

## Гены-кандидаты ишемического инсульта

Дюсембаев Б.К.

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

УДК: 616.831-005.1-056:616.12-008.331.1

### Ишемиялық инсульттің ген-кандидаттары

Дюсембаев Б.К.

Ақырғы уақытта мийдың тамыр ауруларының дамуына бейімдеу тұқым қуу факторлардың көптеген зерттеу ізденуі арналған. Негізгі бір бағыттардың бұл зерттеулердің – ген-кандидаттардың рөлінің зерделеуі. Ақырғы жылдардың ген-кандидаттардың әр түрлі кластарының байластарың зерделеуі адамдарда жүрек-ишемиялық инсульттың қатерлі дамуына біз молекулярлы-генетикалық зерттеу осы шақтағы шолу бойынша жүйеліндірдік.

Түйінді сөздер: «ген-кандидаттар», ишемиялық инсульт.

Внедрение в клиническую практику рациональной системы профилактики и лечения артериальной гипертензии, гиполлипидемической терапии, эффективной эндартериозэктомии и стентирования брахиоцефальных артерий позволило существенным образом снизить частоту возникновения мозговых катастроф. Вместе с тем данные последних лет показали, что у пациентов с высоким теоретическим индивидуальным риском инсульта фактическая частота его возникновения существенным образом разнится. Все это приводит к обсуждению влияния наследственной предрасположенности и механизмов, лежащих в основе повышения индивидуального риска развития ишемического инсульта [5].

### Понятие о генах-кандидатах

Благодаря открытию и внедрению в практику метода полимеразной цепной реакции, развития технологии рекомбинантных ДНК, стало возможным выявление генов-кандидатов, белковые продукты которых могут хотя бы потенциально участвовать в развитии инсульта.

Гены, принимающие участие в развитии ишемического инсульта, подразделены на две категории: 1) увеличивающие риск развития ишемического инсульта, 2) влияющие на сосудистую реактивность, устойчивость ткани мозга к ишемии, размер очага. Эти категории не являются взаимоисключающими [20]. Определение роли конкретного гена в развитии ишемического инсульта является сложной задачей. Это связано с взаимодействием гена с другими факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышение уровня фибриногена, нарушение липидного обмена) или модулированием их эффекта, а также с так называемым эффектом генной дозы. Эффект генной дозы – увеличение риска болезни при дефекте определенного гена в совокупности с другими. Часто такие комбинации являются синергическими, увеличивающими риск развития ишемического инсульта. Кроме того, каждому подтипу ишемического инсульта соответствует дефект определенного гена, свои этиология и патогенез. В настоящее время лишь в единичных работах учитывается подтип ишемического инсульта. Имеется множество генов, определенные аллели которых ассоциируются с повышенным риском развития цереброваскулярных заболеваний. Так, широко изучаются полиморфные маркеры, относящиеся к генам системы гемостаза (к генам ФБ, тромбоцитарного гликопротеина, V, VIII и XII факторов свертывания, протромбина, тромбомодулина, генов, белков, участвующих в фибринолизе (tPA, PAI-1), ренин-ангиотензиновой системы, NO-синтетазы, липидов крови и гомоцистеина).

### Genes-Candidates Ischaemic Strokes

Duyssembayev B.K.

In recently quite a number of studies is dedicated to searching for of hereditary factors, predisposing to development of vascular diseases of brain. One of the the main directions in these studies - study dug the genes-candidates. In this review us systematized results molecular-genetic studies of lasts of years on study of relationships of different classes «genes-candidates» with risk of development ischaemic strokes beside person.

