

# Генетический паспорт как основа первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга у лиц молодого возраста

Т. И. Дутова<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, [Dutova80@mail.ru](mailto:Dutova80@mail.ru)

И. Н. Банин<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>, [banin\\_igor@mail.ru](mailto:banin_igor@mail.ru)

Н. А. Ермоленко<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>, [ermola@bk.ru](mailto:ermola@bk.ru)

<sup>1</sup> Бюджетное учреждение Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10

## Резюме

**Введение.** Множество исследований по изучению генетических факторов риска возникновения ишемического инсульта доказывают мультифакторность 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, имеющихотягощенную наследственность.

**Цель работы.** Разработка комплексных клинико-генетических критериев различных патогенетических вариантов ишемического инсульта для контроля профилактических мероприятий первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения.

**Материалы и методы.** Проанализированы генетические, клинические и лабораторные результаты обследования 230 человек: пациентов с ишемическим инсультом – I группа состояла из 180 молодых пациентов в среднем возрасте  $33,4 \pm 6,57$  года (от 22 до 45 лет), из них 55% женщин и 45% мужчин. Из 180 больных 38 молодых пациентов (21,11 %) испытали повторный ишемический инсульт. II группа – 50 пожилых пациентов с ишемическим инсультом в среднем возрасте  $73,4 \pm 8,24$  года (от 52 до 100 лет), из них 70% женщин и 30% мужчин. III группа (контроль) состояла из 50 практически здоровых молодых участников в среднем возрасте  $31,5 \pm 5,82$  года (от 20 до 43 лет), из них 45% женщин и 55% мужчин. Всем исследуемым однократно выполнены анализы венозной крови для выявления генетических полиморфизмов системы гемостаза, иммунного ответа, эндотелиальной функции, липидного обмена.

**Результаты.** Выявлены значимые факторы вероятности возникновения ишемического инсульта на уровне полиморфизма генов, контролирующих гипергомоцистеинемию: метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (A1298C) ( $p = 0,012$ ), метионинсинтазы – MTR (A2756G) ( $p = 0,014$ ), метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR (C677T) ( $p = 0,024$ ); артериальную гипертензию: рецептора ангиотензина II – GTR1 (A1166C) ( $p = 0,097$ ), G-белка бета 3 – GNB3 (C 825T) ( $p = 0,108$ ); иммунный ответ: интерлейкина-6 (G-174 C) ( $p = 0,007$ ); аспиринорезистентность: тромбоцитарного рецептора фибриногена GP III a (HPA1-1 a/1 b) ( $p = 0,0883$ ); ингибитора активатора плазминогена – PAI-1 (5G/4G) ( $p = 0,106$ ). Высокий коэффициент прогнозирования возникновения ишемического инсульта ( $1,79 \pm 0,07$ ), в зависимости от генетического полиморфизма выявлен у молодых людей по сравнению с пожилыми пациентами и здоровыми донорами. Установлено, что наличие мутаций в генах, контролирующих гипергомоцистеинемию, иммунный ответ, свертывающую систему крови, имеет важное патогенетическое значение в прогнозировании риска возникновения ишемического инсульта в молодом возрасте. Полученные данные указывают на целесообразность включения генетического исследования в стандарт диагностики ишемического инсульта в молодом возрасте, что позволит оптимизировать методы диагностики и разработать меры профилактики повторных случаев заболевания.

**Заключение.** Исследование вклада факторов риска в вероятность развития ишемического инсульта позволило нам разработать методику первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга, что на сегодняшний день является актуальной задачей, решение которой лежит в плоскости пересечения медицинской генетики и клинической неврологии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, генетический полиморфизм, молодой возраст, гипергомоцистеинемия, иммунный ответ, тонус сосудов.

**Для цитирования:** Дутова Т. И., Банин И. Н., Ермоленко Н. А. Генетический паспорт как основа первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга у лиц молодого возраста. Лечащий Врач. 2023; 7-8 (26): 45-51. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.007>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

# Genetic passport as a basis for primary and secondary prevention of cerebral infarction in young people

Tatyana I. Dutova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8181-3991>, [Dutova80@mail.ru](mailto:Dutova80@mail.ru)

Igor N. Banin<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2359-9215>, [banin\\_igor@mail.ru](mailto:banin_igor@mail.ru)

Nataliya A. Ermolenko<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>, [ermola@bk.ru](mailto:ermola@bk.ru)

<sup>1</sup> Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Voronezh, Russia, 394622

## Abstract

**Background.** Numerous studies on the investigation of genetic risk factors for ischemic stroke development prove the multifactorial nature of the pathology, when several genes are simultaneously involved in its development, which have a determinative effect on various links of its pathogenesis. Revelation of the genetic predispositions for stroke development is an important factor in its primary and secondary prevention, especially in young and middle-aged people hereditary tainted.

