

# Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта

Шишкова В. Н.<sup>1</sup>, Ременник А. Ю.<sup>1</sup>, Валяева В. Н.<sup>1</sup>, Шкловский В. М.<sup>1</sup>, Адашева Т. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить взаимосвязи между полиморфными вариантами следующих генов: *APOE*, *MTHFR*, *IL8*, *IL6*, *TNF-α*, *VEGFA*, *ADIPOQ*, *ADIROR*, *APOB*, *APOA-V*, *APOC-IV*, *LPL*, *LP(a)*, *BDNF*, *GRM1*, *GRM3* и развитием первого ишемического инсульта (ИИ).

**Материал и методы.** Исследованы частоты аллелей и генотипов для 20 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов у 435 пациентов, которые перенесли первый ИИ и 229 человек, не переносивших инсульт, соответствующих по полу, возрасту, месту проживания и национальности группе пациентов. Генотипирование полиморфизмов проводили с использованием готовых зондов TaqMan.

**Результаты.** Для полиморфизмов *APOB* (rs676210) и *IL8* (rs1803205) было получено значимое различие между группами в распределении минорных аллелей и генотипов.

**Заключение.** Обнаружена достоверная связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов *APOB* (rs676210) и *IL8* (rs1803205) с развитием первого ИИ в изучаемых группах.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, генетика ишемического инсульта, полиморфизм генов.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(5): 27–33  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-27-33>

Поступила 02/06-2017

Принята к публикации 04/09-2017

## Assessment of the polymorphic genes variants of the lipid and carbohydrate metabolism, vascular inflammation and neurotransmitter system in the first ischemic stroke

Shishkova V. N.<sup>1</sup>, Remennik A. Yu.<sup>1</sup>, Valyaeva V. N.<sup>1</sup>, Shklovsky V. M.<sup>1</sup>, Adasheva T. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBHI Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. Moscow; <sup>2</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD). Moscow, Russia

**Aim.** To study the relations of polymorphic variants of the genes: *APOE*, *MTHFR*, *IL8*, *IL6*, *TNF-α*, *VEGFA*, *ADIPOQ*, *ADIROR*, *APOB*, *APOA-V*, *APOC-IV*, *LPL*, *LP(a)*, *BDNF*, *GRM1*, *GRM3* and development of the first ischemic stroke (IS).

**Material and methods.** The alleles frequencies and genotypes assessed for 20 mono-nucleotide polymorphic gene variants in 435 patients, who had first IS, and 229 persons with no stroke, comparable with age, gender, place of living and ethnicity. Genotyping of polymorphisms was done with the prepared TaqMan probes.

**Results.** For polymorphisms *APOB* (rs676210) and *IL8* (rs1803205) there was significant difference between groups in the variety of minor alleles and genotypes.

**Conclusion.** There is significant relation of mononucleotide polymorphisms of the genes *APOB* (rs676210) and *IL8* (rs1803205) with the development of first IS in the studied groups.

**Key words:** ischemic stroke, genetics of ischemic stroke, genes polymorphism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(5): 27–33  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-27-33>

ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНП — однонуклеотидные полиморфные варианты, однонуклеотидные полиморфизмы, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, *ADIPOQ* — ген адипонектина, *ADIROR* — ген рецептора адипонектина, *APOB*, *APOA-V*, *APOC-IV* — гены аполипопротеина В, А-В и С-IV, *APOE* — ген аполипопротеина Е, *BDNF* — ген мозгового нейротрофического фактора, *GRM1* и *GRM3* — гены рецептора глутамата 1 и 3, *IL8* и *IL6* — гены интерлейкина 6 и 8, *LP(a)* — ген липопротеина а, *LPL* — ген липопротеинлипазы, *MTHFR* — ген метилтетрагидрофолатредуктазы, OR — отношение шансов, *TNF-α* — ген фактора некроза опухолей альфа, *VEGFA* — ген фактора роста сосудистого эндотелия.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (916) 656-71-81

e-mail: Veronika-1306@mail.ru

[Шишкова В. Н. — к.м.н., с.н.с., врач-эндокринолог, Ременник А. Ю. — к.м.н., зав. клинко-биохимической лабораторией, Валяева В. Н. — врач-лаборант клинко-биохимической лаборатории, Шкловский В. М. — профессор, академик РАО, научный руководитель Центра, Адашева Т. В. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии].