Key words: «genes-candidates», ischaemic strokes

### Патогенез тромбообразования у больных ишемическим инсультом

Известно, что процесс тромбообразования зависит от множества факторов: гемодинамических, состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного компонентов системы гемостаза, стадии развития атеросклеротической бляшки. Р. Вирховым было выделено три фактора, predisposing to development of thrombosis: 1) нарушение тока крови; 2) повреждение стенки сосуда; 3) изменение реологических свойств крови. Компоненты триады являются лишь относительно самостоятельными и их значимость в патогенезе венозных и артериальных тромбозов неодинакова: ведущие причины развития венозных тромбозов – стаз и дефицит компонентов системы противосвертывания, артериальных – нарушение структуры сосудистой стенки и активация тромбоцитов [2]. Нормальное функционирование системы гемостаза обеспечивается сложными взаимодействиями компонентов плазмы, клеток крови и стенки сосудов, которые должны способствовать сохранению жидкого состояния крови в пределах кровеносных сосудов и быстрому тромбированию их поврежденных участков для предотвращения кровоизлияния в ткань. В норме адгезии тромбоцитов к неповрежденному эндотелию не происходит. Это связано с образованием эндотелиальными клетками таких атромбогенных факторов, как простагландин и оксид азота. Основным субстратом образования тромбов является поражение сосудистой стенки атеросклеротическим процессом. Начальные стадии образования атеросклеротической бляшки связаны с накоплением липидов в макрофагах с пролиферацией гладкомышечных клеток и образованием коллагена. Вследствие этих процессов образуется атеросклеротическая бляшка с ядром, в котором содержатся внеклеточные липиды. Ядро заключено в фиброзно-коллагеновую капсулу. Помимо свободного холестерина, в нем содержатся богатые липидами макрофаги, которые разрушаются, и их липидное содержимое увеличивает ядро. При разрывах мелких бляшек тромбоцитарные массы проникают внутрь бляшки, происходит стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток и дальнейший рост бляшки. Когда она увеличивается настолько, что артерия теряет способность к ремоделированию, возникает гемодинамический стеноз церебральной артерии. Данные механизмы, лежащие в основе развития хронических стенозов, могут приводить к возникновению транзиторных ишемических атак в определенном сосудистом бассейне [3].

Второй возможный вариант развития процесса - быстрое образование тромба на бляшке, которое начинается либо по причине истончения и повреждения эндотелия, покрывающего бляшку, либо вследствие разрыва покрышки бляшки. При этом происходит снижение отрицательного заряда эндотелия и возникновение условий для формирования пристеночных тромбов из агрегатов тромбоцитов и фибрина. Это связано с тем, что активированные в результате контакта с коллагеном поврежденной сосудистой стенки тромбоциты выделяют коллагеназу и эластазу, расщепляющие соответствующие структурные белки, входящие в ее состав. Помимо этого, тромбоциты высвобождают фактор Виллебранда, серотонин, АДФ, продукты превращения арахидоновой кислоты (простагландин PGI<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>). Эти биологические активные вещества вызывают вазоспазм, повышение проницаемости эндотелия, отек, усугубляя повреждение стенки сосуда, что в свою очередь усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов с образованием пристеночных тромбов.

Разрыв бляшек в местах выраженных стенозов сонных артерий может не сказываться на церебральном кровотоке, так как длительно существующий стеноз в сонной артерии способствует развитию коллатерального кровообращения. С другой стороны, разрыв бляшек, умеренно стенозирующих церебральные артерии, чаще проявляется симптомами острой недостаточности мозгового кровообращения из-за отсутствия развитого коллатерального русла.

При возникновении инфаркта мозга большая роль отводится изменениям мозгового и магистрального кровотока артерий головы и шеи с формированием стенозов, окклюзий, патологической извитости. При этом причиной ишемии мозга является ограничение кровотока в атеросклеротически суженных сосудах на фоне временного изменения системного артериального давления под влиянием экстрацеребральных факторов, приводящих к возникновению зон так называемого турбулентного типа кровотока, являющегося одним из условий оседания форменных элементов, в первую очередь тромбоцитов. Это сопровождается повреждением сосудистой стенки, изменением реологических свойств крови, способствуя развитию тромботического ишемического инсульта.

