

Генетические детерминанты ишемического инсульта

М.У. Шибилева

ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ

В статье представлены данные литературы об ассоциации медицинской генетики с неврологией и другими фундаментальными дисциплинами. Представлены генетические детерминанты формирования ишемического инсульта и современные лечебно-диагностические технологии медицинской генетики.

Ключевые слова: медицинская генетика, генодиагностика, ишемический инсульт, генетическая предрасположенность, генотерапия.

The article presents literature data on association of medical genetics with neurology and other fundamental subjects. Genetic determinants for the formation of ischemic stroke and modern curative-diagnostic technologies of medical genetics are discussed as well.

Key words: medical genetics, genodiagnostics, ischemic stroke, genetic predisposition, genotherapy.

На протяжении всего XX века медицина и генетика развивались в теснейшем взаимодействии [7]. Генетика официально признана мировым сообществом «наукой нового тысячелетия». Ее современный этап развития называют молекулярным, поскольку основная его задача — изучение молекулярного уровня организации человека. Генетика человека своими успехами в значительной мере обязана медицинской генетике — науке, изучающей роль наследственности в заболеваниях человека. Знание основ медицинской генетики позволяет врачам понимать механизмы индивидуального течения болезни и выбирать соответствующие методы лечения.

Основной раздел медицинской генетики составляет клиническая генетика, которая включает в себя нейрогенетику, дерматогенетику, изучающую наследственные заболевания кожи (генодерматозы), офтальмогенетику, фармакогенетику, изучающую наследственно обусловленные реакции организма на лекарственные средства, цитогенетику. Открытия в области цитогенетики и биохимической генетики позволили обнаружить новые наследственные аномалии. Как правило, выявляется, что та или иная известная ранее наследственная болезнь представляет группу клинически сходных, но генетически разных состояний (явление генетической гетерогенности).

Появилась новая наука — биоинформатика, полем деятельности которой являются сбор, хранение, анализ и последующее моделирование всех данных, касающихся исследования ДНК и изучения последовательности ее генов. Планируется создание специального каталога всех изученных генных патологий, что позволит людям, входящим в группу риска, подготовиться к ожидающим их заболеваниям [3, 7]. Число вновь выявленных форм наследственных болезней увеличивается с каждым годом. Растет количество впервые описанных наследственных заболеваний.

В два последних десятилетия наблюдался значительный прогресс в изучении прежде всего молеку-

лярных основ генетики человека в связи с разработкой разнообразных и эффективных методов геномной инженерии. Его апогеем стали разработка и реализация международного проекта «Геном человека» [3], одного из крупнейших международных научных проектов современности, который должен составить основу всей медицины XXI века. К настоящему времени удалось выделить половину всей совокупности человеческих генов. Целью проекта является полная расшифровка человеческой наследственности, что дало бы ключ к лечению любых заболеваний и, более того, к пониманию самой биологической природы человека. Известно несколько тысяч генетических заболеваний, которые почти на 100% зависят от генотипа особи. Кроме того, существуют так называемые мультифакториальные заболевания, в развитии которых существенную роль играют не только генотип, но и образ жизни и внешняя среда: ишемическая болезнь сердца, инсульт, сахарный диабет, ревматоидные заболевания, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания, шизофрения и др.

Наследственные болезни и пороки развития, весомую долю которых составляют семейные формы патологии, ложатся тяжким бременем на семью и общество. Все это говорит о том, что диагностика, лечение и профилактика наследственных и врожденных заболеваний и пороков — одна из самых актуальных задач медицинской генетики. Многообразие форм наследственных болезней (а их уже известно более 4 тыс.), изменчивость их клинических проявлений и часто отсутствие радикального лечения делают особенно актуальной разработку точных методов ранней диагностики этих болезней.

Прежде всего ДНК-диагностика, молекулярная цитогенетика, тонкая биохимическая и иммунодиагностика, компьютерный информационный анализ. Технологии генодиагностики включают разработку приемов точной локализации генов в геноме человека, ответственных за наследственные и соматические

заболевания, методологии пренатальной и доклинической диагностики. Важной составляющей является сравнительный анализ структуры генома в норме и при патологии.

Нейрогенетика. Из всех разделов медицины наибольшее внимание к генетике проявляли неврологи, а наследственные болезни нервной системы были постоянно в фокусе генетики. Многие общегенетические закономерности были открыты при изучении именно этой группы болезней [3]. Изучение геномных основ неврологической патологии имеет особую актуальность в связи с ее высокой распространенностью в популяции, тяжелым течением и глубокой инвалидизацией больных, прогрессирующей психической и физической дезадаптацией [4]. Термин «нейрогенетика» давно вошел в широкую медицинскую лексику. Успехи молекулярной генетики человека привели к идентификации генов, мутации в которых вызывают болезни нервной системы, их клонированию, расшифровке первичных продуктов нормальных и мутантных аллелей [3].

