



**ФОРСАЙТ-ПРОЕКТ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНФАРКТА МОЗГА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С УЧЕТОМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА**

Т.И. ДУТОВА*, И.Н. БАНИН**, Н.А. ЕРМОЛЕНКО**, Е.А. СУХИНИНА**

*БУЗ Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», проспект Патриотов, д.23, Воронеж, 394065, Россия

**ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394622, Россия

Аннотация. Введение. Множество исследований по изучению генетических факторов риска возникновения ишемического инсульта, доказывают мультифакториальность заболевания, когда в его развитии одновременно задействовано несколько генов, оказывающих детерминирующее влияние на различные звенья патогенеза. Выявление генетических предпосылок к развитию инсульта важный фактор его первичной и вторичной профилактики, особенно у лиц молодого и среднего возраста, имеющих отягощённую наследственность. **Цель исследования** – установить вклад факторов, выбранных среди генов-кандидатов тромбофильного спектра, иммунного ответа, тонуса сосудов для определения прогноза развития ишемического инсульта, разработать форсайт-проект первичной и вторичной профилактики заболевания. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 280 человек. I группу составили пациенты с ИИ ($n=180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,4\pm 6,57$, в том числе 38 пациентов испытали повторный ИИ. II группа - пациенты с ИИ ($n=50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст $73,4\pm 8,24$ года). Группу контроля - III группа, составили практически здоровые лица ($n=50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст $31,5\pm 5,82$ год). Всем пациентам выполняли компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографию. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови для выявления генетических полиморфизмов системы гемостаза, иммунного ответа, эндотелиальной функции, липидного обмена. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены значимые факторы, влияющие на прогноз развития ишемического инсульта на уровне полиморфизма генов контролирующих тонус сосудов: рецептора ангиотензина *IIAGTR1 (A1166C)*, G-белка бета 3 *GNB3 (C 825T)*, синтазы оксида азота *NOS3 (4b\4a)*, альфа-аддукцина *ADD1 (Gly460 Trp)*; контролирующие иммунный ответ: трансформирующего Фактора роста бета-1 *TGFb1 (Leu10Pro)*, интерлейкина-1b *IL-1b (C-511T)*, интерлейкина-6 *IL-6 (G-174 C)*, интерлейкина-10 *IL-10 (A-1082G)*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA(G-238A)*; контролирующие уровень гомоцистеина метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR (C677T)*, контролирующие систему гемостаза фибриногена *FGB (G-455A)*, ингибитора активатора плазминогена *PAI-1 (5G\4G)*: (статистическая вероятность влияния более 95%). Выявлены значимые гены, патологические полиморфизмы которых влияют на развитие повторного ишемического инсульта (более чем 95% вероятности): группы тонуса сосудов, контролирующие уровень артериального давления - ангиотензинпревращающего фермента *ACE(Ins\Del)*, G-белка бета 3 *GNB3 (C 825T)*, ренина *REN (C-5312 T)*, гены иммунного ответа: интерлейкина-10 *IL-10 (A-1082G)*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA(G-308A)*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA(G-238A)*; гены, контролирующие уровень гомоцистеина: метионин синтазы *MTR (A2756G)*, метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR (C677T)*. Разработан порядок выполнения диагностических и лечебных мероприятий в случае выявления патологических полиморфизмов. **Заключение.** Наличие сведений о мутациях в генах пациентов, отвечающих за запуск тромбообразования, и адекватность иммунного ответа, позволяет повысить эффективность патогенетической терапии сосудистых катастроф. Знание пациента об особенностях своей генетики особенно важно, создание индивидуализированных схем дает возможность осуществлять первичную и вторичную профилактику ишемического инсульта

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой возраст, генетический полиморфизм, мутации.

