69–1,22) 1,09 (0,82–1,44)	-192GG -192GA -192AA	49,3 42,8 7,9	48,2 38,8 13	0,8; (0,67)	1,17 (0,8–1,7) 0,85 (0,58–1,24) 1,01 (0,58–1,76)
ApoC3 SstI	rs5128	-3238C -3238G	0,9 0,1	0,85 0,15	5,29; (0,02)	0,62 (0,41–0,93) 1,62 (1,07–2,44)	-3238CC -3238CG -3238GG	82,7 15,3 2,0	72,4 25,6 2	6,98; (0,03)	0,55 (0,35–0,87) 1,89 (1,17–3,04) 1,01 (0,27–3,79)
ApoE Leu28Pro	rs769452	-3100T -3100C	0,8 0,2	0,81 0,19	0,08; (0,78)	0,95 (0,64–1,4) 1,06 (0,71–1,57)	-3100TT -3100TC -3100CC	63,1 35,7 1,2	62,8 34,5 2,7	0,98; (0,61)	0,99 (0,63–1,56) 0,95 (0,6–1,5) 2,31 (0,42–12,77)
CNTF G103A	rs 55890	-103G -103A	0,88 0,12	0,84 0,16	5,06; (0,015)	0,72 (0,46–1,13) 1,38 (0,89–2,16)	-GG -GA -AA	78,3 18,5 3,2	72,4 22,4 5,2	1,76; (0,41)	0,73 (0,43–1,21) 1,27 (0,73–2,19) 1,68 (0,55–5,12)
BDNF Val66Met	rs 6265	-196G -196A	0,84 0,16	0,81 0,19	1,29; (0,26)	0,79 (0,52–1,19) 1,27 (0,84–1,91)	-196GG -196GA -196AA	69,6 28,8 1,6	66,4 28,4 5,2	3,54; (0,17)	0,86 (0,54–1,38) 0,98 (0,6–1,6) 3,45 (0,88–13,61)

Примечание. OR – отношение шансов; df – степень свободы; жирным шрифтом выделены генотипы, являющиеся потенциальными факторами риска заболевания.

Другой комплекс – АРОС3 является важным модулятором уровня триглицеридов плазмы, влияет на активацию эндотелиальных клеток и последующее повышение экспрессии молекул адгезии, что может представлять дополнительные механизмы, с помощью которых белок способствует развитию атеросклероза [6]. Ассоциации между полиморфизмом гена аполипопротеина С3 (АРОС3) и нарушениями липидного и углеводного обмена являются устойчивыми – генотип GG полиморфизма С3238G (известного также как «S2» или «SstI») приводит к увеличению содержания триглицеридов, ЛПНП-холестерина и аполипопротеина В и снижению уровня ЛПВП-холестерина [3]. Также выявлены ассоциации последнего с метаболическим синдромом, диабетической ретинопатией и когнитивным дефектом. Однако, несмотря на описанную связь S2 аллеля с метаболизм липидов Russo G.T. и соавт. (2001) не нашли каких-либо существенных увеличений риска развития ИБС в изучаемой популяции [5]. И наоборот, группа исследователей во главе с J. Shanker (2008) назвала ApoC3-3238C > G важным генетическим вариантом не только для изменения содержания липидов, но и для развития ИБС у индейцев Азии [6]. В нашей работе ассоциацию

с развитием инсульта с небольшим риском проявило носительство G-аллеля, преимущественно в гетерозиготном состоянии. Вероятно, подобный эффект косвенный и связан с прогрессированием так значимого для развития цереброваскулярной патологии атеросклероза. Что касается CNTF, то он идентифицирован как фактор, способствующий выживанию нейронов. Он предотвращает дегенерацию моторных аксонов после перерезки (внутриклеточная дегенерация) и способствует дифференцировке астроцитов и созреванию олигодендроцитов. CNTF-103G > A влияет не только на функционирование нейромышечной единицы развития нейронов и мышечных волокон [10], но и ассоциирован с развитием хронической ишемии мозга [2]. Предикивный эффект данного полиморфизма сложно объяснить однозначно, однако можно предположить, что экспрессия этого пептида влияет на васкуло-глиальные отношения, что в последующем может сказаться на функционировании гематоэнцефалического барьера.

