

Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена и ангиогенеза с развитием первого ишемического инсульта

В.Н.Шишкова^{1,2}, А.Ю.Ременник¹, В.В.Валяева¹, Т.В.Адашева², Л.В.Стаховская³, Л.А.Скипетрова¹, Р.А.Черемин¹, В.М.Шкловский¹

¹ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉veronika-1306@mail.ru

Аннотация

Обсуждение. Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с разноплановым наследственным компонентом. Полиморфные варианты генов аполипопротеина В (APOB), аполипопротеина А-V (APOA-V), аполипопротеина С-IV (APOC-IV), аполипопротеина H (APOH), аполипопротеина D (APOD), ангиопоединподобного белка 4 (ANGPT4), отвечающих за липидный обмен и сосудистую регенерацию, могут рассматриваться как перспективные, однако до настоящего времени не были изучены в комплексе, в однородной группе, на предмет возможной ассоциации с развитием первого ИИ.

Цель. Изучить взаимосвязи между полиморфными вариантами следующих генов: APOH, APOD, APOE, APOA5, APOC4, ANGPT4 и развитием первого ИИ.

Материалы и методы. Исследованы частоты аллелей и генотипов для 6 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов у 200 пациентов, которые перенесли первый ИИ, и 115 человек, не переносивших инсульт, соответствующих по полу, возрасту и месту проживания группе пациентов. Всем участникам исследования проводили забор крови для генотипирования по методу J.Hixson и D.Vernier. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови производили, используя метод магнитных частиц на автоматизированной системе для экстракции нуклеиновых кислот Chemagen Prepito (ABBIS, Германия). Для типирования однонуклеотидных полиморфизмов производили анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Результаты. Для полиморфизмов APOD (rs7659) и APOA5 (rs619054) получено значимое различие между группами в распределении минорных аллелей и генотипов.

Заключение. Обнаружена достоверная связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов APOD (rs7659) и APOA-V (rs619054) с развитием первого ИИ в изучаемых группах.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетика ишемического инсульта, полиморфизм генов.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Валяева В.В. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного обмена и ангиогенеза с развитием первого ишемического инсульта Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 48–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190211

Original Article

Study of associations of polymorphic variants of lipid metabolism genes and angiogenesis with first ischemic stroke

Veronika N. Shishkova^{1,2}, Alla Yu. Remennik¹, Vera V. Valyaeva¹, Tatiana V. Adasheva², Ludmila V. Stakhovskaya³, Ludmila A. Skipetrova¹, Roman A. Cheremin¹, Viktor M. Shklovskii¹

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia;

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉veronika-1306@mail.ru

Abstract

Introduction. Ischemic stroke (IS) is a complex multifactorial disorder with heterogeneous congenital component. Polymorphic variants of genes of apolipoprotein B (APOB), apolipoprotein A-V (APOA-V), apolipoprotein C-IV (APOC-IV), apolipoprotein H (APOH), apolipoprotein D (APOD), angiopoietin-related protein 4 (ANGPT4) that regulate lipid metabolism and vascular regeneration, may be regarded as perspective ones. Although until recently they were not studied in complex, in a homogeneous group from the perspective of possible association with first IS development.

Aim. To study association between polymorphic variants of the following genes: APOH, APOD, APOE, APOA5, APOC4, ANGPT4 and first IS development.

Materials and methods. Frequencies of alleles and genotypes of single nucleotide polymorphic gene variants in 200 patients after first IS and in 115 people without stroke matched by sex, age and place of residence were studied. Blood was taken from all study participants in order to perform genotyping assay using protocol by J.Hixson and D.Vernier. Genomic deoxyribonucleic acid extraction from blood was performed using magnetic beads technology on an automated system for nucleic acid extraction Chemagen Prepito (ABBIS, Germany). For single nucleotide polymorphisms typing alleles identification analysis was performed using polymerase chain reaction with prepared TaqMan probes with Assay ID identification number (Applied Biosystems, USA). Amplification of polymorphic regions of the genes was performed with the use of 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA). Standard amplification conditions were used that were compatible with those defined by chemical agents supplier for each Assay ID. Genotypes nomenclature is given in accordance with international database db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Results. Significant differences between groups in distribution of minor alleles and genotypes were acquired for APOD (rs7659) and APOA5 (rs619054) polymorphisms.

