

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-42-47

УДК 616.831-005.4

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS1537378-C В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Тлеуберди К. КУАНДЫКОВ, <https://orcid.org/0000-0001-9902-8828>,Владимир В. МУТАГИРОВ, <https://orcid.org/0000-0001-5561-1413>

АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан

За последние годы смертность от инсультов остается высокой, и в ряде стран прогнозируется ухудшение показателей летальности. Среди инсультов ишемическая форма составляет 80%. К традиционным факторам риска церебрального атеросклероза и, соответственно, ишемического инсульта относят артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, гиподинамию, курение и др. Но с влиянием этих факторов можно связать лишь 60% всех случаев ишемического инсульта.

Взаимосвязь генетических аномалий и развитие атеросклероза сосудов головного мозга все чаще получают неоспоримые доказательства во всем мире. Среди таких генетических aberrаций полиморфизм гена rs1537378-C хромосомы 9p21 в последнее время все чаще обращает на себя внимание международных исследователей. В настоящее время имеются данные, что полиморфизм гена rs1537378-C является независимым фактором риска, предрасполагающим к атеросклерозу именно сосудов головного мозга. Кроме того, данная предрасположенность значительно варьирует между различными этническими группами.

Цель исследования. Оценка роли полиморфизма гена rs1537378-C хромосомы 9p21 в развитии атеросклероза у больных атеросклерозом сосудов головного мозга в казахской популяции.

Материал и методы. Мы изучили популяцию из 100 человек казахской национальности для выявления влияния полиморфизма гена rs1537378-C на частоту развития атеросклероза сосудов головного мозга как фактора риска ишемического инсульта.

Результаты и обсуждение. Среди обследованных мы выявили 30 пациентов с аномальным генотипом СТ в гене rs1537378. При этом у 29 из них выявили наличие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

У пациентов с наличием атеросклероза сосудов головного мозга частота присутствия полиморфизма гена rs1537378-C составляет 41,4%.

Выводы. Относительный риск развития атеросклероза сосудов головного мозга у лиц с наличием полиморфизма rs1537378-C в 12,4 раза выше, чем у лиц без исследуемого полиморфизма (ДИ 95%, 1,77-87,1). Отношение шансов развития атеросклероза при этом составляет 20.5 (ДИ 95%, 2,6-159,2).

Ключевые слова: атеросклероз, ишемический инсульт, генетические факторы.

Для цитирования: Куандыков Т.К., Мутагиров В.В. Роль полиморфизма rs1537378-C в развитии атеросклероза сосудов головного мозга и ишемического инсульта в казахской популяции // Медицина (Алматы). - 2019. - №10-11 (208-209). - С. 42-47. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-42-47

Контакты: Куандыков Тлеуберди Кенесбаевич, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, главный внештатный специалист департамента Управления здравоохранения г. Алматы, РК, e-mail: tleuberdy@mail.ru.

Contacts: Tleuberdi Kenesbaevich Kuandykov, Candidate of Medical Sciences, the Head of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care of National Scientific Center of Surgery, specialist of the Department of Public Health of Almaty city., RK, e-mail: tleuberdy@mail.ru

Поступила: 28.11.2019

Рецензент: Коберская Надежда Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины Сеченовского Университета, г. Москва, e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ БАС МИЫ ТАМЫРЛАРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗЫНЫҢ ЖӘНЕ ИНСУЛЬТТИҢ ДАМУЫНДАҒЫ RS1537378-C ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ РӨЛІ

Тілеуберді К. КУАНДЫҚОВ, <https://orcid.org/0000-0001-9902-8828>,Владимир В. МУТАГИРОВ, <https://orcid.org/0000-0001-5561-1413>«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Соңғы жылдары инсульттан болатын өлім жоғары болып отыр, ал бірқатар елдерде өлім-жітімнің деңгейі өскен, инсульттардың арасында ишемиялық түрі 80% құрайды. Церебральды атеросклероздың дәстүрлі қауіп факторларын сәйкесінше ишемиялық инсульт артериялық гипертензия, гиперхолестеринемия, қант диабеті, физикалық белсенділік, темекі шегу және т.б. құрайды. Бірақ ишемиялық инсульттің барлық жағдайларының тек 60% -ы осы факторлардың әсерімен байланысты болуы мүмкін.