DEVELOPMENT OF A FORESIGHT PROJECT ON THE PREVENTION OF PRIMARY AND SECONDARY ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PEOPLE DEPENDING ON GENETIC POLYMORPHISM

T.I. DUTOVA*, I.N. BANIN*, N.A. ERMOLENKO**, E.A. SUKHININA**

*Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 1,
Prospekt Patriotov, 23, Voronezh 394065, Russia;

**Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh 394622, Russia

Abstract. Introduction. A lot of studies on the investigation of genetic risk factors for stroke development demonstrate the multifactorial nature of the disease, i.e. several genes determining various stages of the disease pathogenesis are simultaneously involved in the development of the pathology. Revealing the genetic predisposition for stroke development is a significant factor in its primary and secondary prevention, especially in young and middle-aged people hereditary tainted. **The purpose of the study.** To establish the contribution of factors selected from the thrombophilic genes-candidates, immune response, and vascular tone to determine the prognosis of ischemic stroke; to develop a foresight project on primary and secondary prevention of the disease. **Materials and methods.** The genetic, clinical and laboratory results of 280 patients' examination have been analyzed. Group I consisted of patients with ischemic stroke (n=180) aged from 22 to 45 years (mean age is 33.4 ± 6.570 , including 38 patients experienced recurrent ischemic stroke. Group II comprised patients with ischemic stroke (n=50) aged from 52 to 100 years (mean age is 73.4 ± 8.24 years). Group III (the Control one) covered virtually healthy individuals (n=50) aged from 20 to 43 years (average age is 31.5 ± 5.82 years). All patients underwent brain computed tomography, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, as well as echocardiography. All the subjects once underwent venous blood test to identify genetic polymorphisms of the hemostasis system, immune response, endothelial function, and lipid metabolism. **Results.** Significant factors affecting the prognosis of ischemic stroke at the level of polymorphism of genes controlling vascular tone - angiotensin receptor IIAGTR1 (A1166C), G-protein beta 3 GNB3 (C 825T), nitric oxide synthase NOS3 (4b\4a), alpha-adducin ADD1 (Gly460 Trp); controlling the immune response - transforming Growth Factor beta-1 TGFb1 (Leu10Pro), interleukin-1b IL-1b (C-511T), interleukin-6 IL-6 (G-174 C), interleukin-10 IL-10 (A-1082G), tumor necrosis factor alpha TNFA(G-238A); controlling the level of homocysteine methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (C677T); controlling fibrinogen FGB (G-455A) hemostasis system, plasminogen activator inhibitor PAI-1 (5G\4G) (statistical probability of influence is more than 95%) have been identified. Significant genes have been identified whose pathological polymorphisms affect the development of recurrent ischemic stroke (more than 95% probability): vascular tone groups controlling blood pressure levels - angiotensin converting enzyme ACE(Ins\Del), G-protein beta 3 GNB3 (C 825T), renin REN (C-5312 T), immune response genes: interleukin-10 IL-10 (A-1082G), tumor necrosis factor alpha TNFA(G-308A), tumor necrosis factor alpha TNFA(G-238A); genes controlling homocysteine levels: methionine synthase MTR (A2756G), methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (C677T). The procedure for performing diagnostic and therapeutic measures in case of revealing some pathological polymorphisms has been developed. **Conclusion.** The availability of information about the mutations in the patients' genes responsible for triggering thrombosis and the adequacy of the immune response makes it possible to increase the effectiveness of pathogenetic therapy. The patients' knowledge of the specifics of their genetics is especially significant. Creation of personalized schemes of treatment makes it possible to carry out primary and secondary prevention of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, young age, genetic polymorphism, mutations.

Введение. В последние десятилетия достигнуты впечатляющие успехи в области молекулярной генетики человека, позволившие от формального описания законов наследования перейти к полной расшифровке человеческого генома. Молекулярная генетика создает базис для разработки адресных методов лечения, профилактики заболеваний и генетически обоснованной фармакотерапии.

В основе развития *ишемического инсульта* (ИИ) головного мозга лежат два основных процесса – атеросклероз и тромбоз сосудов церебрального бассейна. При этом следует обратить внимание на тот факт, что атеросклеротические изменения сосудов характерны для лиц пожилого возраста, у молодых пациентов наибольший вклад в формирование патологии вносят нарушения в системе коагуляции, приводящие к повышенному тромбообразованию [4, 6]. Патологические изменения в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза генетически детерминированы [11].

Согласно современным представлениям в патогенезе ИИ особую роль отводят генетическим факторам [3, 5]. Ряд исследователей утверждает, что гены медиаторов иммунной системы - иммунорегуляторных низкомолекулярных про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих системные вос-

палительные реакции организма, могут быть вовлечены в патофизиологические процессы, включая и атеросклеротические [3].