**Objective.** To develop comprehensive clinical and genetic criteria for various pathogenetic variants of ischemic stroke (IS) to control the preventive measures for primary and secondary disorders of cerebral circulation.

**Materials and methods.** The genetic, clinical and laboratory results of the examination of 280 patients with ischemic stroke (IS) have been analyzed. Group I consisted of young age patients,  $n = 180$ , aged 22 to 45 years (mean age  $33.4 \pm 6.57$ ), including 55% of women and 45% of men. 38 young age patients of group I (21,11%) experienced recurrent ischemic stroke. Group II included elderly patients with ischemic stroke ( $n = 50$ ), aged 52 to 100 years (mean age  $73.4 \pm 8.24$  years), including 70% of women and 30% of men. Group III, the control one, consisted of apparently healthy young age individuals ( $n = 50$ ), aged 20 to 43 years (mean age  $31.5 \pm 5.82$  years), including 45% of women and 55% of men. Venous blood tests were once performed in all the subjects to reveal genetic polymorphisms of the hemostasis system, the immune response, the endothelial function, and the lipid metabolism.

**Results.** Significant factors of the probability of ischemic stroke development due to polymorphism of genes controlling hyperhomocysteinemia have been revealed: methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (*A1298C*) ( $p = 0,012$ ), methionine synthase MTR (*A2756G*) ( $p = 0,014$ ), methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (*C677T*) ( $p = 0,024$ ); arterial hypertension: angiotensin receptor IIAGTR1 (*A1166C*) ( $p = 0,097$ ), G-protein beta 3 GNB3 (*C 825T*) ( $p = 0,108$ ); immune response: interleukin-6 (*G-174 C*) ( $p = 0,007$ ); aspirin resistance: platelet receptor fibrinogen GP III a (*HPAI-1 a/1 b*) ( $p = 0,0883$ ); plasminogen activator inhibitor PAI-1 (*5G/4G*) ( $p = 0,106$ ). A higher coefficient of ischemic stroke development ( $1.79 \pm 0.07$ ), depending on genetic polymorphism, has been revealed in young people than in elderly patients and healthy donors. It has been established that the presence of mutations in the genes controlling hyperhomocysteinemia, the immune response, and the blood clotting system is of important pathogenetic importance in predicting the risk of ischemic stroke at a young age. The data obtained indicate the expediency of including genetic research in the standard of ischemic stroke diagnosis in young people, which will allow us to optimize diagnostic methods and develop the measures to prevent recurrent cases of the pathology.

**Conclusion.** The study of the contribution of risk factors to the probability of ischemic stroke development has led us to the development of the methodology for primary and secondary prevention of cerebral infarction, which currently is a topical task, the solution of which lies both in the fields of medical genetics and clinical neurology.

**Keywords:** ischemic stroke, genetic polymorphism, young age, hyperhomocysteinemia, immune response, vascular tone.

**For citation:** Dutova T. I., Banin I. N., Ermolenko N. A. Genetic passport as a basis for primary and secondary prevention of cerebral infarction in young people. *Lechaschi Vrach.* 2023; 7-8 (26): 45-51. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.007> (In Russ.)

**Conflict of interests.** Not declared.

Одним из актуальных вопросов современной медицины является здоровьесбережение трудоспособного населения. Несмотря на значительные достижения в области ангионеврологии, заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) в молодом возрасте сохраняется на высоком уровне, составляя от 3% до 14% [6]. Современные представления о гетерогенности и мультифакториальности ИИ предполагают детальное изучение всех звеньев патогенеза, способствующих развитию острого нарушения мозгового кровообращения [В. И. Скворцова. 2012, В. Хаке, 2012].

Генетические исследования занимают все более важное место в клинической медицине, поскольку позволяют точно дифференцировать этиологические факторы и верно использовать варианты купирования патогенетических механизмов

клинически сходных состояний пациентов. В последние десятилетия активно ведется поиск генов, участвующих в формировании предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Понимание генетических факторов риска развития инсульта является важным шагом к расшифровке основных патогенетических механизмов, уточнению схем терапевтического воздействия и оптимизации стратегий профилактики. Уже есть сведения об основных факторах риска каждого патогенетического подтипа ИИ, но, несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день ни один из генетических маркеров (кроме моногенных форм заболевания) не рассматривается однозначно [10].