Conclusion. Significant association of single nucleotide APOD (rs7659) and APOA-V (rs619054) genes polymorphisms with first IS development was found in study groups.

Key words: ischemic stroke, ischemic stroke genetics, gene polymorphism.

For citation: Shishkova V.N., Remennik A.Yu., Valyaeva V.V. et al. Study of associations of polymorphic variants of lipid metabolism genes and angiogenesis with first ischemic stroke. Consilium Medicum. 2019; 21 (2): 48–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190211

Актуальность вопроса первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта (ИИ) подтверждается высоким уровнем социальной значимости заболевания, а также лидирующей позицией в структуре смертности и инвалидизации населения практически всех стран в современном мире, в том числе и Российской Федерации [1, 2]. ИИ является сложным многофакторным заболеванием с разноплановым наследственным компонентом, широко обсуждаемым сегодня [3, 4]. Проведенные исследования показали, что в развитии первого и повторного ИИ важную роль играют модифицируемые факторы риска (артериальная гипертензия любой этиологии, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, дислипидемия, гемореологические нарушения) и немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, этническая принадлежность и наследственность). Описано влияние генетических факторов, контролирующих процессы сосудистого воспаления, коагуляции, тромбообразования, обмена липидов, активацию ренин-ангиотензиновой системы, функционирование антиоксидантной системы и т.д. [5–7]. В настоящее время ведется поиск новых генов и метаболических маркеров для оценки возможных ассоциаций с развитием инсульта [8, 9]. Однако, несмотря на многочисленные работы, направленные на поиск новых сочетаний факторов риска, определяющих многофакторную предрасположенность к ИИ, проблема еще далека от завершения [10, 11].

Полиморфные варианты генов аполипопротеина В (АРОВ), аполипопротеина А-V (АРОА-V), аполипопротеина С-IV (АРОС-IV), аполипопротеина Н (АРОН), аполипопротеина D (АРОD), ангиопоэтинподобного белка 4 (ANGPT4), отвечающих за липидный обмен и сосудистую регенерацию, могут рассматриваться как перспективные, однако до настоящего времени не были изучены в комплексе, в однородной группе, на предмет возможной ассоциации с развитием первого ИИ [12, 13].

Целью исследования являлось изучение взаимосвязи между различными полиморфными вариантами следующих генов: АРОН, АРОD, АРОЕ, АРОА-V, АРОС-IV, ANGPT4 и развитием первого ИИ.

Материалы и методы

В исследование случай-контроль включили 200 больных, перенесших первый ИИ и поступавших на лечение в неврологические стационары ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» г. Москвы. Контрольную группу составили 115 человек, не переносивших ИИ, соответствующих по полу и возрасту группе пациентов.

Всего в исследование случай-контроль были отобраны 315 человек.

Критерии отбора для группы «пациенты»:

- мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, проживающие на территории Москвы более 20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- перенесшие первый ИИ в течение последних 6 мес до момента включения в исследование.

Критерии отбора для группы «контроль»:

- мужчины и женщины в возрасте 45–80 лет, проживающие на территории Москвы более 20 лет до момента включения в настоящее исследование;
- не переносившие ИИ.

Критерии исключения из исследования для обеих групп:

- наличие подтвержденных семейных моногенных форм заболеваний, предрасполагающих к развитию ИИ: болезнь Фабри, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса тип IV, CADASIL (артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) и т.д.;
- фибрилляция предсердий;
- беременность;
- алкоголизм и наркомания;
- острые или хронические психиатрические заболевания;
- терминальные состояния.