Генетикалық ауытқулар мен церебральды атеросклероздың дамуы арасындағы байланыс бүкіл әлемде күмән тудыратын дәлелдерге ие болуда. Осы генетикалық aberrациялар арасында жақында 9p21 хромосома rs1537378-C генінің полиморфизмі халықаралық зертте-

ушілердің назарын аударды. Қазіргі уақытта rs1537378-С генінің полиморфизмі ми тамырларының атеросклерозына бейім болатын тәуелсіз қауіп факторы екендігі туралы дәлелдемелер бар. Сонымен қатар, бұл бейімділік әртүрлі этникалық топтар арасында айтарлықтай өзгереді.

Зерттеудің мақсаты. rs1537378-С генетикалық полиморфизмі хромосоманың 9p21 дамуындағы қазақ халқының церебральды атеросклерозы бар науқастардағы атеросклероздың дамуындағы рөлін бағалау.

Материал және әдістері. Біз 100 ұлт адамынан тұратын, 1537378-С генінің полиморфизмінің ишемиялық инсульттің қауіп факторы ретінде церебральды атеросклероз ауруына әсерін анықтау үшін зерттедік.

Нәтижелері және талқылауы. Зерттелгендердің ішінде rs1537378 генінде анатомиялық СТ генотипі бар 30 науқасты анықтадық. Сонымен қатар, олардың 29-ы ми тамырларының атеросклеротикалық зақымдануларының барын анықтады.

Церебральды атеросклерозбен ауыратын науқастарда rs1537378-С генінің полиморфизмінің жиілігі 41,4% құрайды.

Қорытынды. rs1537378-С полиморфизмі бар адамдарда церебральды атеросклероздың даму қаупі зерттелмеген полиморфизмі жоқ адамдарға қарағанда 12,4 есе жоғары (95% CI, 1.77-87.1). Атеросклероздың даму мүмкіндігінің арақатынасы 20,5 құрайды (СИ 95%, 2.6-159.2).

Негізгі сөздер: атеросклероз, ишемиялық инсульт, генетикалық факторлар.

SUMMARY

THE ROLE OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM RS1537378-C IN CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS AND ISCHEMIC STROKE IN KAZAKH POPULATION

Tleuberdi K KUANDYKOV, <https://orcid.org/0000-0001-9902-8828>,
Vladimir V MUTAGIROV, <https://orcid.org/0000-0001-5561-1413>

AN Syzganov National Scientific Centre of Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan

The incidence of stroke has steadily increased despite proven strategies to reduce the risk of this disease. Ischemic stroke represents at least 80% of all strokes.

Many of traditional risk factors of cerebral atherosclerosis are modifiable or avoidable. Some studies indicate that stroke may be the result of shared genetic and environmental factors, these factors are responsible for 60% of ischemic stroke incidences.

Genetic risk factors are often considered not to be modifiable; however, knowledge of genetic risk factors can provide insights into pathophysiological pathways and targets for drug therapy.

Recently single nucleotide polymorphism rs1537378-C showed great statistical significance in its association with ischemic stroke. A significant association of rs1537378-C polymorphism with ischemic stroke was described in Japanese and Chinese populations rather in Europeans.

Aim of study is to determinate association of rs1537378-C polymorphism with ischemic stroke in Kazakh population.

Material and methods. We studied 100 Kazakh people with multiply risk factors of atherosclerosis, rate of cerebral atherosclerosis and single nucleotide polymorphism rs1537378-C.

Results and discussion. We found 30 patients with abnormal genotype CT in rs1537378 gene. In 29 of them we also found cerebral atherosclerosis.

Rate of single nucleotide polymorphism rs1537378-C in patient with cerebral atherosclerosis was 41.4%.