Понимание механизмов, лежащих в основе роли нейровоспаления при ишемическом инсульте, обеспечит важные направления для развития терапии и профилактики заболевания. Выявление как традиционных, так и более редких причин развития ИИ, особенно у лиц молодого возраста, имеет важное значение для первичной и вторичной профилактики заболевания, позволяет более грамотно подойти к выбору тактики лечения пациентов.

Цель исследования – установить вклад генетических факторов, в том числе регулирующих параметры тромбофильного профиля, иммунного ответа, тонуса сосудов в прогноз вероятности развития ишемического инсульта; разработать форсайт-проект первичной и вторичной профилактики заболевания с учетом наследственной предрасположенности.

Материалы и методы исследования. В течение шести лет на клинической базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России при Воронежской городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 (2015 по 2021) годы выполнены комплексные обследования пациентов с ишемическим инсультом, в том числе исследования генетических полиморфизмов. Для формирования групп пациентов были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения: возраст от 18 до 100 лет; диагноз «Инфаркт мозга» (МКБ 10 - I63); информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие общесоматических заболеваний в стадии обострения, онкологической патологии.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 280 пациентов. В зависимости от возраста установления клинического диагноза «инфаркт мозга» (ишемический инсульт ИИ) пациенты распределены по группам.

Группу I составили пациенты с ИИ ($n=180$) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст $33,4 \pm 6,57$, женщины 55%, мужчины 45%), из них 38 пациентов (21,11 %) испытали повторный ИИ. *II группа* – пациенты с ИИ ($n=50$) в возрасте от 52 до 100 лет (средний возраст $73,4 \pm 8,24$ года, женщины 70%, мужчин 30%). *Группу контроля* – III группа, составили практически здоровые лица ($n=50$) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст $31,5 \pm 5,82$ год), в том числе 45% женщин, 55% мужчин.

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга на компьютерном томографе *Revolution EVO* (64 среза), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА), эхокардиографию на аппарате *Vivid T9/Vivid T8 User Manual*.

Анализ крови для выявления генетических полиморфизмов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в лаборатории «МедЛаб» (г. Санкт-Петербург) на амплификаторе «Герцик» от ООО ДНК-технология, амплификаторе с оптическим модулем *CFX96* от «Bio-Rad».

Тяжесть клинического течения ИИ оценивали по шкале *NIHSS*.

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Оценку достоверности различий показателей между группами выполняли с использованием непараметрического критерия Фишера. Статистически значимыми считали значения при более чем 95 % вероятности ($p < 0,05$). Для оценки значимости влияния генетических факторов на прогноз развития инсульта в группах исследования использовали множественный дисперсионный анализ (*ANOVA*).

Работа поддержана грантами Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК 2019, 2015 годы).

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования, с использованием дисперсионного анализа, выявляли влияния патологических полиморфизмов на прогноз развития ИИ и риска повторного ИИ.

Из группы генов, контролирующих тонус сосудов выявлены статистически значимо влияющие на риск развития инфаркта мозга (более чем 95% вероятности): рецептора ангиотензина *11AGTR1*, G-белка бета 3 *GNB3*, синтазы оксида азота *NOS3*, альфа-аддукцина *ADD1* (табл.1).

Результаты дисперсионного анализа влияния полиморфизма генов на вероятность развития ИИ