Верификация ИИ в группе пациентов осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. Невролог осматривал всех пациентов, отобранных для участия в исследовании. На каждого, включенного в исследование, заполнялось досье с основной информацией о месте рождения и постоянного проживания, этнической самоидентификации, перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, статусу курения, употребления алкоголя и наркотических веществ, а также наследственный анамнез по инсульту и другим, не только сердечно-сосудистым, но и наследственным соматическим и психическим заболеваниям. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия. Материалом для генетического исследования являлась цельная кровь пациентов.

Всем участникам исследования проводили забор крови для генотипирования по методу J.Nixson и D.Vernier [14]. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты из крови производили, используя метод магнитных частиц на автоматизированной системе для экстракции нуклеиновых кислот Chemagen Prepito (ABBIS, Германия). Для типирования однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) производили анализ распознавания аллелей методом полимеразной цепной реакции с использованием готовых зондов TaqMan, имеющих идентификационный номер Assay ID (Applied Biosystems, США). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили на амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США). Условия амплификации были стандартные и соответствовали таковым, указанным поставщиком реагентов для каждого Assay ID. Обозначения генотипов даны в соответствии с международной базой данных db SNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Version 20. Распределение аллелей и генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга. Сравнение групп осуществлялось с помощью критерия χ^2 , а также рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Таблица 1. Характеристика популяции пациентов
Table 1. Characteristics of patients population

	Пациенты, %	Контроль, %	Уровень значимости, p
Женщины/мужчины	45/56	48/52	>0,05
Наследственность по ИИ	59	53	>0,05
Курение	61	66	>0,05
Артериальная гипертензия	65	61	>0,05
Сахарный диабет	34	38	>0,05
Фибрилляция предсердий	0	0	–

Таблица 2. ОШ развития ИИ в московской популяции в зависимости от генотипа Table 2. Odds ratio of ischemic stroke development in Moscow population depending on genotype						
Аллели и генотипы	n/частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости, <i>p</i>	ОШ	
	пациенты	контроль			значение	ДИ 95%
<i>APOH Rs4581</i>						
Аллель С	283/0,708	140/0,737	0,55	0,460	0,86	0,59–1,27
Аллель А	117/0,293	50/0,263			1,16	0,79–1,71
Генотип С/С	101/0,505	55/0,579	2,19	0,340	0,74	0,45–1,21
Генотип А/С	81/0,405	30/0,316			1,47	0,88–2,47
Генотип А/А	18/0,090	10/0,105			0,84	0,37–1,90
<i>APOD Rs7659</i>						
Аллель Т	299/0,747	95/0,609	10,43	0,001	1,90	1,28–2,82
Аллель С	101/0,253	61/0,391			0,53	0,36–0,78
Генотип Т/Т	116/0,580	32/0,410	9,27	0,010	1,99	1,17–3,38
Генотип С/Т	67/0,335	31/0,397			0,76	0,44–1,31
Генотип С/С	17/0,085	15/0,192			0,39	0,18–0,83
<i>APOE Rs5174</i>						
Аллель Т	190/0,477	113/0,518	0,95	0,33	0,85	0,61–1,18
Аллель С	208/0,523	105/0,482			1,18	0,85–1,64
Генотип Т/Т	49/0,246	30/0,275	1,04	0,59	0,86	0,51–1,46
Генотип С/Т	92/0,462	53/0,486			0,91	0,57–1,45
Генотип С/С	58/0,291	26/0,239			1,31	0,77–2,24
<i>APOA5 Rs619054</i>						
Аллель G	200/0,758	108/0,667	4,83	0,03	1,56	1,05–2,33
Аллель А	96/0,242	54/0,333			0,64	0,43–0,95
Генотип G/G	115/0,581	33/0,407	7,22	0,03	2,02	1,19–3,41
Генотип A/G	70/0,354	42/0,519			0,51	0,30–0,86
Генотип A/A	13/0,066	6/0,074			0,88	0,32–2,40
<i>Ангиопоэтин-4 Rs1044250</i>						
Аллель Т	126/0,315	52/0,277	0,89	0,34	1,20	0,82–1,76
Аллель С	274/0,685	136/0,723			0,83	0,57–1,22
Генотип Т/Т	18/0,090	6/0,064	0,97	0,62	1,45	0,56–3,78
Генотип С/Т	90/0,450	40/0,426			1,10	0,67–1,81
Генотип С/С	92/0,460	48/0,511			0,82	0,50–1,33
<i>APOC4 Rs1132899</i>						
Аллель Т	188/0,464	129/0,439	0,34	0,56	1,11	0,75–1,55
Аллель С	154/0,536	101/0,561			0,90	0,65–1,27
Генотип Т/Т	52/0,241	37/0,200	0,68	0,71	1,27	0,71–2,27
Генотип С/Т	74/0,446	55/0,478			0,88	0,54–1,41
Генотип С/С	40/0,313	23/0,322			0,96	0,58–1,60