Conclusion. Relative risk of cerebral atherosclerosis in patients with single nucleotide polymorphism rs1537378-C was 12.4 (DI 95%, 1.77-87.1). Odds ratio for ischemic stroke was 20.5 (DI 95%, 2.6-159.2).

Keywords: cerebral atherosclerosis, ischemic stroke, genetic factors.

For reference: Kuandykov TK, Mutagirov VV. The role of single nucleotide polymorphism rs1537378-C in cerebral atherosclerosis and ischemic stroke in kazakh population. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;10-11 (208-209):42-47. (In Russ). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-42-47

Цереброваскулярная патология, как одна из основных причин смертности, остается наиболее актуальной проблемой современной неврологии. По данным многочисленных эпидемиологических исследований последних лет, смертность от инсультов и инфарктов миокарда во всем мире остается высокой, а в ряде стран Центральной и Восточной Европы показатели смертности ухудшаются. К сожалению, дальнейший рост летальности от инсульта прогнозируется и в будущем [1, 6].

Сегодня практически единственной мерой борьбы с сосудистыми заболеваниями с доказанной эффективностью является коррекция факторов риска [2]. По данным исследования MONICA, в европейских странах снижение смертности от ИБС на 2/3 обусловлено коррекцией общеизвестных факторов риска и лишь на 1/3 - совершенствованием терапевтических подходов [3]. Традиционно к факторам риска цереброваскулярной патологии относят артериальную гипертензию, атеросклероз, гиперхолестеринемия, сахар-

ный диабет, гиподинамию, курение и др. По данным ряда авторов, с влиянием этих основных факторов можно связать 60% всех случаев ишемического инсульта [4].

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о существенных межпопуляционных (расовых) различиях, и это обстоятельство объясняется действием еще не обозначенных факторов риска.

Наличие семейных случаев ОНМК является доказанным фактором риска инсульта, хотя наследственные механизмы предрасположенности к инсульту окончательно не ясны. При этом классический менделеевский тип наследования встречается редко и ассоциирован с менее чем 1% случаев инсульта [5].

Метаанализ 120 исследований, включавший более 58000 пациентов с ишемическим инсультом, выявил 4 гена, имеющих наибольшее значение в предрасположенности к инсульту: делеция в гене ангиотензинпревращающего фермента, фактор V Лейдена, делеция в гене протромбина и полиморфизм гена метилтетрагидрофолатредуктазы, вызывающий гипергомоцистеинемию. Мутации в указанных генах вызывают изменения в коагуляционном статусе в сторону тромбофилии [5]. В последнее время ведутся исследования связи между наличием полиморфизма гена rs1537378-C хромосомы 9p21 и развитием атеросклероза сосудов головного мозга в различных популяциях. Значительная предрасположенность к развитию ишемических инсультов при наличии полиморфизма гена rs1537378-C хромосомы 9p21 отмечена в популяции японцев и китайцев, причем эта предрасположенность менее выражена в европейских популяциях [5, 6].

Генетические факторы риска считаются врожденными и трудно поддающимися коррекции. Однако знание о генетических факторах риска может дать представление о патофизиологических путях и мишенях для хирургической коррекции.

В будущем исследования генов и полиморфизмов генов, которые способствуют риску развития ишемического инсульта и ответа на проводимое лечение, будут доступны для разработки геномного профиля риска. Стоимость подобных профилей будет находиться в том же диапазоне, что и для диагностических тестов, например, КТА с контрастированием или ангиография, однако эффективность для пациента будет превосходить диагностические в несколько раз. Достаточно только одного исследования (хотя данные могут быть доступны и использованы несколько раз), в то время как диагностические тесты, возможно, придется проводить повторно.

Цели и задачи исследования - оценка роли полиморфизма гена rs1537378-C хромосомы 9p21 в развитии атеросклероза у больных атеросклерозом сосудов головного мозга в казахской популяции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После одобрения локального этического комитета и получения письменного информированного согласия мы исследовали 100 пациентов, находящихся на лечении с различными заболеваниями. Исследовали следующие показатели путем сбора анамнестических, физических, инструментальных и лабораторных методов: возраст,

пол, масса тела, национальность/раса, регион проживания, наличие вредных привычек, оценивали образ жизни, профессию и условия работы, наличие повышенного артериального давления, наличие в анамнезе перенесенных инсультов, данные инструментального обследования сосудов головного мозга (УЗДГ, КТ, МРТ, ангиография). Всем пациентам проведен анализ на выявление полиморфизма гена rs1537378-C хромосомы 9p21.