Чтобы построить статистическую модель прогнозирования развития ишемического инсульта, учитывая независимые факторы риска, мы воспользовались бинарной логистической регрессией, результаты которой представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты многофакторного анализа (логистической регрессии) в прогнозировании ишемического инсульта у носителей изучаемого полиморфизма

Аллели/генотип	Оценка	p	χ^2 Вальда	p-Вальда	OR* (95% CI:)
Аллели изучаемого полиморфизма, показавшие максимум правдоподобия					
BO*	-1,402	0,00014	14,73	0,00012	0,24 (0,12; 0,5)
SELE-128Pro	1,1459	0,00000059	25,69	0,0000004	3,14 (2,02; 4,91)
CNTF-103A	0,7351	0,0018	9,86	0,0017	2,09 (1,32; 3,3)
ApoC3-3238G	0,6112	0,015	5,96	0,00146	1,84 (1,12; 3,01)
Генотипы изучаемого полиморфизма, показавшие максимум правдоподобия					
SELE-128 Ser/Pro	1,3336	0,000000063	30,3	0,000000037	3,79 (2,36; 6,11)
ApoE-3100C/C	2,4993	0,001	10,91	0,00096	12,2 (2,75; 53,86)
ApoC3-3238C/G	0,6951	0,0082	7,06	0,0079	2,0 (1,199; 3,35)
SELP-1087G/A	0,6091	0,016	5,88	0,015	1,84 (1,12; 3,01)
BDNF-196A/A	1,5292	0,019	5,59	0,018	4,61 (1,29; 16,46)
CNTF-103A/A	1,0377	0,044	4,22	0,0399	2,82 (1,05; 7,62)

Примечание. BO – свободный член, OR – отношение шансов.

Итоговое уравнение вероятности развития ишемического инсульта:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1,1459x + 0,7351x + 0,6112x + 1,3336x + 2,4993x + 0,6951x + 0,6091x + 1,5292x + 1,0377x) - 1,402}}$$

где p – вероятность развития ишемического инсульта, x-принимает значение 1 при наличии аллелей SELE-128Pro, CNTF-103A, ApoC3-3238G и генотипов SELE-128 Ser/Pro, ApoE-3100C/C, ApoC3-3238C/G, SELP-1087G/A, BDNF-196A/A, CNTF-103A/A.

Максимум правдоподобия показали, не только рассмотренные нами SNP, но и *ApoE-3100C/C* – ответственный за регуляцию липидного обмена, и *BDNF-196A/A* – оказывающий влияние на метаболизм нейронов.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии $\chi^2 = 122,79$ для 42 степеней свободы, при уровне значимости $p < 0,0001$, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

Заключение

Полученные данные обращают внимание на проблему прогнозирования ишемического инсульта с позиции носительства различных полиморфных маркеров генов, с учетом территориальных особенностей региона. Безусловно, для окончательных выводов участия данных генетических факторов в развитии инфаркта мозга эти результаты должны быть воспроизведены в независимом исследовании.