Результаты и обсуждение

Все участники исследования были сопоставимы по полу, возрасту и территории постоянного проживания последние 20 лет, имели сопоставимое распределение в группах сопутствующей патологии (табл. 1). Возраст пациентов в группе перенесших первый ИИ, составил 61 [56; 67] год, в группе контроля – 58 [50; 68] лет.

Оценка влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих липидный обмен и ангиогенез, представлена в табл. 2. Распределение аллелей и генотипов для генов: АРОС-IV (rs1132899), АРОН (rs4581), АНГРТ4 (rs1044250) и АРОЕ (rs5174) не показало достоверной связи с развитием первого ИИ в изучаемых группах. Однако для ОНП

АРОД (rs7659) было получено значимое различие в распределении минорного аллеля Т, которое составило: 74,7% в группе пациентов и 60,9% в группе контроля ($p=0,001$, ОШ 1,90, 95% ДИ 1,28–2,82). При оценке распределения генотипов между группами также было получено достоверное различие ($p=0,010$), доля генотипа ТТ в группе контроля составила 41,0%, а в группе больных, перенесших первый ИИ, – 58,5%, что превышает частоту распространения генотипа ТТ в группе ИИ в сравнении с группой контроля приблизительно в 1,4 раза. На основании полученных результатов можно предположить связь между присутствием минорного аллеля Т и возрастанием шансов развития ИИ. Наши результаты согласуются с современными дан-

ными, полученными исследователями в связи с возрастающим интересом к роли АРОД в развитии таких неврологических заболеваний, как ИИ, болезнь Альцгеймера, а также старении. Предполагается, что АРОД связан с ИИ не только в силу его способности влиять на липидный обмен, но также путем модулирования окислительного стресса и синаптической пластичности, влияя на выживаемость клеток [15–17].

Для ОНП АРОА-V (rs619054) также было получено значимое различие в распределении минорного аллеля G, доля которого составила в группе пациентов 75,8%, а в группе контроля – 66,7% ($p=0,030$, ОШ 1,56, 95% ДИ 1,05–2,33), доля генотипа GG составила 58,1% в группе пациентов и 40,7% в группе контроля ($p=0,030$, ОШ 2,02, 95% ДИ 1,19–3,41), что превышает частоту распространения генотипа GG в группе ИИ в сравнении с группой контроля приблизительно в 1,5 раза. Эффекты АРОА-V по регулированию уровня триглицеридов (ТГ) в крови хорошо описаны, так как он одновременно является стимулятором АРОС-II зависимого липолиза ТГ под действием липопротеинлипазы и ингибитором синтеза ТГ в печени [18, 19]. Также недавние исследования показали связь полиморфизма гена АРОА-V не только с повышенным уровнем ТГ, но и со значительным риском развития ИИ, что согласуется с нашими данными [20–23].