Ежегодная смертность от инсультов в России — одна из наиболее высоких в мире. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет >30%. Ранняя 30-суточная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирает примерно половина заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, треть перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом [1].

Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с широко обсуждаемым сегодня полифакторным наследственным компонентом [2, 3]. Традиционные модифицируемые факторы риска ИИ — это артериальная гипертензия, курение, заболевания сердца, атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий, гиперхолестеринемия и сахарный диабет 2 типа (СД-2). К не модифицируемым факторам относят возраст, пол, наследственность, этническую принадлежность и перенесенный инсульт [1]. Возможность взаимодействия различных модифицируемых факторов и наследственности постоянно обсуждается. Анализ ассоциаций полиморфизмов генов играет важную роль в оценке предрасположенности к многофакторным заболеваниям, в т.ч. к ИИ, как на популяционном, так и индивидуальном уровнях [4, 5]. Выполненные исследования показали, что в развитии первого ИИ важную роль играют генетические факторы, контролирующие процессы коагуляции и тромбообразования, обмена липидов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, функционирование антиокислительной системы и др. [6-8]. Несмотря на многочисленные работы по поиску новых полиморфизмов генов, определяющих многофакторную предрасположенность к ИИ, проблема далека от завершения. В настоящее время ведется поиск новых генов и возможных ассоциаций с развитием ИИ [9, 10]. Полиморфные варианты генов, таких как: гены интерлейкина 6 и 8 (*IL6*, *IL8*), фактора некроза опухоли альфа (*TNF-α*), фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGFA*), адипонектина (*ADIPOQ*), рецептора адипонектина (*ADIROR*), аполипопротеина В (*APOB*), аполипопротеина А-V (*APOA-V*), аполипопротеина С-IV (*APOC-IV*), липопротеинлипазы (*LPL*), липопротеина а (*LP(a)*), мозгового нейротрофического фактора (*BDNF*), рецептора глутамата 1 и 3 (*GRM 1*, *GRM 3*), отвечающих за липидный и углеводный обмена, сосудистое воспаление, сосудистую реген-

ерацию, эндотелиальную дисфункцию и нейротрансмиттерную функцию, рассматриваются как перспективные, однако до настоящего времени не были изучены в комплексе, в однородной группе, на предмет возможной ассоциации с развитием первого ИИ [11-13].

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи между различными полиморфными вариантами следующих генов: *APOE*, *MTHFR*, *IL8*, *IL6*, *TNF-α*, *VEGFA*, *ADIPOQ*, *ADIROR*, *APOB*, *APOA-V*, *APOC-IV*, *LPL*, *LP(a)*, *BDNF*, *GRM1*, *GRM3* и развитием первого ИИ.

## Материал и методы

В исследование “случай-контроль” включили 435 больных, перенесших первый ИИ и поступавших на лечение в неврологические стационары ГБУЗ “Центра патологии речи и нейрореабилитации” г. Москвы. Контрольную группу составили 229 человек, проходивших в тот же момент времени профилактические осмотры в районных и ведомственных ЛПУ г. Москвы, и не переносивших ИИ, соответствующих по полу, возрасту группе пациентов.

Всего в исследование “случай-контроль” были отобраны 664 человека, соответствующих следующим критериям:

Для группы “пациенты”:

— Мужчины и женщины русской национальности в возрасте 25-80 лет;

— Проживавших на территории г. Москва >20 лет до момента включения в настоящее исследование.