Для исследования полиморфизма гена rs1537378-C хромосомы 9p21 у пациентов из периферической или центральной вены (при наличии предустановленного центрального венозного катетера), путем аспирации забирались образцы венозной крови в количестве 9 мл в пробирку с ЭДТА.

Выделение ДНК из образцов крови

ДНК выделяли из замороженных (-20°C) образцов периферической крови, содержащих в качестве антикоагуляционного агента ЭДТА. Для выделения геномной ДНК использовали набор реагентов Thermo Scientific Gene JET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, Литва). Образцы ДНК хранили при -20°C.

Количественная и качественная оценка препаратов ДНК

Количественную и качественную оценку препаратов ДНК проводили с помощью спектрофотометрического и электрофоретического анализов.

Для количественной и качественной оценки растворов ДНК использовали оборудование – Eppendorf Bio Photometer plus (Eppendorf, Германия).

Для спектрофотометрического анализа проводили измерение адсорбции водных растворов ДНК при трех длинах волн: 260 нм, 280 нм и 320 нм. Чистоту (наличие примесей РНК и белка) препарата ДНК (D) определяли по коэффициенту: $K = D_{260}/D_{280}$. Для чистой ДНК $K = 1,8$, для РНК соответствующий показатель – 2,0, для белка – 1,6 и ниже. Концентрацию ДНК в водном растворе определяли по формуле:

$$C = (D_{260} - D_{320}) \times 50 \times k \text{ разведения (мкг/мл)}$$

Размер молекул ДНК, так же как наличие примесей РНК, определяли методом электрофореза в 0,7% агарозном геле (50В, 299 мА, 1 час) после окрашивания бромистым этидием. Визуализация ДНК проводилась с использованием трансиллюминатора в ультрафиолетовом свете.

Выделенные и очищенные образцы ДНК были разделены по аликвотам (точно измеренная кратная часть образца (объем раствора), взятая для анализа, которая сохраняет свойства основного образца) и хранятся в морозильной камере при -20°C. Сведения об образцах ДНК, отражающие количественные и качественные характеристики, и место хранения, внесены в электронную базу данных.

Генотипирование локуса 9p21_rs1537378

Генотипирование локуса 9p21_rs1537378 осуществлялось в 20 мкл общего объема реакционной смеси, содержащей 50 нг геномной ДНК, 10 мкл 2×PCRMasterMix (0.05 U/μL TaqDNA-полимеразы, реакционный буфер, 4 mM MgCl₂, 0.4 mM каждого dNTP (Thermo Scientific)) и 10pM каждого праймера (5'-ACCTTGTAAGGGCTGGGACA-3', 5'-GCCAACAATGGGGGAGAАСТ-3'). Условия ПЦР: начальная денатурация 3 мин при 95°C, 35 циклов амплификации в режиме 95°C - 30 с, 60°C - 30 с, 72°C - 1 мин

с и заключительный цикл - 72°C 7 мин. ПЦР продукты (572 п.о.) обрабатывали эндонуклеазой FaeI (SibEnzyme, Россия). Фрагменты рестрикции ампликонов разделяли в 3% агарозном геле с окраской бромистым этидием (5 мкг/мл). Электрофореграммы анализировали с использованием геледокументирующей системы Quantum-ST5-1100 (Vilber Lourmat, Франция). Размер каждого фрагмента определяли путем сравнения с маркерными фрагментами ДНК Gene Ruller 100bp DNA Ladder (Thermo Scientific™). Гомозиготы по нормальному аллелю (rs1537378CC) дают 2 полосы: 364 п.о.+213п.о.; гетерозиготы (rs1537378CT) – 3 полосы 364 п.о. + 213 п.о. + 108/105п.о.; гомозиготы по мутантному аллелю (rs1537378TT) – 2 полосы размером 364 п.о. + 108/105п.о.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После получения информированного согласия обследованы 100 пациентов казахской популяции. Среди обследованных 72 пациента были мужчины, 28 женщин. Средний возраст пациентов составил 61,7±8,7 (54-76) года. Индекс массы тела составил 26,1±3,3 (20,7-36,2).