Список литературы

1. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 827 с.
2. Страмбовская Н.Н. Частота генетического полиморфизма некоторых ростковых факторов у больных хронической ишемией мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 43–46.
3. Apolipoprotein C3 Polymorphisms, Cognitive Function and Diabetes in Caribbean Origin Hispanics / Caren E. Smith [et.al.] // PLoS ONE. 2009; 4(5): e5465. Published on-line May 8, 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0005465PMCID: PMC2674932 (дата обращения: 12.01.2015).
4. Association of E-selectin gene polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese Han population. // Zhao DX [et.al.] // J Neurosci Res. – 2012. – Sep; 90(9):1782-7. doi: 10.1002/jnr.23075. Epub 2012 May 15. PMID: 22589243 [PubMed – indexed for MEDLINE] (дата обращения: 12.01.2015).
5. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. / Russo GT [et.al.] // Atherosclerosis. 2001. – Sep; 158 (1):173-81. PMID: 11500189 [PubMed – indexed for MEDLINE] (дата обращения: 12.01.2015).
6. Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease. / Jayashree Shanker [et.al.] // Lipids in Health and Disease. – 2008, 7:33 P. 1–14. 1247 [PMC free article] [PubMed].
7. Homozygosity in the single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-selectin gene associated with recurrent venous thromboembolism. / Jilma B. [et.al.] // Arch Intern Med. 2006 Aug 14-28; 166 (15): 1655-1659. 1247 [PMC free article].
8. Selectin Genetic Variation as a Susceptibility Factor for Ischemic Stroke / Mehran Haidari [et.al.] // Journal: Cerebrovascular Diseases. – 2009. – Vol. 28 – № 1. – P. 26–32. 1247 [PMC free article]
9. Specific haplotypes of the P-selectin gene is associated with myocardial infarction. / Tregouet D.A. [et.al.] // Hum.Mol. Genet. – 2002 – Vol. 11. – P. 2015–2023. 1247 [PMC free article]
10. The relationship between ciliary neurotrophic factor (CNTF) genotype and motor unit physiology: preliminary studies. / Robin A Conwit [et.al.] // Lipids in Health and Disease. – 2005. – 5:15. – P.1–14.

References

1. Kuznik B.I. *Kletochnye I molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii* Chita, Express Publ., 2010, 827 p.
2. Strambovskaya N.N. *Dalnevostochnyi meditsinskiy zhurnal*, 2014, no.3, pp. 43–46.
3. Caren E. Smith, Katherine L. Tucker, Tammy M. Scott, Maria Van Rompay, Josiemer Mattei, Chao-Qiang Lai, Laurence D. Parnell, Mireia Junyent, Yu-Chi Lee, Bibiana Garcia-Bailo, and José M. Ordovás. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5465. Published on-line May 8, 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0005465PMCID: PMC2674932 (accessed 12 January 2015).
4. Zhao D.X., Feng J., Cong S.Y., Zhang W. *J Neurosci Res*. 2012.Sep;90(9):1782-7. doi: 10.1002/jnr.23075. Epub 2012 May 15. PMID: 22589243 [PubMed – indexed for MEDLINE] (accessed 12 January 2015).
5. Russo G.T., Meigs J.B., Cupples L.A., Demissie S., Otvos J.D., Wilson P.W., Lahoz C., Cucinotta D., Couture P., Mallory T., Schaefer E.J., Ordovas J.M. *Atherosclerosis*. 2001, Sep;158(1):173-81. PMID:11500189 [PubMed – indexed for MEDLINE] (accessed 12 January 2015).
6. Jayashree Shanker. *Lipids in Health and Disease*, 2008, 7:33, pp. 1–14.
7. Jilma B., Kovar F.M., Hron G., Endler G., Marsik C.L., Eichinger S., Kyrle P.A. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14–28;166 (15): 1655–1659. [PubMed – indexed for MEDLINE] (accessed 12 January 2015).
8. Mehran Haidari, Mehrdad Hajilooi, Ali Reza Rafiei, Ali Akbar Rezaei, Seyed Mohamad Hoseinipannah. *Journal: Cerebrovascular Diseases*, 2009, vol. 28, no. 1, pp. 26–32.
9. Tregouet D.A., Barbaux S., Escolano S., Tahri N., Golmard J.L., Tiret L. *Hum.Mol.Genet.*, 2002, v. 11, pp. 2015–2023.
10. Robin A Conwi, Shari Ling, Stephen Roth, Daniel Stashuk, Ben Hurley, Robert Ferrell and E Jeffrey Metter. *Lipids in Health and Disease*. 2005, 5:15, pp. 1–14.

Рецензенты:

Витковский Ю.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России, г. Чита;
Цыбиков Н.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 12.02.2015.