Эпидемиологические исследования [1] показали, что для реализации генетической предрасположенности на фено-

типическом уровне необходимо обязательное участие разнообразных модифицируемых факторов.

Предполагалось, что можно будет определить индивидуальный генетический риск развития инсульта, чтобы учитывать его в профилактике и лечении ССЗ наряду с другими известными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска. Однако результаты исследований ассоциаций генетических маркеров с риском развития цереброваскулярных заболеваний мозга достаточно противоречивы и могут быть невоспроизводимы в разных популяциях [В. В. Машин, 2018; I. Yu. Torshin, 2008].

Дифференцированный подход к диагностике ИИ, разработка персонализированных алгоритмов лечения, а также первичной и вторичной профилактики с учетом тщательного анализа клинико-генетических особенностей каждого конкретного пациента являются важными задачами современной ангионеврологии. Выявление новых потенциальных факторов риска развития инсульта позволит прогнозировать тяжесть и особенности клинических проявлений заболевания и характер его течения, а также разработать основные принципы как своевременного дифференцированного лечения и первичной профилактики прогрессирования хронической ишемии мозга, так и ее осложнений — инсульта, деменции, сосудистого паркинсонизма.

Цель исследования состояла в разработке комплексных клинико-генетических критериев различных патогенетических вариантов ИИ для контроля мероприятий по профилактике первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения.

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось в Воронежской городской клинической больнице скорой медицинской помощи № 1 с 2015 по 2021 год (6 лет). Для отбора пациентов были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения и исключения:

- возраст от 18 до 100 лет;
- ИИ, диагноз «инфаркт мозга» (МКБ-10 — I63);
- информированное согласие на исследование.

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

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 230 пациентов в возрасте от 18 до 100 лет. В зависимости от возраста установления клинического диагноза «ишемический инсульт» все пациенты распределены по группам. I группу составили пациенты с ИИ ( $n = 180$ ) в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст  $33,4 \pm 6,57$  года, женщин — 55%, мужчин — 45%, соотношение 1:1), в том числе 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, женщин — 70%, мужчин — 30%, соотношение 2,5:1).

Группу контроля (III группа) составили практически здоровые лица ( $n = 50$ ) в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст  $31,5 \pm 5,82$  года), в том числе 45% женщин, 55% мужчин, соотношение 1:1.

Для удобства статистической обработки показатели, полученные в ходе обследования больных, систематизировались с помощью специально разработанной «Карты обследования больного».

Всем исследуемым выполняли компьютерную томографию (КТ) головного мозга на компьютерном томографе Revolution EVO (64 среза), ультразвуковое дуплексное сканирование

брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА), эхокардиографию на аппарате Vivid T9/Vivid T8 User Manual, а также оценивали тонус сосудистой стенки с помощью портативного пульсоксиметра и сканера сосудов «АнгиоСкан-01П».

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

Наличие мутаций в определенных генах обозначены с использованием специально разработанной «Карты обследования больного»: «0» — нет мутаций, «1» — гомозиготная мутация, «2» — гетерозиготная мутация.

У каждого пациента осуществляли сбор анамнеза, уточнение этиологических факторов, длительности заболевания, вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем). Неврологическая симптоматика, а также тяжесть клинического течения оценивались по шкалам NIHSS и Ривермид при поступлении, при выписке из стационара и через шесть месяцев после инсульта. Шкала национального института здоровья — NIHSS (по T. Brott и соавт., 1989) включает 14 параметров. Суммарный балл варьирует от 0 до 40. Увеличение суммы баллов указывает на нарастание неврологической симптоматики. Уменьшение суммы баллов указывает на уменьшение степени выраженности неврологического дефицита. С помощью шкалы Ривермид, включающей 15 параметров, оценивается способность человека двигаться после инсульта. Уменьшение суммы баллов указывает на нарастание неврологической симптоматики. Увеличение суммы баллов указывает на уменьшение степени выраженности неврологического дефицита. При выявлении патологического очага на КТ головного мозга анализировали характер изменения сигнала, локализацию, размеры. Всем пациентам проводили исследования: общий (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и биохимический (глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин,  $\beta$ -липопротеиды высокой и низкой плотности, кислотно-щелочное состояние (КЩС), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, альбумин, общий белок, коагулограмма) анализы крови.