Название гена	Сумма квадратов	Среднеквадратическое отклонение	Распределение Фишера	Уровень значимости (<i>p</i>)
Гены, регулирующие тонус сосудов				
рецептора ангиотензина <i>AGTR1 (A1166C)</i>	29,2666	14,6333	7,78	0,0005*
<i>G</i> -белка бета 3 <i>GNB3 (C 825T)</i>	32,0564	16,0282	8,52	0,0003*
синтазы оксида азота <i>NOS3 (4b\4a)</i>	20,4628	10,2314	5,44	0,0049*
альфа - аддуцина <i>ADD1 (Gly460 Trp)</i>	16,2758	8,1379	4,33	0,0143*
Гены, регулирующие иммунный ответ				
трансформ. Фактора роста бета-1 <i>TGFb1 (Leu10Pro)</i>	16,9684	8,4842	4,51	0,0120
интерлейкина-1b <i>IL-1b (C-511T)</i>	56,2886	28,1443	14,97	0,0000*
интерлейкина-6 <i>IL-6 (G-174 C)</i>	36,8041	18,4021	9,79	0,0001*
интерлейкина-10 <i>IL-10 (A-1082G)</i>	13,5921	6,79607	3,61	0,0285*
фактора некроза опухоли альфа <i>TNFA(G-238A)</i>	51,2903	25,6451	13,64	0,0000*
Гены, регулирующие метаболизм гомоцистеина				
метилентетрагидрофолатредуктазы <i>MTHFR (C677T)</i>	18,5252	9,2626	4,93	0,0080*
Гены, регулирующие свёртывающую систему крови				
фибриногена <i>FGB (G-455A)</i>	44,5448	22,2724	11,84	0,0000*
ингибитора активатора плазминогена <i>PAI-1 (5G\4G)</i>	29,1347	14,5674	7,75	0,0006*
интегрин альфа-2 <i>GPIa (C807T)</i>	12,8882	6,44412	3,43	0,0342*

Примечание: знаком * отмечены величины коэффициента статистической значимости при $p < 0,05$.

Из группы генов, контролирующих иммунный ответ статистически значимое влияние на развитие ИИ (более чем 95% вероятности) оказывали следующие: трансформирующего Фактора роста бета-1 *TGFb1*, интерлейкина-*b IL-1b*, интерлейкина-6 *IL-6*, интерлейкина-10 *IL-10*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*.

Из группы генов, контролирующих уровень гомоцистеина на развитие ишемического инсульта статистически значимое (более чем 95% вероятности) влияние выявлено у гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*.

Из группы генов, контролирующих систему гемостаза, к оказавшим значимое влияние относились мутации в генах фибриногена *FGB*, ингибитора активатора плазминогена.

Проверка вклада генетических факторов в развитие повторного ИИ показала, что статистически значимое влияние (более чем 95% вероятности) имели гены: группы тонуса сосудов, контролирующие уровень артериального давления - ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, *G*-белка бета 3 *GNB3*, ренина *REN*, гены иммунного ответа: интерлейкина-10 *IL-10*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*; гены, контролирующие уровень гомоцистеина: метионин синтазы *MTR*, метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (табл. 2).

Результаты теоретических расчетов подтверждаются данными реальной клинической практики, нам удалось выявить случай наследственной предрасположенности к развитию ишемического инсульта.

Клинический пример. Пациентка С. 44 г. Жалобы на выраженное головокружение, головную боль.

Анамнез заболевания: заболела остро – внезапно ослабли правые конечности, нарушилась речь. В течение одного часа симптоматика «разрешилась». Вызвана «скорая помощь» доставлена в БСМП№1, госпитализирована в БСМП№1 неврологическое отделение.

Результаты дисперсионного анализа влияния набора исследованных генетических факторов на развитие повторного ИИ

Название гена	Сумма квадратов	Среднеквадратическое отклонение	Распределение Фишера	Уровень значимости (<i>p</i>)
ангиотензинпревращающего фермента <i>ACE(Ins\Del)</i>	0,299847	0,149923	4,23	0,0158*
<i>G</i> -белка бета 3 <i>GNB3 (C 825T)</i>	0,863221	0,431611	12,17	0,0000*
ренина <i>REN (C-5312 T)</i>	0,804561	0,402281	11,34	0,0000*
интерлейкина-10 <i>IL-10 (A-1082G)</i>	0,235628	0,117814	3,32	0,0379*
фактора некроза опухоли альфа <i>TNFA(G-308A)</i>	0,264217	0,132108	3,72	0,0256*
фактора некроза опухоли альфа <i>TNFA(G-238A)</i>	0,299447	0,149723	4,22	0,0158*
метионин синтазы <i>MTR (A2756G)</i>	0,388772	0,194386	5,48	0,0047*
метилентетрагидрофолатредуктазы <i>MTHFR (C677T)</i>	0,401288	0,200644	5,66	0,0040*

Примечание: знаком * отмечены величины коэффициента статистической значимости при $p < 0,05$.