У обследованных пациентов имелись множественные факторы риска возникновения ишемического инсульта, такие как сопутствующие заболевания и образ жизни: артериальная гипертензия у 81 пациента, нарушения ритма сердца у 38 пациентов, ожирение у 17 пациентов, сахарный диабет у 25. У 77 пациентов имелся атеросклероз сосудов сердца (ИБС), аорты и нижних конечностей. Курение, как фактор риска, наблюдался у 73 пациентов, эпизоды злоупотребления алкоголем у 25 пациентов, кроме

того, у 76 пациентов выявлены элементы неприверженности к лечению, 44 пациента злоупотребляют вредной пищей и 61 пациент вел малоподвижный образ жизни.

При инструментальных обследованиях выявлено, что у 70 пациентов присутствовало атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга в виде сужения каротидных артерий с одной или с обеих сторон – данные пациенты отнесены в основную группу, у 30 пациентов поражений мозговых сосудов не выявлено – данные пациенты отнесены в контрольную группу. 39 пациентов ранее перенесли ишемические атаки в виде острого нарушения мозгового кровообращения и переходящего нарушения мозгового кровообращения. У 12 пациентов при исследовании головного мозга выявлены атрофические и рубцовые изменения мозговой ткани.

При сравнении пациентов основной и контрольной групп мы не выявили значимых различий по демографическим, физикальным и социальным параметрам.

В основной группе количество мозговых событий наблюдалось намного чаще по сравнению с контрольной группой: 51,4% и 10% соответственно (табл. 1).

Всем пациентам проведен генетический анализ для выявления полиморфизма rs1537378-С. При этом выявлено, что патологический генотип СТ в популяции с наличием атеросклероза сосудов головного мозга выявлялся в 41,4% случаев, а в популяции без атеросклероза сосудов головного мозга в 3,3% случаев (табл. 2).

Относительный риск развития атеросклероза сосудов головного мозга у лиц с наличием полиморфизма rs1537378-С в 12,4 раза выше, чем у лиц без исследуемого полиморфизма

Таблица 1 - Сравнительная характеристика пациентов с выявленным атеросклерозом сосудов головного мозга и без

Показатель	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=30)	Статистический показатель	Значение p
Возраст (лет)	61,7±8,9	61,6±8,6	t-тест=0,0426	0,483066
Пол (М/Ж)	51/19	21/9	χ²=0,0358	0,849875
Масса тела (кг)	75,7±12,1	72,0±13,0	t-тест=0,89614	0,372936
ИМТ (кг/м²)	26,7±3,6	25,5±3,0	t-тест=0,77646	0,438638
Наличие церебрального анамнеза (количество пациентов с перенесенным ОНМК/ПНМК в анамнезе)	36	3	χ²=6,0411	0,013976
Артериальная гипертензия	60	21	χ²=1,5877	0,20766
Аритмии	20	18	χ²=3,9398	0,047157
Ожирение	14	3	χ²=0,5744	0,448532
Курение	42	21	χ²=0,3687	0,543734
Алкоголь	13	12	χ²=2,401	0,121261
Сахарный диабет	19	6	χ²=0,2306	0,631079
Атеросклероз не церебральных артерий	56	21	χ²=0,5229	0,469618
Семейный анамнез	1	0	χ²=2,3176	0,127916
Нарушение диеты	32	12	χ²=0,1154	0,734034
Малоподвижность	40	21	χ²=0,5968	0,439782
Инкомплаентность	55	21	χ²=0,3687	0,543734

Таблица 2 - Генотип rs1537378 у исследованных пациентов

Генотип	CC (норма)	CT (патология)	χ²	Значение p
Основная группа (n=70)	41	29	-	-
Контрольная группа (n=30)	29	1	14,512	0,0001

ма (доверительный интервал (ДИ 95%, 1,77-87,1)). Отношение шансов развития атеросклероза при этом составляет 20.5 (ДИ 95%, 2,6-159,2).