Результаты представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и его ошибки ( $m$ ). Сравнение количественных показателей проводили по тесту Стьюдента при условии нормального распределения показателей в выборке. Для сравнения отличных от нормального распределения количественных данных и качественных показателей, например гомо- или гетерозиготной мутации в генах, оценку достоверности различий выполняли с использованием непараметрического критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при более чем 95% вероятности ( $p < 0,05$ ). Для построения прогнозов развития инсульта в возрастных группах использовали множественный регрессионный анализ.

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

### Результаты

На первом этапе исследования был проведен анализ факторов риска наступления инсульта у всех включенных в исследование, в том числе и здоровых добровольцев. Результаты

Таблица 1

Результаты регрессионного анализа вероятности наступления инсульта  $R^2 = 94,73\%$  [таблица составлена авторами] / The results of regression analysis of stroke probability.  $R^2 = 94,73\%$  [table compiled by the authors]

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
CONSTANT	2,76071	0,858042	3,21745	0,0037
Пол	0,0254336	0,152096	0,167221	0,8686
Возраст	-0,0106696	0,0242943	-0,43918	0,6645
Предрасположенность к ишемическому инсульту	-0,00989477	0,121622	-0,0813568	0,9358
Ген рецептора ангиотензина IIAGTR1 (A1166C)	-0,174871	0,101248	-1,72715	0,0970
Ген ангиотензиногена AGT1 (Met235 Thr)	0,0970883	0,112739	0,86118	0,3977
Ген ангиотензинпревращающего фермента ACE (Ins/Del)	-0,130836	0,11816	-1,10728	0,2791
Ген G-белка бета 3 GNB3 (C 825T)	-0,196852	0,124863	-1,57655	0,1280
Ген синтазы оксида азота NOS3 (4b/4a)	-0,279023	0,366862	-0,760567	0,4543
Ген ренина REN (C-5312 T)	-0,0815016	0,109653	-0,743268	0,4645
Ген альдостеронсинтазы CYP11B2 (C-344T)	0,0384646	0,118377	0,324933	0,7480
Ген альфа – аддуцина ADD1 (Gly460 Trp)	0,192226	0,131029	1,46705	0,1553
Ген трансформирующего фактора роста бета-1 TGFb1 (Leu10Pro)	0,15405	0,107024	1,43941	0,1630
Ген интерлейкина-1b (C-511T)	0,0099379	0,135944	0,073103	0,9423
Ген интерлейкина-6 (G-174 C)	-0,465579	0,15814	-2,9441	0,0071
Ген интерлейкина-10 (A-1082G)	0,0805998	0,116931	0,689294	0,4972
Ген фактора некроза опухоли альфа TNFA (G-308A)	0,184828	0,16555	1,11644	0,2753
Ген фактора некроза опухоли альфа TNFA (G-238A)	0,12324	0,161969	0,760885	0,4541
Ген метионинсинтазы MTR (A2756G)	0,385742	0,146217	2,63815	0,0144
Ген метионинсинтазы редуктазы MTRR (A66G)	0,106293	0,133529	0,796027	0,4338
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (A1298C)	-0,374811	0,139043	-2,69564	0,0126
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T)	-0,293738	0,122128	-2,40515	0,0242
Ген протромбина PTT (G20210A)	-0,227447	0,228617	-0,994884	0,3297
Ген фактора V, Лейденская мутация (Arg506Gln)	0,600605	0,546335	1,09933	0,2825
Ген фибриногена FGB (G-455A)	0,0300737	0,123888	0,24275	0,8103
Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G/4G)	-0,155915	0,0930866	-1,67495	0,1069
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GP III a (HPA1-1 a/1 b)	-0,288694	0,16248	-1,7768	0,0883
Ген интегрин альфа-2 GPIa (C807T)	-0,138956	0,121318	-1,14538	0,2633
Ген тканевого активатора плазминогена PLAT (Ins/Del)	0,0553807	0,0998746	0,554502	0,5844
Ген аполипопротеина ApoE	0,0139735	0,0612907	0,227987	0,8216
Глюкоза	-0,218481	0,0868075	-2,51684	0,0189
Холестерин	0,171657	0,0836411	2,0523	0,0512
Гомоцистеин	-0,00713074	0,00695762	-1,02488	0,3156
Биологический возраст	0,0061208	0,028606	0,213969	0,8324
Волна С, %	-1,13749	0,848291	-1,34092	0,1925
Волна В, %	0,0204008	1,01911	0,0200182	0,9842
Жесткость сосудов (по данным ангиосканирования)	0,175679	0,333483	0,526801	0,6032
Уровень стресса (по данным ангиосканирования)	0,000509279	0,000247767	2,05548	0,0509
Мерцательная аритмия	0,185331	0,301677	0,614336	0,5448
Сахарный диабет	0,336105	0,355712	0,944882	0,3541
Артериальная гипертензия	-0,121421	0,159345	-0,762	0,4535
Курение	0,447706	0,169765	2,63721	0,0144
Гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии	-1,85158	0,905391	-2,04507	0,0520