— Перенесшие первый ИИ в течение последних 6 мес. до момента включения в исследование;

Для группы “контроль”:

— Мужчины и женщины русской национальности в возрасте 25-80 лет;

— Проживавших на территории г. Москва >20 лет до момента включения в настоящее исследование;

— Не переносивших ИИ;

Критерии исключения из исследования для обеих групп:

— Наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ: болезнь Фабри; синдром Марфана; синдром Элерса-Данлоса, тип IV; CADASIL и т.д.;

— Беременность;

— Алкоголизм и наркомания;

— Острые или хронические психиатрические заболевания;

— Терминальные состояния;

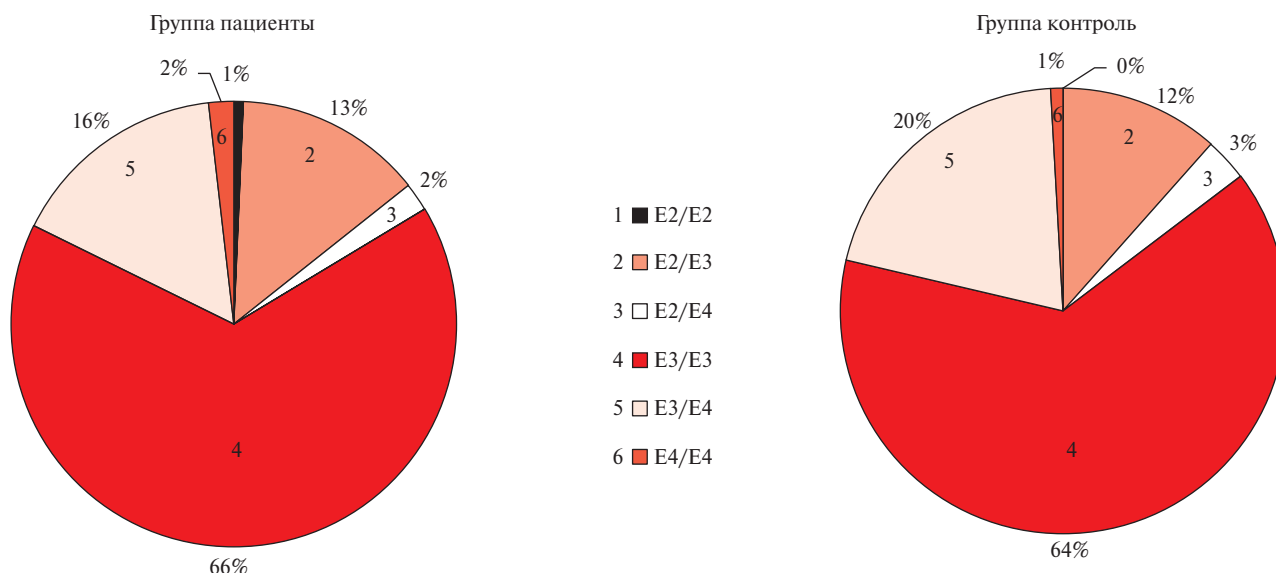
Верификация ИИ в группе пациентов осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. Невролог осматривал всех пациентов, отобранных для участия в исследовании. На каждого, включенного в исследование, заполнялось досье с основной информацией о месте рождения и постоянного проживания, этнической самоидентификации, перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, статусе курения, употребления алкоголя и наркотических веществ, а также наследственный анамнез по инсульту и другим сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), наследственным соматическим и психическим заболеваниям. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия. Материа-

Таблица 1

Характеристика популяции пациентов

	Пациенты	Контроль	Уровень значимости р
Возраст (лет)	56,2±12,6	53,3±13,7	>0,05
Женщины/мужчины	45%/56%	48%/52%	>0,05
Наследственность по ИИ	59%	53%	>0,05
Курение	61%	66%	>0,05
АГ	65%	61%	>0,05
СД	34%	38%	>0,05
ФП	0%	0%	-

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий.

Рис. 1 Распределение генотипов *APOE* в группах.

лом для генетического исследования являлась цельная кровь пациентов.

Всем участникам исследования проводили забор крови для генотипирования по методу Hixson JE и Vernier DT [14]. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови производили, используя метод магнитных частиц на автоматизированной системе для экстракции нуклеиновых кислот Chemagen Prepito (ABBIS, Германия). Для типирования SNPs (однонуклеотидные полиморфные варианты, однонуклеотидные полиморфизмы, ОНП) производили анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 10.0 for Windows. Распределение аллелей и генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга. Модель логистической регрессии была использована для отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

## Результаты и обсуждение

Все участники исследования были сопоставимы по полу, возрасту, месту рождения и территории постоянного проживания последние 20 лет, имели сопоставимое распределение в группах сопутствующей патологии (таблица 1) Средний возраст пациентов в группе, перенесших первый ИИ, составил 56,2±12,6 года, в группе контроля — 53,3±13,7 года.