Таким образом проведенное исследование показало достаточно значимое влияние полиморфизма rs1537378-C в казахской популяции на возникновение атеросклероза сосудов головного мозга, который в свою очередь является основной причиной ишемических инсультов. Вероятность развития атеросклероза при этом в 12,4 раза выше. Данные исследования согласуются с результатами других авторов, которые исследовали влияние данного полиморфизма на развитие атеросклероза сосудов сердца и головного мозга в других популяциях и национальностях. В мире накоплено немало сведений, позволяющих судить о возможной генетической предрасположенности пациента к возникновению и/или более тяжелому течению ишемического инсульта. Результаты наиболее ранних исследований свидетельствуют о значительном риске инсульта при его наличии у ближайших родственников, большое внимание уделялось таким наследственным состояниям, как гипергомоцистеинемия, метаболический синдром, гипертоническая болезнь. Впоследствии, с появлением и широким внедрением молекулярно-генетических методов исследования, началась расстановка акцентов на конкретных полиморфных аллелях. Изучены ассоциации риска ишемического инсульта с гипергомоцистеинемией и носительством полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы, факторов свертывания крови, в частности, фактор V (Лейдена), регуляции воспалительных механизмов и т.д. Однако полученные результаты исследований были противоречивы.

Исследователи единогласны в мнении о том, что изучение генетической предрасположенности возможно только с учетом клинического подтипа ишемического инсульта в связи со значительными различиями в патофизиологических процессах.

Проведенное нами исследование затрагивает один из подвидов ишемического инсульта – атеротромботический. Крупнейшее европейское мета-аналитическое исследование последних лет – METASTROKE (2012) [7] – продемонстрировало наиболее сильные ассоциации с развитием атеротромботического инсульта полиморфных аллелей гена HDAC9 – гистоновой деацетилазы, фермента, ответственного за изменение организации хроматина и транскрипцию генов. Также показана взаимосвязь аллельных вариантов в структуре хромосомы 9p21 с риском атеротромботического инсульта; отношение шансов 1,39 и 1,15 соответственно. При этом до конца не выяснено, какие гены затрагивает изменение структуры 9p21, что ставит новые задачи для патофизиологического поиска. Yue X и др. показали прямую зависимость носительства полиморфизма rs1537378 с риском развития ишемического инсульта в китайской популяции, равной 5,46 [8].

Другие исследователи, такие как Kgam M.A. и др., в своих исследованиях показали, что риск ишемического инсульта при наличии полиморфизма rs1537378-C составляет 1,12; данное исследование проводилось на европей-

ской популяции [9], этот показатель меньше, чем в нашем исследовании. Таким образом, можно предложить, что генетическая предрасположенность зависит и от расовой, и национальной принадлежности.

В связи с этим, наличие данного полиморфизма rs1537378-C у казахского населения можно рассматривать как независимый от других фактор риска ишемического инсульта. Следует также учитывать, что проведенные исследования необходимо продолжать для получения данных на большей выборке пациентов.

С практической стороны выявление генетических факторов риска в казахской популяции может значительно повлиять на механизмы профилактики развития атеротромботических инсультов в будущем. Для этого целесообразным будут методы «активной» диспансеризации такого контингента, более радикальных методов коррекции поведения и, возможно, превентивного оперативного вмешательства на сосудах головного мозга (стентирование, эндартерэктомия, шунтирование).

ВЫВОДЫ

У пациентов казахской популяции с наличием различных факторов риска атеросклероз сосудов головного мозга возникает в 70%, при этом ишемический инсульт возникает у 36% пациентов.

Полиморфизм rs1537378-C в гене 9p21 встречается в 41,4% у пациентов с атеросклерозом сосудов головного мозга.