регрессионного анализа факторов риска наступления инсульта представлены в табл. 1.

Коэффициент детерминации ( $R^2$ ) вероятности развития ИИ от исследованных факторов позволяет оценить каче-

ство полученного уравнения регрессии, то есть полноту и качество набора влияющих признаков. Величина 94,73% свидетельствует о высокой чувствительности полученной модели.



Таблица 2

**Рейтинг значимости факторов, влияющих на вероятность возникновения ишемического инсульта [таблица составлена авторами] / Significance rating of the factors affecting ischemic stroke probability [table compiled by the authors]**

Показатель	Коэффициент оценки	Коэффициент достоверности
Ген интерлейкина-6 (G-174 C)	-0,46558	0,007**
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (A1298C)	-0,37481	0,012**
Ген метионинсинтазы MTR (A2756G)	-0,38574	0,014**
Курение	0,447706	0,014**
Глюкоза	-0,21848	0,018**
Ген метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T)	-0,29374	0,024**
Уровень стресса (по данным ангиоскана)	0,000509	0,049**
Холестерин	-0,171657	0,051*
Гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии	-1,85158	0,052*
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена GP III a (HPA1-1 a/1 b)	-0,28869	0,0883*
Ген рецептора ангиотензина IIAGTR1 (A1166C)	-0,17487	0,097*
Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (5G/4G)	-0,15592	0,106*
Ген G-белка бета 3 GNB3 (C 825T)	-0,19685	0,108*
Примечание. * $p < 0,1$ , ** $p < 0,05$ .		

Таблица 3

**Величины коэффициентов детерминации ( $R^2$ ) различных групп факторов (%) [таблица составлена авторами] / The values of determination coefficients ( $R^2$ ) of various factors groups (%) [table compiled by the authors]**

	Все параметры	Генетические факторы	Пол, возраст, сопутствующие заболевания, вредные привычки	Биохимические показатели и тонус сосудов
Вероятность инсульта	94,73	44,38	28,75	55,11
Размер очага (для пациентов с ИИ)	84,63	47,8081	16,09	15,30
Тяжесть состояния при поступлении	96,84	42,06	19,16	24,98

Из факторов, статистически значимо влияющих на вероятность возникновения инсульта, следует выделить наличие гетерозиготных мутаций в следующих генах (на уровне более 95% значимости, табл. 2).

К другим факторам, статистически значимо влияющим на вероятность возникновения инсульта, относятся: курение ( $p = 0,014$ ) (коэффициент достоверности), высокий уровень глюкозы ( $p = 0,018$ ) и холестерина ( $p = 0,051$ ) в венозной крови,

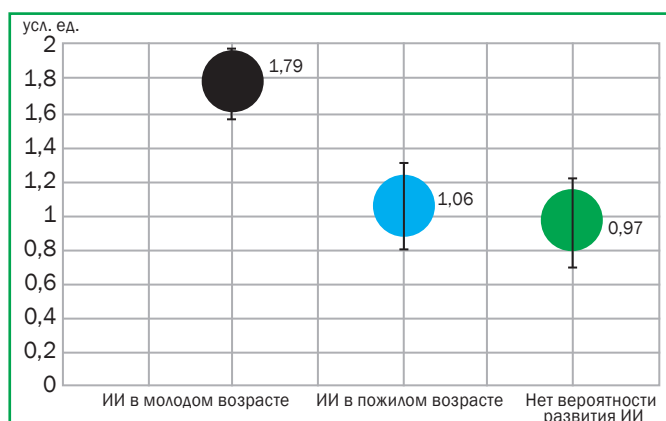
гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии ( $p = 0,052$ ), уровень стресса по данным ангиосканирования ( $p = 0,049$ ).

Для оценки чувствительности регрессионной модели прогноза ИИ в основной группе и двух группах сравнения были рассчитаны средние значения индивидуальных коэффициентов прогнозирования (рис.).