Приблизительно у 40% больных развитие инсульта происходит по механизму кардиогенной и артериальной эмболии из распадающихся атером, пристеночных тромбов дуги аорты, магистральных артерий, внутрисердечных тромбов в результате аритмий, эндокардита, ревматизма и др. [4].

### Роль фибриногена в тромбообразовании у больных с инфарктом мозга

У больных с ишемической болезнью мозга, в том числе у перенесших ишемический инсульт, имеются изменения тромбоцитарного звена гемостаза. В процессах тромбообразования, в основе которых лежат адгезия и агрегация тромбоцитов, большая роль принадлежит фибриногену (один из факторов свертывания крови, который под действием тромбина превращается в нерастворимый фибрин, составляющий структурную основу тромба) [50]. Именно с ним взаимодействуют тромбоциты в области повреждения эндотелия. Фибриноген, иммобилизованный на поверхности эндотелиальных клеток, выполняет роль мостиков, связывающих активированные тромбоциты между собой и с коллагеном субэндотелиальных слоев, взаимодействуя с гликопротеином - специфическим рецептором мембраны

тромбоцитов. Известно, что формирование тромбоцитарных агрегатов происходит с помощью этих рецепторов, способных взаимодействовать не только с фибриногеном, но и с фактором Виллебранда, фибронектином и витронектином. Активация GP является ключевым процессом, запускающим агрегацию тромбоцитов [3]. Таким образом, увеличение уровня фибриногена имеет определенное значение в развитии тромботических осложнений.

Механизмы, лежащие в основе связи между повышением уровня фибриногена и риском ишемического инсульта, недостаточно ясны. Это может быть обусловлено тем, что фибриноген повышает вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, стимулирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, обеспечивая матрикс для роста клеток, задерживая тромбин, обладающий митогенной активностью. Гены фибриногена находятся на длинном плече 4-й хромосомы. Последовательность каждой из цепей фибриногена кодируется своим геном, однако значительная гомология свидетельствует об их возникновении в результате дупликации одного гена-предшественника [5].

Фибриноген является белком острой фазы, его уровень в плазме повышается также при воспалении, инфекциях, травме и стрессе. Регуляция синтеза фибриногена осуществляется на уровне транскрипции. Синтез стимулируется гормонами, жирными кислотами, продуктами деградации фибриногена. Основным механизмом стимулирующего действия является секреция интерлейкина-6 макрофагами и моноцитами в ответ на фагоцитоз продуктов деградации фибриногена.

Курение, вирусные инфекции, воспаление влияют на содержание фибриногена плазмы путем повышения количества лейкоцитов, секреции ими эластазы и интерлейкина-6 - основного стимулятора транскрипции β-фибриногена в печени. Прекращение курения приводит к некоторому снижению содержания фибриногена, но его уровень все же остается выше, чем у людей, никогда не куривших. Уровень фибриногена плазмы повышается при увеличении уровня глюкозы крови и инсулина. Сильная положительная связь обнаружена между уровнем фибриногена, индексом массы тела и абдоминальным типом ожирения.

С возрастом содержание фибриногена также увеличивается. У женщин уровень фибриногена сыворотки крови выше, чем у мужчин, и более заметно его увеличение с возрастом. Прием эстрогенов приводит к снижению фибриногена, с этим хорошо согласуются данные об увеличении уровня в менопаузе. Обнаружена положительная связь фибриногена с липопротеидами низкой плотности и триглицеридами, хотя зависимости между его концентрацией и липидным профилем крови выявлено не было.

### Литература

1. Боголепов Н.К. *Церебральные кризы и инсульт*. М: Медицина 1972;392.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М: Медицина 2001;7.
3. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. *Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии*. М: Спорт и культура 1999;55—59.
4. Шмидт Е.В., Смирнов В.Е. *Вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга*. М: Медицина 1972.
5. Aalto-Setälä K., Palomaki H., Miettinen H. et al. *Genetic risk factors and ischaemic cerebrovascular disease: role of common variation of the genes encoding apolipoproteins and angiotensin-converting enzyme*. *Ann Med* 1998;30:224—233.