Относительный риск развития атеросклероза сосудов головного мозга у пациентов с наличием полиморфизма rs1537378-C в гене 9p21 в 12,4 раза выше, чем в популяции без полиморфизма.

Учитывая высокую прогностическую возможность исследования полиморфизма rs1537378-C в гене 9p21, возможен персонализированный подход в профилактике ишемических инсультов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью и ранее нигде не публиковали полученные данные.

Вклад авторов

Куандыков Тлеуберди Кенесбаевич - разработка дизайна, утверждение на Ученом совете, защита на Локальном Этическом Комитете, набор материала, обработка материала, подготовка и написание статьи, доклад результатов исследования на локальных и международных форумах.

Мутагиров Владимир - разработка дизайна, утверждение на Ученом совете, защита на Локальном Этическом Комитете, набор материала, обработка материала, подготовка и написание статьи, доклад результатов исследования на локальных и международных форумах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Mini'no A.M, Murphy S.L., Xu J., Kochanek K.D. Deaths: Final data for 2008 // National Vital Statistics Reports. - 2011. - Vol. 8 (7). - P. 911.

REFERENCES

1 Mini'no AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Final data for 2008. *National Vital Statistics Reports*. 2011;8(7):911
2 Mishchenko TS, Ovsyannikova NV, Lebedinets VV. Risk

2 Мищенко Т.С., Овсянникова Н.В., Лебединец В.В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. - 2011. - Т. 17, № 3. - С. 2732

3 Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? // *Public Health Reviews*. - 2011. - No 33. - P. 373396

4 Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., Appel L.J., Braun L.T., Chaturvedi S., Creager M.A., Culebras A., Eckel R.H., Hart R.G., Hinchey J.A., Howard V.J., Jauch E.C., Levine S.R., Meschia J.F., Moore W.S., Nixon J.V., Pearson T.A. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. - 2011. - Vol. 4(2). - P. 517-84. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238

5 Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M., Hofman A., Breteler M.M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the populationbased Rotterdam Scan Study // *Stroke*. - 2002. - Vol. 33(1). - P. 2125. DOI: 10.1161/hs0102.101629. [PubMed]

6 Gschwendtner A., Steve B., Cole J.W., Plourde A. et al. Sequence variants in chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke // *Ann. Neurol.* - 2009. - Vol. 65(5). - P. 531-539. DOI: 10.1002/ana.21590

7 Malik R., Traylor M., Pulit S.L., Bevan S., Hopewell J.C., Holliday E.G., Zhao W., Abrantes P., Amouyel P., Attia J.R., Battey T.W., Berger K., Boncoraglio G.B., Chauhan G., Cheng Y.C., Chen W.M., Clarke R., Cotlarciuc I., Debette S., Falcone G.J., Ferro J.M., Gamble D.M., Ilinca A., Kittner S.J., Kourkoulis C.E., Lemmens R., Levi C.R., Lichtner P., Lindgren A., Liu J., Meschia J.F., Mitchell B.D., Oliveira S.A., Pera J., Reiner A.P., Rothwell P.M., Sharma P., Slowik A., Sudlow C.L., Tatlisumak T., Thijs V., Vicente A.M., Woo D., Seshadri S., Saleheen D., Rosand J., Markus H.S., Worrall B.B., Dichgans M., ISGC Analysis Group, METASTROKE Collaboration, Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), NINDS Stroke Genetic Network (SiGN). Low-frequency and Common Genetic Variation in Ischemic Stroke: the METASTROKE Collaboration // *Neurology*. - 2016. - Vol. 86 (13). - P. 1217-1226. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002528

8 Xiong L., Liu W., Gao L., Mu Q., Liu X., Feng Y., Tang Z., Tang H., Liu H. The ANRIL Genetic Variants and Their Interactions with Environmental Risk Factors on Atherothrombotic Stroke in a Han Chinese Population // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2018 Sep. - Vol. 27(9). - P. 2336-2347. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.020