Величины коэффициентов позволяют оценить индивидуальный прогноз вероятности развития ИИ у молодых, пожилых пациентов с ИИ и здоровых доноров.

При расчетах с использованием регрессионных уравнений величин вкладов в прогноз вероятности отдельных групп факторов в параметр «возникновение ИИ», размер очага и тяжести состояния при поступлении выявлены следующие данные (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что генетический полиморфизм определяет вероятность инсульта в большей степени ( $R^2 = 44,38\%$ ) в молодом возрасте, чем сопутствующие заболевания, пол, возраст, вредные привычки ( $R^2 = 28,75\%$ ), в отличие от лиц пожилого возраста и здоровых доноров. Наиболее значимый показатель роли генетического полиморфизма выявлен при оценке тяжести состояния при поступлении ( $R^2 = 42,06\%$ ), сопутствующих заболеваний, пола, возраста, вредных привычек ( $R^2 = 19,16\%$ ), данных биохимических анализов крови, состояния тонуса сосудов ( $R^2 = 24,98\%$ ). Также состояние генетического полиморфизма доминировало при анализе размера очага ишемии ( $R^2 = 47,8\%$ ), сопутствующих забо-



**Рис. Величины коэффициента прогноза вероятности возникновения ИИ [составлено авторами] / The values of the coefficient of predicting the probability of ischemic stroke [compiled by the authors]**

леваний, пола, возраста, вредных привычек ( $R^2 = 16,09\%$ ), данных биохимических анализов крови, состояния тонуса сосудов ( $R^2 = 15,3\%$ ).

Из табл. 3 следует, что исследованные генетические факторы определяют вариабельность признака «вероятность инсульта» в большей степени, чем сопутствующие заболевания и вредные привычки.

В рамках научного исследования нами разработана и внедрена (акт о внедрении от 15.06.2022 г. в работу первичного неврологического и неврологического отделений для больных с нарушением мозгового кровообращения БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» г. Воронежа) программа для операционной системы Android (21.10.2020 г. программа «Прогнозирование и индивидуализированная профилактика ишемического инсульта» внесена в реестр программ для ЭВМ, регистрационный № 2020663019), позволяющая рассчитать риск возникновения ИИ, коэффициент прогнозирования риска развития повторного ишемического инсульта в зависимости от полученных анализов ДНК на наличие генетической предрасположенности к сосудистым катастрофам. Пользователь с помощью интерфейса задает значения параметров, происходит расчет коэффициента прогнозирования, результат отображается пользователю на экране смартфона. Мобильное приложение позволит практикующим врачам достаточно быстро оценить риск ишемического инсульта.

## Обсуждение

ИИ относится к мультифакториальным заболеваниям, обусловленным взаимодействием модифицируемых и немодифицируемых факторов. Предикторами ИИ являются сочетание множества факторов риска, нередко с малой степенью их индивидуального проявления [7, 9]. Понятие «генная сеть» как группа координированно функционирующих генов, обеспечивающая формирование фенотипических признаков организма (молекулярных, биохимических, физиологических), заняло центральное место в новом направлении геномики — постгеномной информатике [3]. Очень небольшая доля инсультов обусловлена моногенными факторами, в подавляющем большинстве случаев отмечена многофакторная этиология, связанная с генетическими, экологическими, поведенческими компонентами, каждый из которых в отдельности не способен привести к развитию сосудистой катастрофы [2, 5, 8, 11].

Нами определены значимые факторы вероятности возникновения ИИ на уровне полиморфизма генов, контролирующих гипергомоцистеинемию: метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*A1298C*) ( $p = 0,012$ ), метионинсинтазы — MTR (*A2756G*) ( $p = 0,014$ ), метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (*C677T*) ( $p = 0,024$ ); артериальную гипертензию: рецептора ангиотензина — *AGTR1* (*A1166C*) ( $p = 0,097$ ), G-белка бета 3 — *GNB3* (*C 825T*) ( $p = 0,108$ ); иммунный ответ: интерлейкина-6 (*G-174 C*) ( $p = 0,007$ ); аспиринорезистентность: тромбоцитарного рецептора фибриногена GP III a (*HPA1-1 a/1 b*),  $p = 0,0883$ ; ингибитора активатора плазминогена — PAI-1 (*5G/4G*) ( $p = 0,106$ ). Высокий коэффициент прогнозирования возникновения ИИ ( $1,79 \pm 0,07$ ) в зависимости от генетического полиморфизма выявлен у лиц молодого возраста по сравнению с пожилыми пациентами и здоровыми донорами.