Наследственные неврологические заболевания занимают заметное место среди всей наследственной патологии человека, в том числе среди моногенных заболеваний. По данным N. Lopez-Bigas и соавт. (2005), основанным на анализе 1260 клонированных генов, мутации в которых вызывают наследственные неврологические заболевания. В настоящее время в геноме человека известна последовательность примерно 7000 генов, мутации в которых являются причиной наследственных болезней, около 900 — это гены наследственных неврологических заболеваний [4].

Среди неврологических заболеваний церебральный инсульт является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [5, 6, 15, 19]. Высокий уровень летальности и инвалидизации перенесших инсульт людей выводит проблему далеко за рамки чисто медицинских вопросов, делает ее социально значимой в национальном масштабе, усугубляющей сложившуюся в силу различных причин демографическую ситуацию в стране. В последние десятилетия было проведено большое количество исследований, посвященных молекулярно-генетическому анализу ишемического инсульта в различных популяциях [10–13, 17, 18, 20, 21, 34]. Эти же исследования показали, что в абсолютном большинстве случаев (около 90%) ишемический инсульт — это мультифакториальное заболевание, в развитии которого участвуют в разнообразных и сложных комбинациях особенности образа жизни, факторы окружающей среды и индивидуальные генетические особенности. При этом очевидно, что нельзя говорить о доминирующей роли какого-либо одного гена. Вероятнее всего, речь идет о множестве самых разных генов, совокупное действие которых участвует в формировании так называемой полигенной предрасположенности [8].

Генетическая детерминированность ишемического инсульта. Гены, предрасполагающие к ишемическому инсульту, подразделяются на категории:

- 1) увеличивающие развитие и проявления факторов риска инсульта;
- 2) влияющие на сосудистую реактивность, устойчивость к ишемии и гипоксии.

Необходимо отметить, что эти категории не являются взаимоисключающими [21].

При изучении генетической детерминированности ишемического инсульта определены гены-кандидаты, экспрессия которых в виде ферментов, гормонов, структурных или транспортных белков способствует развитию болезни (Dzau, 1999), гены-кандидаты представлены в таблице.

Группой исследователей [14] проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов 10 функционально значимых однонуклеотидных полиморфизмов в генах FGA, FGB, APOE, LPL, ACE и SMA1 в группе русских больных ишемическим инсультом и в контрольной группе лиц той же этнической принадлежности, сходной по полу и возрасту. Не обнаружено значимых различий в частотах отдельных аллелей и генотипов всех рассматриваемых полиморфных участков при сравнении группы больных и контрольной группы. Однако комплексный анализ генетической предрасположенности с использованием алгоритма APSampler показал, что носительство аллеля (–491A) APOE является фактором предрасположенности к ишемическому инсульту ($p = 0,044$, ОШ 3,8, 95% ДИ 1,0–15,1). Соответственно, носительство генотипа (–491Т/Т) APOE связано с устойчивостью к ишемическому инсульту ($p = 0,044$, ОШ 0,26, 95% ДИ 0,07–1,0). Добавление носительства аллеля –249С FGB к этому генотипу улучшает протективные свойства сочетания, снижая значение p в 2 раза (ОШ 0,17, 95% ДИ 0,04–0,8). Выявлены еще два протективных сочетания: биаллельное (–427С) APOE + (1595G) LPL и триаллельное (–491С) APOE + (1595G) LPL + + (–1903G)

Таблица
Гены-кандидаты — предикторы ишемического инсульта

	Функциональные системы	Гены-кандидаты
1	Ренин-ангиотензиновая система	Ангиотензинпревращающего фермента — ACE и ангиотензиногена
2	Липидный обмен	Аполипопротеина E — ApoE; липопротеинлипазы — LPL; пароксоназы
3	Обмен гомоцистеина	Метилентетрагидрофолатредуктазы
4	Системы гемостаза	Факторов свертываемости V, VII, XIII; протромбина; фибриногена; рецепторов тромбоцитов; фибринолиза - tPA, PAI-1
5	Эндотелиальная система	Кодирующий эндотелиальную NO-синтазу

СМА1 (в обоих случаях $p = 0,0052$, ОШ 0,18, 95% ДИ 0,05–0,66). В целом, в формирование риска развития ишемического инсульта у русских пациентов вовлечены четыре гена – АРОЕ, FGB, LPL и СМА1, причем у гена АРОЕ – аллели двух полиморфных участков –491Т и –427С. Результаты анализа сцепления позволяют предполагать, что эти участки вносят вклад в невосприимчивость к ишемическому инсульту независимо друг от друга [14].

Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к различным заболеваниям человека открывают новые возможности в выявлении риска и выборе оптимальной терапии для каждого пациента [2]. Выявление генетической детерминированности ишемического инсульта позволяет превентивно определить факторы риска ишемического инсульта [9].

Генотерапия. Наиболее перспективной технологией фундаментальной и прикладной биомедицины, направленной на лечение и профилактику наследственных, мультифакториальных и наследственных (инфекционных) заболеваний, является генотерапия. Генотерапия – совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний. Это новая и бурно развивающаяся область, ориентированная на исправление дефектов, вызванных мутациями (изменениями) в структуре ДНК, или придание клеткам новых функций. Важнейшей технологической задачей генотерапии является разработка системы переноса или адресной доставки корректирующего генетического материала к клеткам-мишеням в организме больного, несущего в своем геноме дефектный ген. Генотерапия может использоваться не только для лечения, но и для профилактики наследственных и приобретенных заболеваний. Решающим условием успешной генотерапии является обеспечение эффективной доставки, т.е. трансфекции (в широком смысле) или трансдукции (при использовании вирусных векторов) чужеродного гена в клетки-мишени, обеспечение длительного функционирования его в этих клетках и создание условий для полноценной работы гена (его экспрессии). Однако для успешного использования генной терапии у человека еще придется решить ряд принципиальных вопросов, связанных с обеспечением генетической безопасности. Существенная роль в борьбе с наследственными болезнями принадлежит профилактике, которая осуществляется в двух направлениях: предупреждение появления новых мутаций и распространения мутаций, унаследованных от предыдущих поколений [4].

Заключение

Современному врачу-неврологу и научному сотруднику необходимо знать генетические основы наследственных болезней нервной системы не в меньшей мере, чем морфологические и физиологические

закономерности [2]. Дальнейшие исследования в области медицинской генетики, неврологии и других фундаментальных дисциплин необходимы и лягут в основу качественного прорыва в области биомедицины.

Литература

1. Бочков Н.П. *Клиническая генетика*. 2002. С. 23.
2. Гайфуллина Р.Ф., Кравцова О.А., Ризванова Ф.Ф. и др. // *Педиатрия. Практическая медицина*. 06 ноября 2010. С. 3-5.
3. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика*. 2003. С. 3.
4. Гинтер Е.К., Иллариошкин С.Н. // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012. N 8. С. 14-20.
5. Гусев Е.И. // *Инсульт*. 2003. Вып.9. С.3-7.
6. Гусев Е.И. *Ишемическая болезнь головного мозга. Актовая речь*. М.: 1992. 36 с.
7. Иллариошкин С.Н. *ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии*. 2002. С. 7.
8. Иллариошкин С.Н. *Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерки ангионеврологии*. // Под ред. З.А. Суслиной М.: *Атмосфера*, 2005. С.341.
9. Зорилова И.В. *Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. 2006. С. 4.
10. Кольцова Е.А. *Роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и p53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга: Дис. ... канд. мед. наук*. М.: 2002. 124 с.
11. Кольцова К.В. *Роль полиморфных вариантов генов, участвующих в рецепторном пути индукции апоптоза (FADD, FAS И КАСПАЗЫ-8), в патогенезе ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М.: 2007. 27 с.
12. Корнильева И.В. и др. // *Consilium Medicum*. 2003. T. 09. № 5.
13. Николаева Т.Я. *Ишемический инсульт в Восточно-Сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клинико-генетические и нейроиммунные механизмы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук*. М.: 2006. 45 с.
14. М. Г. Парфенов, Б. В. Титов, М. А. Судомоина и др. // *Молекулярная биология*. 2009, T. 43, N 5. С. 937-945.
15. Яхно Н.Н. // *Невролог, журн*. 1999. №4. С. 44-45.
16. Bogousslavsky J., Kaste M., Olsen T. S. et al. // *Cerebrovasc Dis*. 2000. Vol. 10. №3. P. 12-21.
17. Ferrucci L et al. // *Stroke*. 1997. N 12. P. 2410- 2416.
18. Guan G. D. et al. // *Xhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2006. N 5. P. 519 -522.
19. Hassan A., Hugh S. Markus. *Genetics and ischaemic stroke*. *Brain* 2000. 123:1784 – 1796.
20. Hou L. et al. // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 490 -494.
21. Munshi A. et al. // *J Neurol Sci*. 2008. Vol. 272, N 1-2. P. 132- 135.