9 Ikram M.A., Seshadri S., Bis J.C., Fornage M., DeStefano A.L., Aulchenko Y.S., Debette S., Lumley T., Folsom A.R., van den Herik E.G., Bos M.J., Beiser A., Cushman M., Launer L.J., Shahar E., Struchalin M., Du Y., Glazer N.L., Rosamond W.D., Rivadeneira F., Kelly-Hayes M., Lopez O.L., Coresh J., Hofman A., DeCarli C., Heckbert S.R., Koudstaal P.J., Yang Q., Smith N.L., Kase C.S., Rice K., Haritunians T., Roks G., de Kort P.L., Taylor K.D., de Lau L.M., Oostra B.A., Uitterlinden A.G., Rotter J.I., Boerwinkle E., Psaty B.M., Mosley T.H., van Duijn C.M., Breteler M.M., Longstreth W.T. Jr, Wolf P.A. Genomewide association studies of stroke // *N Engl J Med.* - 2009 Apr 23. - Vol. 360 (17). - P. 1718-28. DOI: 10.1056/NEJMoa0900094

factors and clinical features in patients with various subtypes of ischemic stroke. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal = International Medical Journal*. 2011;17(3):2732 (In Russ.)

3 Luepker R.V. WHO MONICA project: what have we learned and where to go from here? // *Public Health Reviews*. 2011;33:373396

4 Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA. Guidelines for the primary prevention of stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;4(2):517-84. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238

5 Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the populationbased Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33(1):2125. DOI: 10.1161/hs0102.101629. [PubMed]

6 Gschwendtner A, Steve B, Cole JW, Plourde A, et al. Sequence variants in chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann. Neurol*. 2009;65(5):531-539. DOI: 10.1002/ana.21590

7 Malik R, Traylor M, Pulit SL, Bevan S, Hopewell JC, Holliday EG, Zhao W, Abrantes P, Amouyel P, Attia JR, Battey TW, Berger K, Boncoraglio GB, Chauhan G, Cheng YC, Chen WM, Clarke R, Cotlarciuc I, Debette S, Falcone GJ, Ferro JM, Gamble DM, Ilinca A, Kittner SJ, Kourkoulis CE, Lemmens R, Levi CR, Lichtner P, Lindgren A, Liu J, Meschia JF, Mitchell BD, Oliveira SA, Pera J, Reiner AP, Rothwell PM, Sharma P, Slowik A, Sudlow CL, Tatlisumak T, Thijs V, Vicente AM, Woo D, Seshadri S, Saleheen D, Rosand J, Markus HS, Worrall BB, Dichgans M, ISGC Analysis Group, METASTROKE Collaboration, Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), NINDS Stroke Genetic Network (SiGN). Low-frequency and Common Genetic Variation in Ischemic Stroke: the METASTROKE Collaboration. *Neurology*. 2016; 86(13):1217-1226. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002528

8 Xiong L, Liu W, Gao L, Mu Q, Liu X, Feng Y, Tang Z, Tang H, Liu H. The ANRIL Genetic Variants and Their Interactions with Environmental Risk Factors on Atherothrombotic Stroke in a Han Chinese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Sep;27(9):2336-2347. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.020

9 Ikram MA, Seshadri S, Bis JC, Fornage M, DeStefano AL, Aulchenko YS, Debette S, Lumley T, Folsom AR, van den Herik EG, Bos MJ, Beiser A, Cushman M, Launer LJ, Shahar E, Struchalin M, Du Y, Glazer NL, Rosamond WD, Rivadeneira F, Kelly-Hayes M, Lopez OL, Coresh J, Hofman A, DeCarli C, Heckbert SR, Koudstaal PJ, Yang Q, Smith NL, Kase CS, Rice K, Haritunians T, Roks G, de Kort PL, Taylor KD, de Lau LM, Oostra BA, Uitterlinden AG, Rotter JI, Boerwinkle E, Psaty BM, Mosley TH, van Duijn CM, Breteler MM, Longstreth WT Jr, Wolf PA. Genomewide association studies of stroke. *N Engl J Med*. 2009Apr23;360(17):1718-28. DOI: 10.1056/NEJMoa0900094