Распределение генотипов *APOE* (rs 7412, rs 429358), как одного из важнейших маркеров прогрессии атеросклероза и развития осложнений, представлены на рисунке 1. Учитывая важность аллельного распределения этого гена в популяции, его анализ был выполнен с учетом основных генотипов:  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ .

Наиболее распространенным в обеих исследуемых группах (с ИИ и без такового) являлся аллель  $\epsilon 3$  у мужчин и у женщин, тогда как генотип  $\epsilon 4/\epsilon 4$  встречался реже всего. Генотип  $\epsilon 2/\epsilon 2$  был выявлен только в группе женщин, перенесших первый ИИ. OR развития первого ИИ в исследуемых группах в зависимости от генотипа *APOE* представлено в таблице 2. Не было обнаружено значимой связи

Таблица 2

OR развития ИИ в московской популяции в зависимости от генотипа *APOE*

OR (95% ДИ)					
E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4
2,32 (0,12-45,44)	1,13 (0,56-2,26)	0,44 (0,11-1,72)	1,05 (0,64-1,72)	0,83 (0,44-1,57)	1,05 (0,14-6,49)

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов ОНП липидного обмена

Аллели и генотипы	n/частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости p	OR	
	Пациенты	Контроль			Значение	ДИ 95%
APOBRs676210						
Аллель G	195/0,712	213/0,789	4,32	0,04	0,66	0,45-0,98
Аллель A	79/0,288	57/0,211			1,51	1,02-2,24
Генотип G/G	71/0,518	81/0,600	6,93	0,03	0,72	0,44-1,16
Генотип G/A	53/0,387	51/0,378			1,04	0,64-1,69
Генотип A/A	13/0,095	3/0,022			4,61	1,28-16,58
APOBRs1042031						
Аллель C	303/0,861	254/0,847	0,26	0,61	1,12	0,72-1,73
Аллель T	49/0,139	46/0,153			0,89	0,58-1,38
Генотип C/C	135/0,767	107/0,713	0,24	0,63	1,32	0,80-2,18
Генотип C/T	33/0,188	40/0,267			0,63	0,38-1,07
Генотип T/T	8/0,045	3/0,020			2,33	0,61-8,96
APOA5Rs34282181						
Аллель G	352/1,000	300/0,000	0,00	1,00	1,17	0,02-59,30
Аллель C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,10
Генотип G/G	176/1,000	150/1,000	0,00	1,00	1,17	0,02-59,46
Генотип G/C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,24
Генотип C/C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,24
APOC4Rs1132899						
Аллель C	168/0,535	148/0,548	0,1	0,75	0,95	0,68-1,31
Аллель T	146/0,465	122/0,452			1,05	0,76-1,45
Генотип C/C	49/0,312	42/0,311	0,36	0,84	1,00	0,61-1,65
Генотип C/T	70/0,446	64/0,474			0,89	0,56-1,42
Генотип T/T	38/0,242	29/0,215			1,17	0,67-2,02
LPLRs199675233						
Аллель G	352/1,000	300/0,000	0,00	1,00	1,17	0,02-59,30
Аллель C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,10
Генотип G/G	176/1,000	150/0,000	0,00	1,00	1,17	0,02-59,46
Генотип G/C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,24
Генотип C/C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,24
LPARs41267817						
Аллель T	352/1,000	299/0,997	1,18	0,56	3,53	0,14-87,00
Аллель C	0/0,000	1/0,003			0,28	0,01-6,98
Генотип T/T	176/1,000	149/0,993	1,18	0,28	3,54	0,14-87,59
Генотип T/C	0/0,000	1/0,007			0,28	0,01-6,98
Генотип C/C	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,24

между ОНП гена *APOE* и развитием первого ИИ. Далее, при сравнении OR развития ИИ для различных генотипов *APOE* достоверное различие отсутствовало —  $\epsilon 2/\epsilon 2$  vs  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (OR=1,97, 95% ДИ=0,10-38,75);  $\epsilon 2/\epsilon 3$  vs  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (OR=1,09, 95% ДИ=0,54-2,22);  $\epsilon 2/\epsilon 4$  vs  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (OR=0,44, 95% ДИ=0,11-1,75);  $\epsilon 3/\epsilon 3$  vs  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (OR=1,18, 95% ДИ=0,62-2,25);  $\epsilon 3/\epsilon 3$  vs  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (OR=0,97, 95% ДИ=0,16-6,02).