Анамнез жизни: Страдает гипертонической болезнью около 5 лет. Цифры АД 190\100-220\100 мм.рт.ст. 6 месяцев назад перенесла ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, проведен тромболитический – пациентка с удовлетворительным восстановлением, вернулась к труду. Амбулаторно принимала гипотензивную терапию, антиагреганты (кардиомагнил), нейропротекторы.

Семейный анамнез отягощён – мать умерла от инсульта в возрасте 50 лет, отец от инфаркта в 47 лет. Имеет двоих детей – сыновья 18 и 20 лет. Сыновья от разных отцов. Старший сын страдает артериальной гипертонией с возраста 10 лет.

Объективно: Состояние средней тяжести. Правильного телосложения. Кожные покровы чистые, бледные. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 76 в 1 мин. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицательный. Стул ежедневный, оформленный. Мочепускание свободное, безболезненное. Температура тела 36,6 С.

В неврологическом статусе: Сознание ясное, ориентирована в себе, месте и времени. Речь сохранена. Менингеальных знаков нет. Зрачки $D=S$, прямая и содружественная реакция на свет сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Беспокорство глазных яблок в крайних отведениях. Диплопии нет. Лицо симметрично. Слух сохранен. Глоточные рефлексы $D=S$ сохранены. Язык по средней линии. Монопарез в правой нижней конечности до 4-х баллов (последствия ИИ), в остальных конечностях активные и пассивные движения в полном объеме, сила 5 баллов. Мышечный тонус симметричный, не изменен. Глубокие рефлексы $S=D$, с рук живые, $S < D$, с ног живые. Патологических стопных знаков нет. Пальце-носовая проба неточно с 2х сторон. Коленно-пяточная проба с промахиванием с 2х сторон, хуже справа. В позе Ромберга пошатывание. Гемигипестезия справа (последствия ИИ). Дермографизм розовый. Расстройство функций тазовых органов не выявлено.

Диагноз: ЦВБ. Транзиторная ишемическая атака в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне гипертонической болезни III, риск ССО4, церебрального атеросклероза, раннего восстановительного периода ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (август 2016г.)

У данной пациентки выявлена аспиринорезистентность (мутации на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена *GPIIIa*) что является очень важным моментом в профилактике сосудистых заболеваний. Через 6 месяцев после удачно проведенного тромболитического возникает транзиторная ишемическая атака. Преобладают мутации в системе свёртывания крови. После перенесенного инсульта пациентка принимала кардиомагнил. Когда был получен данный анализ, пациентка была нами приглашена и назначен клопидогрель. Все события происходили в декабре 2016 года. По настоящее время пациентка наблюдается у нас, чувствует себя удовлетворительно, повторных эпизодов не наблюдалось.

У сыновей также преобладают изменения в системе свёртывания крови. Выявлена аспиринорезистентность. Даны рекомендации по первичной профилактике ИИ. Сведения о вариантах семейной предрасположенности к развитию ишемического инсульта можно встретить в научной литературе [9].

Нами разработана программа для операционной системы *Android* («Прогнозирование и индивидуализированная профилактика ишемического инсульта») внесена в реестр программ для ЭВМ, регистра-

ционный №2020663019 от 21.10.2020), позволяющая рассчитать риск возникновения ишемического инсульта, коэффициент прогнозирования риска развития повторного ишемического инсульта в зависимости от результатов ДНК-секвенирования на наличие генетической предрасположенности к «сосудистым катастрофам».

Таблица 3

Форсайт-проект первичной и вторичной профилактики ИИ у лиц молодого возраста в зависимости от генетического полиморфизма