Таким образом, в результате выполненного исследования 6 ОНП генов, выбранных из группы, контролирующей липидные и сосудистые факторы, и возможно влияющих на риск развития ИИ, не обнаружено достоверной связи между различными вариантами аллельного полиморфизма генов АРОЕ (rs5174), АРОС-IV (rs1132899), АРОН (rs4581), ANGPT4 (rs1044250) с развитием первого ИИ в изучаемых группах. Однако для двух исследованных ОНП – АРОД (rs7659) и АРОА-V (rs619054) – были получены значимое различие в распределении минорных аллелей и достоверная связь с развитием первого ИИ в группе пациентов, проживающих в Москве. Настоящие результаты согласуются с результатами недавно опубликованных международных исследований, полученных в разных территориальных и этнических группах [15–23], что может свидетельствовать о значимом вкладе в патогенез ИИ факторов, контролирующих процессы липидного обмена и функционирования антиоксидантной системы.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что в изучаемых группах только для двух из 6 исследованных ОНП – АРОД (rs7659) и АРОА-V (rs619054) – была отмечена достоверная связь с развитием первого ИИ. Проведение исследований по изучению взаимосвязи ОНП различных генов, контролирующих процессы, патогенетически связанные с развитием ИИ, позволяет, с одной стороны, лучше понять причины и механизмы развития заболевания, а с другой – разработать скрининговые молекулярно-генетические тесты для определения риска развития ИИ, а также программ профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaia L.V. Problema insulta v Rossiiskoi Federatsii: vremia aktivnykh sovmestnykh deistvii. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii. 2007; 8: 4–10 (in Russian).]
- Стаховская Л.В., Котов С.В., Исакова Е.В. Инсульт: руководство для врачей. Под общ. ред. Л.В.Стаховской. М.: Мед. информ. агентство, 2013. [Stakhovskaia L.V., Kotov S.V., Isakova E.V. Insult: rukovodstvo dlia vrachei. Pod obshch. red. L.V.Stakhovskoi. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2013. (in Russian).]
- Скворцова В.И., Шетова И.М., Шамалов Н.А. и др. Анализ ассоциации ДНК-маркеров с риском развития церебрального инсульта у лиц из славянской популяции. Вестн. Российского государственного медицинского университета. 2011; 6: 62–6. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Shamalov N.A. et al. Analiz assotsiatsii DNK-markeroev s riskom razvitiia tserebral'nogo insulta u lits iz slavianskoi populatsii. Vestn. Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2011; 6: 62–6 (in Russian).]
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и цереброваскулярная патология, гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов. Журн. неврологии и психиатрии (Прил. «Инсульт»). 2009; 5: 77–83. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nikonov A.A. Geny i tserebrovaskuliarnaya patologiya, geny i nukleotidnye polimorfizmy pri otdel'nykh vidakh fiziologicheskikh sdvigoev i patologicheskikh protsessov. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii (Pril. "Insult"). 2009; 5: 77–83 (in Russian).]
- Limborska S, Khrunin A, Verbenko D. Minisatellite DNA Markers in Population Studies. In: Population genetics. Ed. M.Carmen Fust. Intech, Rijeka, 2012; p. 55–86.
- Боринская С.А., Кальнина Н.П., Санина Е.Д. Полиморфизм гена апополипротеина Е в популяциях России и сопредельных стран. Генетика. 2007; 43 (10): 1434–9. [Borinskaya S.A., Kal'nina N.P., Sanina E.D. Polimorfizm gena apolipoproteina E v populatsiiakh Rossii i sopredel'nykh stran. Genetika. 2007; 43 (10): 1434–9 (in Russian).]
- Заседателев А.С., Скворцова В.И. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и системы гемостаза с ишемическим инсультом среди русских Центральной России. Молекулярная биология. 2012; 46 (2): 214–23. [Zasedatelev A.S., Skvortsova V.I. Analiz assotsiatsii polimorfnykh markerov genov renin-angiotenzinovoii sistemy i sistemy gemostaza s ishemicheskim insultom sredi russkikh Tsentral'noi Rossii. Molekuliarnaia biologiya. 2012; 46 (2): 214–23 (in Russian).]
- Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю. и др. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиттерных систем с развитием первого ишемического инсульта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (5): 27–31. [Shishkova V.N., Adasheva T.V., Remennik A.Yu. et al. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh variantov genov lipidnogo i uglevodnogo obmenov, sossudistogo vospaleniia i neurotransmitternykh sistem s razvitiem pervogo ishemicheskogo insulta. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2017; 16 (5): 27–31 (in Russian).]
- Авдонова М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GP1ba, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012; 112 (2): 51–4. [Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.Yu. et al. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1a, GP1ba, CYP11B2 s ishemicheskim insultom sredi russkogo naseleniia Tsentral'noi Rossii. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2012; 112 (2): 51–4 (in Russian).]
- Fornage M. Genetics of stroke. Curr Atheroscler Rep 2009; 11: 167–74.
- Matarin M, Brown WM, Dena H et al. Candidate gene polymorphisms for ischemic stroke. Stroke 2009; 40: 3436–42.
- Dichgans M, Hegele RA. Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008. Stroke 2009; 40: 289–91.
- Парфенов М.Г., Титов Б.В., Судомоина М.А. и др. Комплексный анализ генетической предрасположенности к ишемическому инсульту у русских. Молекулярная биология. 2009; 43: 937–45. [Parfenov M.G., Titov B.V., Sudomoina M.A. et al. Kompleksnyi analiz geneticheskoi predispozlozhennosti k ishemicheskomu insultu u russkikh. Molekuliarnaia biologiya. 2009; 43: 937–45 (in Russian).]
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res 1990; 31 (3): 545–8.
- Lövkvist H, Jönsson AC, Luthman H et al. Variations in apoapolipoprotein D and sigma non-opioid intracellular receptor 1 genes with relation to risk, severity and outcome of ischemic stroke. BMC Neurology 2014; 14: 191–200.
- Camato R, Marcel YL, Milne RW et al. Protein polymorphism of human plasma apolipoprotein D antigenic epitope. J Lipid Res 1989; 30 (6): 865–75.
- Waldner A, Dassati S, Redl B et al. Apolipoprotein D concentration in human plasma during adding and in Parkinson's disease: a cross-sectional study. Parkinsons Dis 2018; article ID 3751516.
- Pedro-Botet J, Senti M, Noguez X et al. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Stroke 1992; 23 (11): 1556–62.
- Сизов А.В., Гавабри К.Г., Ковалев Ю.П. и др. Гиперлипидемия V типа. Медицина: теория и практика. 2017; 2 (2): 9–13. [Sizov A.V., Gavabri K.G., Kovalev Yu.P. et al. Gipерlipidemiia V tipa. Meditsina: teoriia i praktika. 2017; 2 (2): 9–13 (in Russian).]