Оценка влияния полиморфных вариантов других генов, кодирующих липидный обмен, представ-

лена в таблице 3. Распределение аллелей и генотипов для генов: *APOA-V* (rs34282181), *APOC-IV* (rs1132899), *LPL* (rs199675233), *LP(a)* (rs41267817) и *APOB* (rs1042031) не показало достоверной связи с развитием первого ИИ в изучаемых группах. Однако для ОНП *APOB* (rs676210) было получено значимое различие в распределении минорного аллеля А, которое составило: 21,1% в группе контроля и 28,8% в группе пациентов, перенесших первый ИИ (p=0,04, OR=1,51, 95% ДИ=1,02-2,24). При

Таблица 4

## Частота аллелей и генотипов ОНП углеводного обмена

Аллели и генотипы	п/частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости p	OR	
	Пациенты	Контроль			Значение	ДИ 95%
ADIPOQRs17366743						
Аллель Т	345/0,980	291/0,970	0,69	0,41	1,53	0,56-4,14
Аллель С	7/0,200	9/0,030			0,66	0,24-1,78
Генотип Т/Т	169/0,960	141/0,940	0,71	0,70	1,54	0,56-4,24
Генотип Т/С	7/0,040	9/0,060			0,65	0,24-1,79
Генотип С/С	0/0,020	0/0,000			0,85	0,02-43,24
ADIPOQRs185847354						
Аллель Т	352/1,000	299/0,997	1,18	0,28	3,53	0,14-87,00
Аллель С	0/0,000	1/0,003			0,28	0,01-6,98
Генотип Т/Т	176/1,000	149/0,993	1,18	0,56	3,54	0,14-87,59
Генотип Т/С	0/0,000	1/0,007			0,28	0,01-6,98
Генотип С/С	0/0,000	0/0,000			0,85	0,02-43,24
ADIRORRs12342						
Аллель С	222/0,703	192/0,711	0,05	0,82	0,96	0,67-1,37
Аллель Т	94/0,297	78/0,289			1,04	0,73-1,49
Генотип С/С	78/0,494	73/0,541	2,08	0,35	0,83	0,52-1,31
Генотип С/Т	66/0,418	46/0,341			1,39	0,86-2,23
Генотип Т/Т	14/0,089	16/0,119			0,72	0,34-1,54

Таблица 5

## Частота аллелей и генотипов ОНП показателей сосудистого воспаления

Аллели и генотипы	п/частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости p	OR	
	пациенты	контроль			значение	ДИ 95%
TNFRs1800620						
Аллель T(G)	336/1,000	298/1,000	0,00	1,00	1,13	0,02-56,99
Аллель A	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,85
Генотип G/G (T)	168/1,000	149/1,000	0,00	1,00	1,13	0,02-57,16
Генотип G/A	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,99
Генотип A/A	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,99
VEGF ARs 62401172						
Аллель G	336/1,000	298/1,000	0,00	1,00	1,13	0,02-56,99
Аллель V	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,85
Генотип G/G	168/1,000	149/1,000	0,00	1,00	1,13	0,02-57,16
Генотип G/V	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,99
Генотип V/V	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,99
IL 6 Rs56383910						
Аллель A	332/1,000	298/1,000	0,00	1,00	1,11	0,02-56,32
Аллель	0/0,000	0/0,000			0,90	0,02-45,39
Генотип A/A	166/1,000	149/1,000	0,00	1,00	1,11	0,02-56,48
Генотип A/	0/0,000	0/0,000			0,90	0,02-45,54
Генотип /	0/0,000	0/0,000			0,90	0,02-45,54
IL8Rs1803205						
Аллель C	368/0,906	295/0,990	23,3	0,000003	0,1	0,03-0,32
Аллель T	38/0,0094	3/0,010			10,15	3,10-33,22
Генотип C/C	165/0,813	146/0,980	21,86	0,000001	0,09	0,03-0,30
Генотип C/T	38/0,187	3/0,020			11,21	3,39-37,08
Генотип T/T	0/0,000	0/0,000			0,73	0,01-37,24