Генетический полиморфизм определяет вероятность инсульта в молодом возрасте в большей степени, чем сопутствующие заболевания, пол, возраст, вредные привычки, в отличие от лиц пожилого возраста и здоровых доноров. Наиболее значимый показатель роли генетического полиморфизма выявлен при оценке тяжести состояния при поступлении, чем при сопутствующих заболеваниях, оценке половой принадлежности, возраста, вредных привычек, данных биохимических анализов крови, состояния тонуса сосудов. Также состояние генетического полиморфизма доминировало при анализе размера очага ишемии, чем при оценке сопутствующих заболеваний, половой принадлежности, возраста, вредных привычек, данных биохимических анализов крови, состояния тонуса сосудов.

Наличие «генетического паспорта» у пациента, в который занесены сведения о наличии мутаций в генах, отвечающих за запуск атеросклеротического процесса и тромбообразования, позволяет значительно повысить возможности проведения адекватной патогенетической терапии в процессе лечения. Знание пациента об особенностях своей генетики особенно важно — появляется возможность осуществлять профилактику острых нарушений мозгового кровообращения, прежде всего у лиц молодого трудоспособного возраста. Таким образом, сектор востребованности разрабатываемой нами технологии для пациентов, а именно системы отслеживания текущего риска развития сосудистой катастрофы — более половины населения Воронежа и области. Разработка комплексных клиничко-генетических критериев необходима для применения в практической неврологии в отделениях нейрореанимации, регионального сосудистого центра, амбулаторной практике для контроля профилактических мероприятий первичных и повторных нарушений мозгового кровообращения.

Таким образом, выявление факторов генетической детерминированности ИИ позволяет определить превентивные меры профилактики и тактику ведения пациентов с ИИ.

Выявление генетических предпосылок к развитию инсульта — важный фактор его первичной и вторичной профилактики, особенно у лиц молодого и среднего возраста, имеющих отягощенную наследственность [4]. Изучение ассоциаций некоторых полиморфизмов генов, кодирующих белки системы регуляции артериального давления, свертывания крови, липопротеидного обмена, связанные с воспалительным ответом и эндотелиальной дисфункцией, на основании тщательно отобранных клинических групп пациентов является актуальным и обоснованным. Наиболее целесообразны в настоящее время планирование и проведение молекулярно-генетических исследований с опорой на тщательно отобранные клинические критерии.

Таким образом, исследование вклада факторов риска в вероятность развития ИИ позволило нам разработать методику первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга, что на сегодняшний день является актуальной задачей, решение которой лежит в плоскости пересечения медицинской генетики и клинической неврологии. ■