20. Wang Y, Liu F, Li L et al. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. *J Int Med Res* 2017; 45 (6): 2042–52.
21. Pi Y, Zhang L, Yang Q et al. Apolipoprotein A5 gene promoter region-1131T/C polymorphism is associated with risk of ischemic stroke and elevated triglyceride levels: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33 (6): 558–65.
22. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N et al. Functional variants of glucokinase regulatory protein and apolipoprotein A5 genes in ischemic stroke. *J Mol Neurosci* 2010; 41 (1): 121–8.
23. Diakite B, Hamzi K, Hmimch W et al. Genetic polymorphisms of T-1131C ApoA5 and ALOX5AP SG13S114 with the susceptibility of ischemic stroke in Morocco. *J Genet* 2016; 95 (2): 303–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шшишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ ЦПРИН, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: veronika-1306@mail.ru

Ременник Алла Юрьевна – канд. мед. наук, зав. клинко-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Валяева Вера Владиленовна – врач-лаборант клинко-биохимической лаб. ГБУЗ ЦПРИН

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Скипетрова Людмила Александровна – зам. глав. врача по лечебной работе ГБУЗ ЦПРИН

Черемин Роман Авенирович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ЦПРИН

Шкловский Виктор Маркович – акад. РАО, проф., науч. рук. ГБУЗ ЦПРИН

Veronika N. Shishkova – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Alla Yu. Remennik – Cand. Sci. (Med.), Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Vera V. Valyaeva – doctor-laboratory assistant, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Tatiana V. Adasheva – D. Sci. (Med.), Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Ludmila V. Stakhovskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

Ludmila A. Skipetrova – Deputy Chief doctor, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Roman A. Cheremin – Cand. Sci. (Med.), Chief doctor, Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Viktor M. Shklovskii – Full Prof., Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2019