оценке распределения генотипов между группами, также было получено достоверное различие ( $p=0,03$ ), доля генотипа АА в группе контроля составила 2,2%, а в группе больных, перенесших первый ИИ — 9,5%, что превышает частоту распростране-

ния генотипа АА в группе “случай” в сравнении с группой контроля более чем в 4 раза. На основании полученных результатов можно предположить связь генотипа АА с наличием впервые перенесенного ИИ в изучаемых группах.



Таблица 6

Частота аллелей и генотипов ОНП показателей обмена гомоцистеина

Аллели и генотипы	п/частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости p	OR	
	Пациенты	Контроль			Значение	ДИ 95%
MTHFRrs1801131						
Аллель G	587/0,670	274/0,926	0,5	0,57	0,93	0,73-1,19
Аллель A	289/0,330	22/0,074			1,07	0,84-1,37
Генотип G/G	197/0,450	102/0,445	3,69	0,29	1,02	0,74-1,40
Генотип G/A	193/0,441	110/0,480			0,85	0,62-1,17
Генотип A/A	48/0,110	17/0,074			1,53	0,86-2,74
MTHFRrs1801133						
Аллель C	417/0,686	251/0,682	0,02	0,9	1,02	0,81-1,68
Аллель T	191/0,314	117/0,318			0,98	0,52-1,09
Генотип C/C	152/0,500	85/0,462	2,61	0,27	1,16	0,81-1,68
Генотип C/T	113/0,372	81/0,440			0,75	0,52-1,09
Генотип T/T	39/0,128	18/0,098			1,36	0,75-2,45

Таблица 7

Частота аллелей и генотипов ОНП показателей нейротрансмиттерного спектра

Аллели и генотипы	n/частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости p	OR	
	Пациенты	Контроль			Значение	ДИ 95%
GRM 1 Rs1047005						
Аллель T	336/1,000	298/1,000	0,00	1,00	1,13	0,02-56,99
Аллель	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,85
Генотип T/T	168/1,000	149/1,000	0,00	1,00	1,13	0,02-57,16
Генотип T/	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,99
Генотип /	0/0,000	0/0,000			0,89	0,02-44,99
GRM 3 Rs2228595						
Аллель C	312/0,940	274/0,926	0,5	0,48	1,25	0,67-2,34
Аллель T	20/0,060	22/0,074			0,8	0,43-1,49
Генотип C/C	148/0,892	126/0,851	3,69	0,16	1,44	0,74-2,80
Генотип C/T	18/0,096	22/0,149			0,61	0,31-1,21
Генотип T/T	2/0,012	0/0,000			4,51	0,21-94,79
BDNFRs6265						
Аллель C	281/0,886	228/0,704	2,56	0,11	1,48	0,91-2,39
Аллель T	35/0,111	42/0,156			0,68	0,42-1,09
Генотип C/C	124/0,785	95/0,704	2,74	0,25	1,54	0,90-2,61
Генотип C/T	33/0,209	38/0,281			0,67	0,39-1,15
Генотип T/T	1/0,006	2/0,015			0,42	0,04-4,72

Данные по влиянию ОНП генов, ассоциированных с СД-2 и инсулинорезистентностью, представлены в таблице 4. Не было обнаружено связи между изучаемыми полиморфными вариантами генов *ADIPOQ* (rs17366743), *ADIPOQ* (rs185847354), *ADIROR* (rs12342) с первым ИИ в сформированных группах. Возможно, учитывая важное влияние СД-2 на увеличение риска развития ИИ, оценка распределения данных полиморфных вариантов генов может иметь значение в подгруппах с диагнозом СД-2.