Патологический полиморфизм	Дали тактики профилактики развития ИИ
на уровне гена метилентетрагидрофолатредуктазы, контролирующего уровень гомоцистеина	анализ крови на уровень гомоцистеина, витамина B12, B6, фолиевой кислоты; при выявлении отклонений коррекция показателей
на уровне гена тромбоцитарного рецептора фибриногена GP III a, контролирующего аспиринорезистентность	не назначать аспирин в качестве первичной и вторичной профилактики
на уровне гена CYP2C19, гена эпоксид редуктазы витамина K, контролирующих эффективность варфарина	коррекция дозы препарата; для проведения эффективной и безопасной терапии варфарином начальная доза должна вычисляться по формуле (Sconce et al., 2005): $0,628 - 0.0135 \times (\text{возраст, лет}) - 0,240 \times (CYP*2) - 0.370 \times (CYP*3) - 0.241 \times (VKORC1) + 0.0162 \times (\text{рост, см})$, где CYP*2 и CYP*3 – это количество выявленных аллелей *2 и *3 в гене CYP2C9 соответственно, может быть равно 0, 1 или 2, а VKORC1 равно 1 для генотипа G/G, 2 для G/A и 3 для A/A. NB: расчет дозы можно проводить с помощью он-лайн-калькулятора (www.warfarindosing.org) или с помощью программы PharmSuite (pharmsuite.ru)
на уровне гена CYP2C19, контролирующего эффективность клопидогреля	возможно применение альтернативных антиагрегантных препаратов, например, прасугрел, тикагрелор, аспирин
на уровне гена NO-синтазы, контролирующего тонус сосудов	терапия препаратами, улучшающими тонус сосудов (диваза, L-аргинин).
на уровне гена АПФ, контролирующего уровень артериального давления	коррекция терапии с учётом принципов фармакогенетики: при низком содержании АПФ, ингибиторы АПФ не назначать.
на уровне гена ингибитора активатора плазминогена, контролирующего фибринолитическую активность крови	оценка уровня плазминогена, при выявлении нарушений – коррекция
на уровне гена аполипопротеина, контролирующего уровень холестерина	оценка уровня холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, индекс атерогенности, при нарушении назначение корректирующей фармакотерапии
на уровне гена транспортёра анионов, контролирующего эффективность статинов	коррекция терапии с учётом принципов фармакогенетики, при выявлении статин-индуцированной миопатии снижение дозировки; пациентам с миопатией, миастенией – снижение дозировки

Пользователь, с помощью интерфейса, вносит полученные в лаборатории сведения о наличии генетических мутаций. Далее, в автоматизированном режиме, рассчитывается величина коэффициента прогнозирования по полученным нами формулам, результат отображается на экране смартфона в форме сообщения о наличии или отсутствии вероятности развития ишемического инсульта.

На втором этапе работы, из перечня исследуемых генов были отобраны те полиморфизмы, контролирующие метаболические процессы, которые на современном этапе развития знаний могут быть скорректированы согласно принципам фармакогенетики. Исследуемым практически здоровым донорам и пациентам была рекомендована первичная и вторичная профилактика ИИ соответственно (табл. 3).

Обсуждение. Из результатов научных исследований известны ассоциации между наличием полиморфных вариантов генов систем свертывания крови, регуляции артериального давления, эндотелиальной дисфункции и ряда других с риском развития ишемического инсульта [1, 2, 7, 8].

В исследованиях показано, что полиморфизм *677C/T* приводит к появлению термолabileного варианта фермента со сниженной активностью и сопровождается повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Гипергомоцистеинемия – независимый фактор риска развития инсульта [10].

В мета-анализе *Shilenok I, et al.* [12] показано, что носительство гомозиготного полиморфизма *4G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE-1* или *PAI-1*) связано с выраженностью клинических проявлений ишемического инсульта и существенно увеличивают риск его развития.

Исследования частот встречаемости аллелей и генотипов функционально значимых однонуклеотидных полиморфизмов в генах *FGA*, *FGB*, *APOE*, *LPL*, *ACE* и *CMA1* в группе пациентов ишемическим инсультом и в контрольной группе лиц той же этнической принадлежности, сходной по полу и возрасту [3, 4] показали статистически значимые различия между группами. Комплексный анализ генетической предрасположенности с использованием алгоритма *APSampler* показал, что носительство аллеля (*-491A*) *APOE* является фактором предрасположенности к ишемическому инульту ($p = 0,044$, ОШ 3,8, 95% ДИ 1,0–15,1). Соответственно, носительство генотипа (*-491T/T*) *APOE* связано с устойчивостью к ишемическому инульту ($p = 0,044$, ОШ 0,26, 95% ДИ 0,07–1,0). Добавление носительства аллеля *-249C* *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 (*-427C*) *APOE* + (*1595G*) *LPL* и триаллельное (*-491C*) *APOE* + (*1595G*) *LPL* + + (*-1903G*) *CMA1* (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 – *APOE*, *FGB*, *LPL* и *CMA1*, причем у гена *APOE* – аллели двух полиморфных участков *-491T* и *-427C* [3, 4].