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

**Contribution of authors:**

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

**Литература/References**

1. Богданов А. Н., Добрынин Ю. В., Добрынина И. Ю., Сони́на С. Н. «Эпидемиология, факторы риска и организация неотложной помощи при ишемическом инсульте в городском центре севера Западной Сибири (опыт 20-летнего изучения)». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; S2: 28-33.  
[Bogdanov A. N., Dobrynin Yu. V., Dobrynina I. Yu., Sonina S. N. Epidemiology, risk factors and organization of emergency care for ischemic stroke in the urban center of the north of Western Siberia (experience of 20 years of study). Nevrologiya, neiropsihiatriya, psikhosomatika. 2014; S2: 28-33. (In Russ.)]
2. Бондаренко Е. А. Полиморфные варианты генома человека и риск развития острого инсульта: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Гос. науч.-исслед. ин-т генетики и селекции промышленных микроорганизмов. М., 2011. 24 с.  
[Bondarenko E. A. Polymorphic variants of the human genome and the risk of developing acute stroke: dissertation abstract for the degree of candidate of biological sciences. State. scientific research in-t of genetics and selection of industrial microorganisms. Moscow, 2011. 24 p. (In Russ.)]
3. Баранов В. С. Генетический паспорт-основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб: Изд-во Н-Л, 2009. С. 36-37.  
[Baranov V. S. The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. St. Petersburg: Publishing house N-L. 2009. P. 36-37. (In Russ.)]
4. Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы. Под ред. М. Р. Спейчер, С. Е. Антонаракис, А. Г. Мотулски; пер. с англ. А. Ш. Латыпов и др.; научн. ред. В. С. Баранов, ред. Т. К. Кашеева, Т. В. Кузнецова. 4-е изд. СПб: Изд-во Н-Л, 2013. 1056 с.  
[Human genetics according to Vogel and Motulski. Problems and approaches. Ed. M. R. Speicher, S. E. Antonarakis, A. G. Motulsky; per. from English. A. Sh. Latypov [and others]; scientific ed. V. S. Baranov, ed. T. K. Kashcheeva, T. V. Kuznetsov. 4th edition. St. Petersburg: Publishing House N-L, 2013. 1056 p. (In Russ.)]
5. Дутова Т. И., Пелешенко Е. И. Особенности предиктивного и прогностического генетического тестирования наследственной предрасположенности к ишемическому инсульту у лиц молодого возраста. Прикладные информационные аспекты медицины. 2018; 4 (21): 147-164.  
[Dutova T. I., Peleshchenko E. I. Features of predictive and prognostic genetic testing of hereditary predisposition to ischemic stroke. Prikladnye informacionnye aspekty meditsiny. 2018; 4 (21): 147-164. (In Russ.)]
6. Джигоева А. А., Вышлова И. А. Ишемический инсульт у лиц молодого возраста. Вестник науки. 2019; 4 (13), vol. 2: 86-88.  
[Dzhigoeva A. A., Vyshlova I. A. Ischemic stroke in young adults. Vestnik nauki. 2019; 4 (13), vol. 2: 86-88. (In Russ.)]
7. Зорилова И. В. Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2006. С. 4.  
[Zorilova I. V. Molecular genetic risk factors for thrombophilic conditions in ischemic stroke in young patients: Abstract of the thesis. dis. ... cand. honey. Sciences. 2006. P. 4. (In Russ.)]
8. Сироткина О. В., Ласковец А. Б., Пчелина С. Н., Голдобин В. В., Вавилова Т. В. Молекулярно-генетический анализ факторов риска

сердечно-сосудистых заболеваний — старое и новое. Медицинский алфавит. 2012; 2 (1): 34-38.

[Sirotkina O. V., Laskovets A. B., Pchelina S. N., Goldobin V. V., Vavilov T. V. Molecular genetic analysis of risk factors for cardiovascular diseases — old and new. Meditsinskiy alfavit. 2012; 2 (1): 34-38. (In Russ.)]

9. Пизова Н. В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 248 с.  
[Pizova N. V. Thrombophilia: genetic polymorphisms and vascular accidents. M.: IMA-PRESS, 2013. 248 p. (In Russ.)]
10. Ekkert A., Šliachtenko A., Grigaitė J., Burnytė B., Utkus A., Jatužis D. Ischemic Stroke Genetics: What Is New and How to Apply It in Clinical Practice? Genes (Basel). 2021; 13 (1): 48. DOI: 10.3390/genes13010048. PMID: 35052389; PMCID: PMC8775228.
11. Munshi A. et al. J Neurol Sci. 2008; 1-2 (272): 132-135.

**Сведения об авторах:**

**Дутова Татьяна Ивановна**, невролог неврологического отделения для больных с нарушением мозгового кровообращения Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; Dutova80@mail.ru

**Банин Игорь Николаевич**, к.м.н., главный врач Бюджетного учреждения Воронежской области Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1; Россия, 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23; banin\_igor@mail.ru

**Ермоленко Наталия Александровна**, д.м.н., член правления Российской противоэпилептической лиги, федеральный эксперт по специальности «неврология», федеральный эксперт в области диагностики и лечения эпилепсии, вице-президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, заведующая кафедрой неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ermola@bk.ru

**Information about the authors:**

**Tatyana I. Dutova**, neurologist of the neurological department for patients with cerebrovascular accident at the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; Dutova80@mail.ru

**Igor N. Banin**, MD, chief physician of the Budgetary institution of the Voronezh Region Voronezh City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1; 23 Patriotov ave., Voronezh, Russia, 394065; banin\_igor@mail.ru

**Nataliya A. Ermolenko**, Dr. of Sci. (Med.), Member of the Board of the Russian Antiepileptic League, federal expert in the specialty "Neurology", federal expert in the field of diagnosis and treatment of epilepsy, Vice President of the Association of Epileptologists and Patients (Russian division of the International Bureau for Epilepsy), Head of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Studentskaya str., Russia, 394622; ermola@bk.ru

**Поступила/Received 10.07.2023**

**Поступила после рецензирования/Revised 16.07.2023**

**Принята в печать/Accepted 18.07.2023**