Влияние полиморфизмов генов, контролирующих воспалительные реакции и рост сосудов, показан в таблице 5. Анализ распределения аллелей и генотипов для генов: *TNF-a* (rs1800620), *VEGFA* (rs 62401172), *IL6* (rs56383910) не выявил достоверных различий между изучаемыми груп-

пами. Однако для ОНП *IL8* (rs1803205) было обнаружено достоверное увеличение накопления минорного аллеля Т в группе больных с перенесенным первым ИИ ( $p=0,000003$ ,  $OR=10,15$ , 95% ДИ=3,10-33,22), при этом отмечено отсутствие в обеих группах гомозиготного генотипа ТТ. Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что наличие минорного аллеля Т в генотипе СТ в изучаемых группах связано с развитием первого ИИ.

Распределение частот аллелей и генотипов *MTHFR* (rs1801131; rs1801133) показано в таблице 6. Гомозиготные минорные мутации в группе пациентов с ИИ составили для полиморфизма A1298C — 11%, для C677T — 13%, в группе контроля — 7% и 10%, соответственно. Не обнаружено значимой

связи между полиморфизмами гена *MTHFR* и развитием первого ИИ в изучаемых группах.

Распределение аллелей и генотипов генов, контролирующих функцию центральной нервной системы, возможность формирования нарушений пищевого поведения и предрасположенности к ожирению и ИР, представлены в таблице 7. Анализ распределения аллелей и генотипов для генов: *GRM 1* (rs1047005), *GRM 3* (rs2228595), *BDNF* (rs6265) не выявил достоверных различий между изучаемыми группами.

Таким образом, в результате выполненного исследования 20 ОНП генов, выбранных из разных групп, контролирующих факторы, возможно влияющие на риск развития ИИ, не обнаружено достоверной связи между различными вариантами аллельного полиморфизма таких генов, как: *APOE* (rs7412; rs429358), *APOA-V* (rs34282181), *APOC-IV* (rs1132899), *LPL* (rs199675233), *LP(a)* (rs41267817), *APOB* (rs1042031), *TNF-α* (rs1800620), *VEGFA* (rs62401172), *IL6* (rs56383910), *ADIPOQ* (rs17366743), *ADIPOQ* (rs185847354), *ADIROR* (rs12342), *GRM 1* (rs1047005), *GRM 3* (rs2228595), *BDNF* (rs6265) и *MTHFR* (rs1801131; rs1801133), с развитием первого ИИ в изучаемых группах. Возможно, в дальнейшем сравнительный анализ парных сочетаний ОНП этих генов поможет выявить новую связь с развитием первого ИИ.