По нашим данным наиболее значимые гены, мутации в которых определяют прогноз развития ИИ: контролирующие тонус сосудов: рецептора ангиотензина *11AGTR1*, *G*-белка бета 3 *GNB3*, синтазы оксида азота *NOS3*, альфа-аддуцина *ADD1*; контролирующие иммунный ответ: трансформирующего Фактора роста бета-1 *TGFb1*, интерлейкина-1b *IL-1b*, интерлейкина-6 *IL-6*, интерлейкина-10 *IL-10*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*; контролирующие уровень гомоцистеина метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, контролирующие систему гемостаза фибриногена *FGB*, ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*.

Из исследуемых генов значимыми на развитие повторного ИИ: группы тонуса сосудов, контролирующие уровень артериального давления – ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, *G*-белка бета 3 *GNB3*, ренина *REN*, гены иммунного ответа: интерлейкина-10 *IL-10*, фактора некроза опухоли альфа *TNFA*; гены, контролирующие уровень гомоцистеина: метионин синтазы *MTR*, метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*.

Исследования полиморфизма генов как фактора генетической предрасположенности к ишемическому инульту открывают новые возможности в выявлении риска и выборе оптимальной терапии для каждого пациента [6].

Литература

1. Бочарова Ю.А. Ассоциация полиморфных вариантов гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы с клиническими характеристиками ишемического инсульта // Вестник РГМУ. 2021. №1. С. 20–25.
2. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена и ангиогенеза с развитием первого ишемического инсульта / Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.В. [и др.] // Consilium Medicum. 2019. №2. С. 48–52
3. Иммуногенетические механизмы развития ишемического инсульта: автореферат дисс. на соискание ученой степени к.м.н. / Смольков И.В. 2018.
4. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионин-синтазы-редуктазы A66G / Цыганенко О.В., Волкова Л.И., Алашеев А.М. [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т.13, №4. С. 25–29
5. Мубараков Ш.Р., Бобоев К.Т. Клинико-генетические параллели ишемического инсульта и полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI // Вестник экстренной медицины. 2020. №6. С. 42–46
6. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре Регион-М / Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 2. С. 7–13.
7. Brenner D., Labreuche J., Poirier O. Renin-angiotensin-aldosterone system in brain infarction and vascular death // Ann. Neurol. 2005. Vol. 58(1). P. 131–138.
8. Buyru N., Altinisik J., Somay G., Ulutin T. Factor V Leiden mutation in cerebrovascular disease // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2005. Vol. 11(3). P. 339–342.
9. Chang L.H., Chi N.F., Chen C.Y. Monogenic Causes in Familial Stroke Across Intracerebral Hemorrhage and Ischemic Stroke Subtypes Identified by Whole-Exome Sequencing // Cell Mol Neurobiol. 2023/ №43(6). P. 2769–2783. DOI:10.1007/s10571-022-01315-3
10. Dziannot-Pabijan D. Plasmin-a2-Antiplasmin Complexes in Acute Ischemic Stroke // AdvClinExp Med. 2006. №15. P. 797–801.
11. Ludhiadch A., Sulena, Singh S. Genomic Variation Affecting MPV and PLT Count in Association with Development of Ischemic Stroke and Its Subtypes [published online ahead of print, 2023 Jul 15] // Mol Neurobiol. 2023. №10. P. 101–102. DOI:10.1007/s12035-023-03460-2.

12. Shilenok I. SERPINE1 mRNA Binding Protein 1 Is Associated with Ischemic Stroke Risk: A Comprehensive Molecular-Genetic and Bioinformatics Analysis of SERBP1 SNPs // International journal of molecular sciences 2023. Vol. 24, №10. P. 8716. DOI:10.3390/ijms24108716