## Литература

- Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint action. *Journal of Neurology and Psychiatry* 2007; 8: 4-10. Russian (Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии* 2007; 8: 4-10).
- Skvortsova VI, Shetova IM, Shamalov NA, et al. Analysis of the association of DNA markers with the risk of developing cerebral stroke in individuals from the Slavic population. *Biomedical Journal of Pirogov RNRMU* 2011; 6: 62-6. Russian (Скворцова В. И., Шетова И. М., Шамалов Н. А. и др. Анализ ассоциации ДНК-маркеров с риском развития церебрального инсульта у лиц из славянской популяции. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2011; 6: 62-6).
- Torshin Yu, Gromova OA, Nikonov AA. Genes and cerebrovascular pathology, genes and nucleotide polymorphisms in certain types of physiological changes and pathological processes. *Journal of Neurology and Psychiatry (Application "Insult")* 2009; 5: 77-83. Russian (Торшин И. Ю., Громова О. А., Никонов А. А. Гены и цереброваскулярная патология, гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов. *Журнал неврологии и психиатрии (приложение "Инсульт")* 2009; 5: 77-83).
- Limborskaya SA, Khusnutdinova EK, Balanovskaya E. V. Ethnogenomics and genogeography of the peoples of Eastern Europe. M: Nauka 2002; 261p. Russian (Лимборская С. А., Хуснутдинова Э. К., Балановская Е. В. Этногеномика и география народов Восточной Европы. М: Наука 2002; 261с).
- Limborska S, Khrunin A, Verbenko D. Minisatellite DNA Markers in Population Studies. In: *Population genetics* (Ed. M. Carmen Fust). Intech, Rijeka: 2012, pp. 55-86. ISBN 979-953-307-446-6
- Borinskaya SA, Kal'ina NR, Sanina ED. Polymorphism of the gene for apolipoprotein E in populations of Russia and neighboring countries. *Russian Journal of Genetics* 2007; 43 (10): 1434-9. Russian (Боринская С. А., Калынина Н. Р., Санина Е. Д. Полиморфизм гена аполипопротеина Е в популяциях России и сопредельных стран. *Генетика* 2007; 43 (10): 1434-9).
- Zasedatelev AS, Skvortsova VI. Association of Polymorphisms of Renin-Angiotensin and Hemostasis System Genes with Ischemic Stroke in Russians from Central Russia. *Molecular Biology* 2012; 46 (2): 214-23. Russian (Заседателев А. С., Скворцова В. И. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и системы гемостаза с ишемическим инсультом среди русских центральной России. *Молекулярная биология* 2012; 46 (2): 214-23).
- Tupitsyna TV, Bondarenko EA, Kravchenko SA, et al. Comparative analysis of associations of polymorphic variants of *F2, F5, GP1BA* and *ACE* genes with the risk of stroke in Russian and Ukrainian populations. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2013; 1: 20-6. Russian (Тупицына Т. В., Бондаренко Е. А., Кравченко С. А. и др. Сравнительный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *F2, F5, GP1BA* и *ACE* с риском развития инсульта в русской и украинской популяциях. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2013; 1: 20-6).
- Avdonina MA, Nasedkina TV, Ikonnikova AI, et al. Association study of polymorphic markers of *F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1α, GP1ba, CYP11B2* genes with ischemic stroke in Russian patients. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S. S. Korsakova* 2012; 112 (2): 51-4. Russian (Авдонова М. А., Наседкина Т. В., Иконникова А. Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов *F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1α, GP1ba, CYP11B2* с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2012; 112 (2): 51-4).
- Parfenov MG, Titov BV, Sudomoina MA, et al. Complex analysis of genetic predisposition to ischemic stroke in russians. *Molecular Biology* 2009; 43: 937-45. Russian (Парфенов М. Г., Титов Б. В., Судомойна М. А. и др. Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту у русских. *Молекулярная биология* 2009; 43: 937-45).
- Fornage M. Genetics of stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 167-74.
- Matarin M, Brown WM, Dena H, et al. Candidate gene polymorphisms for ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 3436-42.
- Dichgans M, Hegele RA. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008. *Stroke* 2009; 40: 289-91.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31 (3): 545-8.
- Kucherenko AM, Shulzhenko DV, Kuznetsova SM, et al. Association of *IL8* and *IL10* gene allelic variants with ischemic stroke risk and prognosis. *Biopolymers and Cell* 2014; 30 (3): 234-8.
- Le Zhang, Yi Zeng, Mingming Ma, et al. Association study between C7673T polymorphism in apolipoprotein B gene and cerebral infarction with family history in a Chinese population. *Neurology India* 2009; 57 (5): 584-8.
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med* 2011; 17 (7): 796-808.

Однако для двух исследованных ОНП: *APOB* (rs676210) и *IL8* (rs1803205) были получены значимое различие в распределении минорных аллелей и достоверная связь с развитием первого ИИ в группе пациентов русской национальности, проживающих в г. Москва. Настоящие результаты согласуются с результатами недавно опубликованных международных исследований, полученных в других территориальных и этнических группах [15, 16], что может свидетельствовать о существенном вкладе в патогенез ИИ активации сосудистого воспаления и потенцирующем влиянии цитокинов на процесс атеротромбоза [17].

## Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в изучаемых группах, только для двух из 20 исследованных ОНП: *APOB* (rs676210) и *IL8* (rs1803205) была отмечена достоверная связь с развитием первого ИИ. Проведение исследований по изучению взаимосвязи полиморфизмов различных генов, которые могут быть вовлечены в патогенез инсульта, позволяет, с одной стороны, лучше понять причины и механизмы развития этого заболевания, а с другой — разработать скрининговые молекулярно-генетические тесты для определения риска развития ИИ и разработки программ профилактики.