References

1. Bocharova JuA. Associacija polimorfnyh variantov gena kataliticheskoj subedinicy glutamatcisteinligazy s klinicheskimi harakteristikami ishemicheskogo insul'ta [Association of polymorphic variants of the glutamate cysteine ligase catalytic subunit gene with clinical characteristics of ischemic stroke]. Vestnik RGMU. 2021;1:20-5. Russian.
2. Shishkova VN, Remennik AJu, Valjaeva VV. i dr. Izuchenie asociacij polimorfnyh variantov genov lipidnogo obmena i angiogeneza s razvitiem pervogo ishemicheskogo insul'ta [Study of associations of polymorphic variants of lipid metabolism and angiogenesis genes with the development of the first ischemic stroke]. Consilium Medicum. 2019;2: 48-52 Russian.
3. Smol'kov IV. Immunogeneticheskie mehanizmy razvitija ishemicheskogo insul'ta [Immunogenetic mechanisms of ischemic stroke development: abstract diss. for the degree of Candidate of Medical Sciences]: avtoreferat diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. 2018. Russian.
4. Cyganenko OV, Volkova LI, Alashev AM. i dr. Klinicheskie osobennosti ishemicheskikh insul'tov v molodom vozraste pri nositel'stve polimorfizma metionin-sintazy-reduktazy A66G [Clinical features of ischemic strokes at a young age with the carrier polymorphism of methionine synthase-reductase A66G]. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2021;13(4):25-9 Russian.
5. Mubarakov ShR, Boboev KT. Kliniko-geneticheskie paralleli ishemicheskogo insul'ta i polimorfizma gena ingibitora aktivatora plazminogena PAI [Clinical and genetic parallels of ischemic stroke and plasminogen activator inhibitor PAI gene polymorphism]. Vestnik jekstrennoj mediciny. 2020;6:42-6 Russian.
6. Tolpygina SN, Zagrebel'nyj AV, Chernysheva MI i dr. Otdalennaja vyzhivaemost' bol'nyh, perenessih ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashhenija, v razlichnyh vozrastnyh gruppah v registre Region-M [Long-term survival of patients with acute cerebrovascular accident in various age groups in the Region-M register]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2023;28(2):7-13. Russian.
7. Brenner D, Labreuche J, Poirier O. Renin-angiotensin-aldosterone system in brain infarction and vascular death. Ann. Neurol. 2005;58(1):131-8.
8. Buyru N, Altinisik J, Somay G, Ulutin T. Factor V Leiden mutation in cerebrovascular disease. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2005;11(3):339-42.
9. Chang LH, Chi NF, Chen CY. Monogenic Causes in Familial Stroke Across Intracerebral Hemorrhage and Ischemic Stroke Subtypes Identified by Whole-Exome Sequencing. Cell Mol Neurobiol. 2023;43(6):2769-783. DOI:10.1007/s10571-022-01315-3
10. Dziannot-Pabijan D. Plasmin-a2-Antiplasmin Complexes in Acute Ischemic Stroke. AdvClinExp Med. 2006;15:797-801.
11. Ludhiadch A, Sulena, Singh S. Genomic Variation Affecting MPV and PLT Count in Association with Development of Ischemic Stroke and Its Subtypes [published online ahead of print, 2023 Jul 15]. Mol Neurobiol. 2023;10:101-2. DOI:10.1007/s12035-023-03460-2.
12. Shilenok I. SERPINE1 mRNA Binding Protein 1 Is Associated with Ischemic Stroke Risk: A Comprehensive Molecular-Genetic and Bioinformatics Analysis of SERBP1 SNPs. International journal of molecular sciences 2023;24(10):8716. DOI:10.3390/ijms24108716

Библиографическая ссылка:

Дутова Т.И., Банин И.Н., Ермоленко Н.А., Сухина Е.А. Форсайт-проект первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга у лиц молодого возраста с учетом варибельности генетического полиморфизма // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №4. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/1-11.pdf> (дата обращения: 29.08.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-4-1-11. EDN LILQTQ*

Bibliographic reference:

Dutova TI, Banin IN, Ermolenko NA, Sukhinina EA. Forsajt-proekt pervichnoj i vtorichnoj profilaktiki infarkta mozga u lic mladogo vozrasta s uchedom variabel'nosti geneticheskogo polimorfizma [Development of a foresight project on the prevention of primary and secondary ischemic stroke in young people depending on genetic polymorphism]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Aug 29];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/1-11.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-4-1-11. EDN LILQTQ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-4/e2023-4.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY