ԱՆԻ ՍՄԲԱՏԻ ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

ՀԱՅԱUՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

# ԿՈՄՊԼԵՄԵՆՏԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՎ ՍԻՆԱՊՏԻԿ ՊԼԱՍՏԻԿՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉՆԵՐԻ ԳԵՆԵՏԻԿԱԿԱՆ ՊՈԼԻՄՈՐՖԻԶՄՆԵՐԸ ԻՇԵՄԻԿ ԿԱԹՎԱԾԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Գ.00.03 – «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն»
մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման համար

Գիտական ղեկավարներ՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ, կենս. գիտ. դոկտոր,
պրոֆ. Աննա Սուրենի Բոյաջյան

կենս. գիտ. թեկնածու Գոհար Վասիլիի Ցականովա

ԵՐԵՎԱՆ 2016

## ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

# ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ ԵՎ ՆՇԱՆԱԿՈՒՄՆԵՐ

ԻԿ – իշեմի կաթված

ԵՆՊ - եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ

ՀՄԴ - հիվանդությունների միջազգային դասակարգում

ՈՒԱՀ - ուղեղի անոթային հիվանդություններ

ՀԷՊ - հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշ

ՄԱՍՊ-2 - մանան կապող լեկտինի հետ ասոցացված սերինային պրոտեազ-2

ԳԱԿԹ - γ-ամինակարագաթթու

ԴԲԴ - դեղին բծի տարիքային դեգեներացիա

ՀՄՀ - հեմոլիտիկ միզարյունության համախտանիշ

ՀՏՍԽ - հետտրավմատիկ սթրեսային խանգարում

ԿՆՀ - կենտրոնական նյարդային համակարգ

ԱՍՊ-ՊՇՌ - ալել-սպեցիֆիկ պրայմերներով պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա

ՈՒՄ - ուլտրամանուշակագույն

ԷՖ - էլեկտրոֆորեզ

ԷԴՏԱ - էթլիենդիամինտետրաացետատ

ՄԱ - մինոր ալել

ՀՏ - համակարգչային տոմոգրաֆիա

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, B գործոն, D գործոն – կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչներ

C1q, C1r, C1s, C4a, C2a, C3a, C3b, C5a, C5b – կոմպլեմնտի համակարգի համապատասխան բաղադրիչների տրոհման արդյունքում առաջացած միջանկյալ նյութեր

C5b-C9 – թաղանթ գրոհող համալիր

CFH – կոմպլեմենտի H գործոն

CFI – կոմպլեմենտի I գործոն

CFB – կոմպլեմենտի B գործոն

NTNG1 – նետրին G1

BDNF – ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոն

CPLX2 – կոմպլեքսին 2

NGF – նեյրոնների աճի գործոն

NGFR – նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտոր

CR - կոմպլեմենտի ռեցեպտոր (complement receptor)

SGZ - հիպոկամպի ենթագրանուլային շրջան

SVZ - հիպոկամպի ենթափորոքային շրջան

TNF-α - ուռուցքների նեկրոզի գորոծոն-α

NT-3 - նեյրոտրոֆին-3

GDNF - գլիալ նեյրոտրոֆիկ գործոն

bFGF - ֆիբրոբլաստների աճի հիմնական գործոն

VEGF - անոթների էնդոթելային աճի գործոն

CRP - C-ռեակտիվ սպիտակուց

SNARE - լուծելի N-էթիլմալեիմիդ-զգայուն գործոնին կից սպիտակուցի ռեցեպտոր (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor)

$p75^{NTR}$ - նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտոր

GWAS - ամբողջական գենոմային ասոցիացիաների ուսումնասիրություններ (Genome-wide association studies)

# ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

## ՀԻՄՆԱՀԱՐՑԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների, աշխարհում տարեկան գրանցվում է կաթվածի 795 հազար դեպք, որոնցից 619 հազարը բաժին է ընկնում սուր իշեմիկ կաթվածին (ԻԿ): Կաթվածը հանդիսանում է աշխարհում մահացության 3-րդ պատճառը՝ սրտի ինֆարկտից և քաղցկեղից հետո [Caplan, 2011]:

Համաձայն ՀՀ Առողջապահության նախարարության պաշտոնական տվյալների, ԻԿ-ով տառապողների թիվը 2014 թվականին կազմել է 2320, որոնցից 1026-ի մոտ հիվանդությունն ախտորոշվել է առաջին անգամ: Այսինքն, յուրաքանչյուր 100 հազար բնակչության հաշվարկով 100-ի մոտ կյանքում առաջին անգամ ախտորոշվել է ԻԿ: 2014 թվականին ՀՀ-ում ուղեղի անոթային հիվանդություններից (ՈւԱՀ) մահացության թիվը կազմել է 2637, այսինքն, յուրաքանչյուր 100 հազար բնակչության հաշվարկով ՈւԱՀ-ներից մահացության թիվը կազմում է 87 [http://www.moh.am/uploadfiles/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf]:

ՈւԱՀ-ներից ամենատարածվածն ԻԿ-ն է: Այն իրենից ներկայացնում է գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարում, որը բնութագրվում է ուղեղի տվյալ հատվածում արյան շրջանառության հանկարծակի դադարեցմամբ՝ սովորաբար անոթի խցանման կամ նեղացման հետևանքով: Արդյունքում խաթարվում է թթվածնով ուղեղի տվյալ հատվածի սնուցումը, ինչն իր հերթին բերում է հետիշեմիկ պաթոլոգիական գործընթացների ակտիվացմանը [Mattson et al., 2001]:

Համաձայն ժամանակակից պատկերացումների, ԻԿ-ը բազմագործոն հիվանդություն է, որի առաջացման, զարգացման և բարդացման գործընթացներում ներգրավված են ինչպես գենետիկական, այնպես էլ ոչ գենետիկական բազմաթիվ գործոններ [Markus, 2013]: Գենետիկական գործոնների հայտնաբերմանն ուղղված հետազոտությունները դեռևս նոր են զարգանում, ինչը զգալիորեն խոչընդոտում է կաթվածով հիվանդների բուժման և լիարժեք վերականգնման արդյունավետ եղանակների մշակմանը:

ԻԿ-ի առաջացման, զարգացման և բարդացման ընթացքում վնասման և մահվան գործում վճռորոշ դեր են խաղում համակարգային և տեղային բորբոքային պատասխանի անկառավարելի գերակտիվացումը, ինչպես նաև սինապտիկ պլաստիկության խախտումները: Մասնավորապես, այս պաթոլոգիական գործընթացները բերում են ԻԿ-ի ժամանակ առողջ բջիջների չկարգավորվող վնասման և մահվան, ինչն իր հերթին ծանրացնում է հիվանդության ընթացքը, բարդացնում ԻԿ-ով հիվանդների վիճակը և կանխորոշում այդ հիվանդության բացասական ելքը [Di Napoli et al., 2006; Huang et al., 2006; Arakelyan et al., 2010]: Այդ պաթոլոգիական գործընթացների հիմքում ընկած մոլեկուլագենետիկական բաղադրիչների և մեխանիզմների վերաբերյալ հստակ պատկերացումներ դեռևս չկան, իսկ առկա գիտելիքները սակավաթիվ են և ընդլայնման ու հստակեցման կարիք ունեն:

Ավելին, գրականության մեջ հանդիպող տվյալների մեծամասնությունը ստացված է ԻԿ-ի մոդելներում՝ փորձարարական կենդանիների հետ կատարված փորձերի արդյունքում [Akita et al., 2003; DeSimoni et al., 2003; Stahl et al., 2003; Zhao et al., 2003; Atkinson et al., 2005; Di Napoli et al., 2006; Mocco et al., 2006a; Mocco et al., 2006b; Peng et al., 2006; Hurn et al., 2007; Cervera et al., 2010; Ishikawa et al., 2012]: Սակայն, ինչպես հայտնի է, կենդանիների մոտ ստացված ԻԿ-ի մոդելները այդքան էլ ճիշտ չեն արտացոլում մարդու մոտ այդ հիվանդության ժամանակ տեղի ունեցող պաթոլոգիական գործընթացները [Akhtar, 2015]: Մինչ այժմ այդ մոդելների վրա փորձարկված և կլինիկական կիրառման համար առաջարկված ոչ մի դեղամիջոց դեռևս դրական արդյունքներ չի տվել մարդկանց մոտ ԻԿ-ի թերապիայի ժամանակ [Bhardwaj et al., 2006]: Այդ ամենը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ԻԿ-ի պաթոգենեզի ուսումնասիրման համար, բացի կենդանիների մոդելներից, անհրաժեշտ է հետազոտությունների մեջ ներառել նաև ԻԿ-ով հիվանդներին:

Իշեմիայի հետ ասոցացված բորբոքային պատասխանի կարևորագույն միջնորդանյութ է հանդիսանում կոմպլեմենտի համակարգը: Կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացումը դասական, այլընտրանքային և լեկտինային ուղիներով բերում է օպսոնինների, անաֆիլատոքսինների, քեմոտաքսինների և ցիտոլիտիկ թաղանթ գրոհող համալիրի առաջացմանը: Կոմպլեմենտի չկարգավորվող գերակտիվացման դեպքում այդ միացությունները խթանում են առողջ բջիջների վնասումը և մահը [Morgan et al., 2000; Cole & Morgan, 2003; Nauta et al., 2004]: Մեր լաբորատորիայում նախկինում կատարված աշխատանքները ցույց են տվել, որ ԻԿ-ի ժամանակ գերակտիվացված է կոմպլեմենտի համակարգի այլընտրանքային ուղին, ինչպես նաև [Mocco et al., 2006a; Szeplaki et al., 2009; Бояджян и соавт., 2007] և դրա կարևոր բաղադրիչ կոմպլեմենտի B գործոնը և կարգավորիչներ H և I գործոնները [Айвазян и соавт., 2005]:

Սինապտիկ պլաստիկությունը կարող է դրսևորվել մոլեկուլային, սինապտիկ, նեյրոնային և ավելի բարդ (ուղեղի որոշակի բաժին կամ ամբողջական ուղեղ) մակարդակներով: Այն զուգորդվում է այնպիսի գործընթացներով, ինչպիսիք են որոշակի գեների էքսպրեսիայի խթանումը, ռեցեպտորների և իոնական անցուղիների մոլեկուլների, սինապտիկ բջջակմախքի ֆիլամենտային սպիտակուցների, նյարդամիջնորդանյութերի, սինապտիկ թաղանթի բաղադրիչների, միջբջջային ադհեզիայի մոլեկուլների կենսասինթեզը, ոչ հասուն կոնտակտների առաջացումը, դրանց հասունացումը, ակտիվացումը, հիպերտրոֆիան և ակտիվ սինապսների վերակազմավորումը [Семченко и соавт., 2008]: Սինապտիկ պլաստիկության կարևոր կարգավորիչներից են նետրին G1-ը, կոմպլեքսին-2-ը, նեյրոնների աճի գործոնը, նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը [Lu et al., 2003]: Ներկայումս, նշված սպիտակուցները կոդավորող գեների ֆունկցիոնալ կարգավիճակի և ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման կապի վերաբերյալ գիտական գրականության մեջ տվյալները բացակայում են: Այս հարցի պարզաբանումը զգալիորեն կնպաստի ԻԿ-ի զարգացման և բարդացման հիմքում ընկած բորբոքային պատասխանի և սինապտիկ պլաստիկության խախտումների մոլեկուլագենետիկական մեխանիզմների բացահայտմանը:

## <u>ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿԸ ԵՎ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ</u>

Տվյալ աշխատանքի հիմնական նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել կոմպլեմենտի այլընտրանքային ուղու և սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչները կոդավորող գեների հնարավոր ներգրավածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզում:

**Հետազոտության խնդիրները**: Ելնելով աշխատանքի հետազոտական նպատակից, աշխատանքի խնդիրներն են հանդիսացել.

- Ուսումնասիրել կոմպլեմենտի համակարգի այլընտրանքային ուղու կարգավորիչները կոդավորող գեների (*CFB*, *CFH* և *CFI)* եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմների (ԵՆՊ) հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ:
- Ուսումնասիրել սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչները կոդավորող գեների (*NTNG1*, *CPLX2*, *NGF*, *NGFR* և *BDNF*) ԵՆՊ-ների հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ:
- Պարզաբանել հայտնաբերված հապլոտիպերի հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի զարգացման հետ:

Հետազոտության սուբյեկտներ են հանդիսացել որևէ ազգակցական կապ չունեցող, ազգությամբ հայ 225 առողջ կամավորներ և 225 ԻԿ-ով հիվանդներ:

**<u>ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ՆՈՐՈՒՅԹԸ ԵՎ ԳԻՏԱԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՐԺԵՔԸ</u>**

Ներկայացված աշխատանքի արդյունքները զգալիորեն հարստացնում և հստակեցնում են ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման հետ ասոցացված բորբոքային պատասխանի և սինապտիկ պլաստիկության գենետիկական գործոնների վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները:

Այսպես, կատարված հետազոտությունների արդյունքում ցույց է տրվել կոմպլեմենտի այլընտրանքային ուղու կարգավորիչները (H և I գործոններ), ինչպես նաև սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչները (նետրին G1 և կոմպլեքսին-2 սպիտակուցներ, նեյրոնների աճի գործոն և նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտոր) կոդավորող գեների ԵՆՊ-ների ներգրավվածությունն ԻԿ-ի էթիոպաթոգենեզում:

Առաջին անգամ ցույց է տրվել կոմպլեմենտի այլընտրանքային ուղու և սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչները կոդավորող *CFH*, *NTNG1*, *NGF* և *NGFR* գեների պոլիմորֆ հատվածների ասոցիացիան ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի հետ: Հետազոտության մեջ ընդգրկված 17 պոլիմորֆիզմներից 15-ն առաջին անգամ են ուսումնասիրվել ԻԿ-ի ժամանակ: Հետազոտության արդյունքներն ապացուցում են վերը նշված գեների ներգրավվածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզում: Այս փաստը հաստատում է ԻԿ-ի ժամանակ նշված գեների և դրանց կողմից կոդավորվող սպիտակուցների դերի պարզաբանման և հստակեցման անհրաժեշտությունը:

Ներկայացված ուսումնասիրության արդյունքում ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի նոր գործոնների հայտնաբերումը ոչ միայն ընդլայնում է ԻԿ-ի մոլեկուլագենետիկական էթիոպաթոմեխանիզմների վերաբերյալ առկա գիտելիքները, այլ նաև նպաստում է ԻԿ-ի կանխարգելման և արդյունավետ բուժման նոր թիրախների հայտնաբերմանը և մոտեցումների մշակմանը:

**<u>ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՆԱԽԱՊԱՇՏՊԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ</u>**

Աշխատանքի հիմնական արդյունքները ներկայացվել և քննարկվել են ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիուտի մարդու գենոմիկայի և իմունոմիկայի լաբորատորիայում պարբերաբար կազմակերպվող սեմինարներում և ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստերում (Երևան, ՀՀ, 2011-2015), ինչպես նաև հետևյալ միջազգային գիտաժողովներում (ընդհանուր թվով 6)՝ Postgenomic methods of analysis in biology, and laboratory and clinical medicine (ՌԴ, Կազան, 2012), Perspectives for development of molecular and cellular biology-3 (ՀՀ, Երևան, 2012), 14th European Meeting on Complement in Human Disease (Գերմանիա, Յենա, 2013), Perspectives for development of molecular and cellular biology-4 (ՀՀ, Երևան, 2013), 24 European Stroke Conference (Ավստրիա, Վիեննա, 2015), International youth conference Science and innovation 2015 (ՀՀ, Ծաղկաձոր, 2015):

**<u>ՀՐԱՊԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐԸ</u>**

Հետազոտության հիմնական արդյունքները հրատարակվել են 10 գիտական աշխատությունների տեսքով, այդ թվում՝ 2 հոդված միջազգային ամսագրերում, 2՝ հանրապետական ամսագրերում և 6 զեկույց միջազգային գիտաժողովների նյութերում:

**<u>ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ԾԱՎԱԼԸ ԵՎ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ</u>**

Ատենախոսությունը շարադրված է համակարգչային տեքստի 144 էջում, պարունակում է 27 նկար ու 37 աղյուսակ և բաղկացած է օգտագործված հապավումների և նշանակումների ցանկերից, ներածությունից, գրական ակնարկից, փորձարարական մասից, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը ներկայացնող բաժնից, ամփոփումից, եզրակացություններից և օգտագործված գրականության ցանկից:

«Գրական ակնարկ» բաժինը բաղկացած է 4 ենթաբաժնից: Այս բաժնում նկարագրված են ԻԿ-ի դասակարգումը և վիճակագրությունը, կոմպլեմենտի համակարգի և սինապտիկ պլաստիկության դերն ԻԿ-ի պաթոգենեզում, ինչպես նաև ԻԿ-ի զարգացման գենետիկական գործոնները, ներառյալ ԻԿ-ի մոնոգենային և պոլիգենային ձևերի պաթոգենեզում մի շարք գեների ներգրավվածության վերաբերյալ ժամանակակից գրականության մեջ առկա տվյալները:

Փորձարարական մասում ներկայացված են հետազոտության սուբյեկտների կլինիկական և դեմոգրաֆիկ նկարագիրը, մեթոդական մոտեցումները, օգտագործված նյութերը և սարքավորումները:

«Հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը» բաժինը բաղկացած է 3 ենթաբաժնից, որտեղ ներկայացվում և քննարկվում են ԻԿ-ի հետ կոմպլեմենտի համակարգի և սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչների գենետիկական պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցիացիայի ուսումնասիրության արդյունքում ստացված սեփական տվյալները: Այս բաժնում ներկայացված են կոմպլեմենտի համակարգի այլընտրանքային ուղու բաղադրիչ հանդիսացող B գործոնը և այդ ուղու կարգավորիչներ հանդիսացող՝ H և I գործոնները, ինչպես նաև սինապտիկ պլաստիկության կարևոր կարգավորիչներ՝ նետրին G1 և կոմպլեքսին-2 սպիտակուցները, նեյրոնների աճի գործոնը, նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող գեների ուսումնասիրված ԵՆՊ-ների բնութագիրը, ըստ այդ պոլիմորֆիզմների գենոտիպավորման արդյունքում ստացված տվյալները՝ գենոտիպերի բաշխումը, մինորային ալելի (ՄԱ) և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականությունները, ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև՝ ըստ նշված հաճախականությունների տարբերության վիճակագրական վերլուծության արդյունքները, շղթայակցման անհավասարակշռության (ՇԱ) և հապլոտիպերի ասոցիացիայի վերլուծության արդյունքները, ինչպես նաև ստացված արդյունքների քննարկումը:

«Ամփոփում» բաժնում համառոտ ընդհանրացված են հետազոտության արդյունքները: Աշխատանքի կարևորագույն արդյունքների հիման վրա արված է 3 եզրակացություն: Գրականության ցանկը ներառում է 248 արտասահմանյան աղբյուր:

# Գլուխ 1.
# ԳՐԱԿԱՆ ԱԿՆԱՐԿ

## 1.1. Իշեմիկ կաթվածի ընդհանուր բնութագիրը, վիճակագրությունը և դասակարգումը

Կաթվածը հանդիսանում է աշխարհում առավել տարածված պաթոլոգիաներից մեկը և մահացության երրորդ պատճառը: Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության չափանիշների, կաթվածը բնութագրվում է որպես «գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարում, որը բնութագրվում է հանկարծակի դրսևորվող օջախային նյարդաբանական և/կամ ընդհանուր ուղեղային ախտանշաններով, 24 ժամ կամ ավելի տևողությամբ և կարող է հանգեցնել հիվանդի մահվան» [WHO, 1988]:

Հիմնականում գոյություն ունի կաթվածի երկու տեսակ՝ իշեմիկ և հեմոռագիկ: Առավել հաճախակի հանդիպող ձևն ԻԿ-ն է, որը կազմում է կաթվածների 70-85%-ը: Այն պայմանավորված է դեպի գլխուղեղ արյան հոսքի խանգարման (թրոմբոզ, էմբոլիա և այլն) հետևանքով առաջացած գլխուղեղի որոշակի հատվածի արյունամատակարարման անբավարարությամբ: Կաթվածի մյուս տեսակը հեմոռագիկ կաթվածն է, որը 20-25% դեպքերում տեղի է ունենում ուղեղում արյունազեղման, և 5% դեպքերում՝ դեպի սուբարախնոիդալ տարածություն արյան արտահոսքի հետևանքով [Caplan, 2011]: Կաթվածի տեսակների դիֆերենցիալ ախտորոշումն իրականացվում է կլինիկական տվյալների, ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի հետազոտության արդյունքների, ինչպես նաև ուղեղային անգիոգրաֆիայի, գլխի համակարգչային տոմոգրաֆիայի (ՀՏ), մագնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիայի, հետմահու աուտոպսիայի տվյալների հիման վրա:

**<u>Իշեմիկ կաթվածի վիճակագրությունը</u>**: Աշխարհում տարեկան գրանցվում է կաթվածի 795 հազար դեպք, որոնցից մոտավորապես 610 հազարը հանդիսանում են առաջնային, իսկ 185 հազարը՝ երկրորդային կաթվածներ [Go et al., 2014]: Սուր ԻԿ-ի գրանցված դեպքերի քանակը տարեկան կազմում է 619 հազար դեպք՝ 7 % մահացությամբ [Smith et al., 2014]: Համաձայն ՀՀ Առողջապահության նախարարության պաշտոնական տվյալների, ուղեղի ինֆարկտով տառապողների թիվը 2014 թվականին կազմել է 2320, որոնցից 1026-ի մոտ հիվանդությունն ախտորոշվել է առաջին անգամ: Այսինքն, յուրաքանչյուր 100 հազար բնակչության հաշվարկով 100-ի մոտ կյանքում առաջին անգամ ախտորոշվել է ուղեղի ինֆարկտ: 2014 թվականին ՀՀ-ում ՈւԱՀ-ից մահացության թիվը կազմել է 2637, այսինքն, յուրաքանչյուր 100 հազար բնակչության հաշվարկով ՈւԱՀ-ից մահացության թիվը կազմում է 87 [http://www.moh.am/uploadfiles/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf]:

Ըստ Հիվանդությունների միջազգային դասակարգման (ՀՄԴ-10) [ICD-10, 1992], ԻԿ-ը ներառվում է IX-րդ՝ արյան շրջանառության համակարգի հիվանդությունների դասում՝ ՈւԱՀ խմբում (I60-I69) և ուղեղի ինֆարկտ ենթախմբում (I63) [http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/I00-I99/I60-I69/I63-]: Համաձայն TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) դասակարգման, գլխուղեղի սուր իշեմիայի զարգացման մեխանիզմից կախված՝ գոյություն ունեն ԻԿ-ի 5 պաթոլոգիական տեսակներ [Adams et al., 1993].

- Աթերոթրոմբային կաթված, որն առաջանում է խոշոր զարկերակների աթերոսկլերոզի հետևանքով անոթի նեղացման և/կամ խցանման պատճառով: Աթերոթրոմբային կաթված է համարվում նաև աթերոսկլերոզային վահանիկների կամ թրոմբների մասնատման հետևանքով առաջացած արտերիո-արտերիալ էմբոլիան:
- Կարդիոէմբոլիկ կաթված, որը հիվանդների մոտ ախտորոշվում է սրտանոթային էմբոլիայի հետևանքով առաջացած գլխուղեղային զարկերակների խցանմամբ: Կարդիոէմբոլիկ կաթվածի պատճառ կարող են հանդիսանալ առիթմիան, սրտի փականների արատները, սրտամկանի ինֆարկտը և այլն:
- Լակունար կաթված, որն առաջանում է փոքր զարկերակների խցանման հետևանքով և հաճախ դիտվում է զարկերակային գերճնշման կամ շաքարախտի ժամանակ:
- Ավելի հազվադեպ հանդիպող այլ պատճառներով պայմանավորված ԻԿ, որը դիտվում է զարկերակաբորբի, զարկերակի շերտազատման, արյան հիպերկոագուլյացիայի և այլ հիվանդությունների ժամանակ:
- չճշտված ծագման ԻԿ:

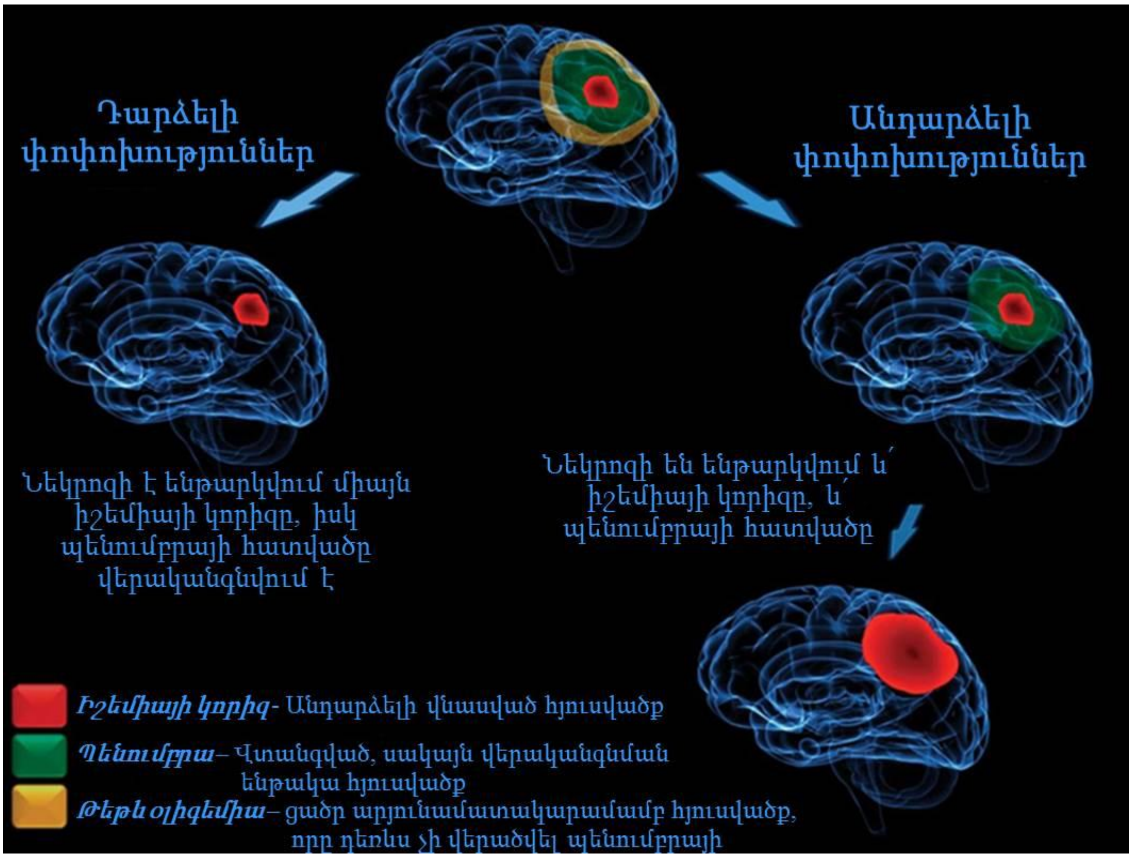
ԻԿ-ի նշված տեսակներից յուրաքանչյուրը բնութագրվում է որոշակի հատկանիշներով [Adams et al., 1993], որոնք բերված են աղյուսակ 1.1-ում (բացառությամբ չճշտված ծագման ԻԿ-ի):

**Աղյուսակ 1.1.**

**ԻԿ-ի պաթոլոգիական տեսակների հատկանիշներն ըստ TOAST չափանիշների:**

| **Հատկանիշներ** | **ԻԿ-ի պաթոլոգիական տեսակները** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Աթերոթրոմ–բային** | **Կարդիո–էմբոլիկ** | **Լակունար** | **Հազվադեպ հանդիպող** |
| **Կեղևի և ուղեղիկի ախտահարում** | + | + | - | +/- |
| **Լակունար համախտանիշ** | - | - | + | +/- |
| **Կեղևային, ուղեղիկային և ենթակեղևային կաթված (1.5սմ-ից մեծ)** | + | + | - | +/- |
| **Ենթակեղևային կամ ուղեղաբնի կաթված (մինչև 1.5սմ)** | - | - | +/- | +/- |
| **Ուղեղային զարկերակի նեղացում** | + | - | - | - |
| **Սրտանոթային էմբոլիա** | - | + | - | - |
| **Այլ պատճառներ** | - | - | - | + |

**Իշեմիկ օջախի ձևավորումը**: Իշեմիկ օջախի ծավալն ու ախտահարման աստիճանը կախված են ուղեղի արյան հոսքի խանգարման տևողությունից: Ֆիզիոլոգիական վիճակում 100գ հյուսվածքի համար 1 րոպեում ուղեղի արյան հոսքի ծավալը կազմում է 60-70մլ: Նշված օպտիմալ արժեքից ուղեղի արյան հոսքի ծավալի նվազման դեպքում տեղի է ունենում անաէրոբ գլիկոլիզ (գլյուկոզի ճեղքում մինչև կաթնաթթու)՝ լակտատային ացիդոզի և հյուսվածքային ցիտոտոքսիկ այտուցի զարգացմամբ: Արդյունքում ձևավորվում է դարձելի բնույթի իշեմիկ ախտահարման օջախ՝ «իշեմիկ կիսաստվեր», որը կոչվում է պենումբրա: Պենումբրայի գոյության ժամանակը կազմում է 3-6 ժամ՝ գլխուղեղի իշեմիայի գոյացման առաջին ախտանշանների ի հայտ գալուց հետո: Դա «թերապևտիկ պատուհանի» ժամանակահատվածն է, որի ընթացքում բուժական միջոցառումներն առավել արդյունավետ են և կարող են կրճատել ախտահարված օջախի ծավալը: Սակայն 3-6 ժամ հետո համապատասխան միջոցառումներ չձեռնարկելու դեպքում տեղի են ունենում նեյրոնների արագ և անդարձելի փոփոխություններ՝ հանգեցնելով գլխուղեղի տվյալ հատվածի հյուսվածքների նեկրոզի, որի հետևանքով գոյանում է ինֆարկտի կենտրոնական օջախը՝ «իշեմիայի կորիզը» (Նկար 1.1) [Hata et al., 2000]:




**Նկար 1.1. ԻԿ-ի ժամանակ ուղեղային հյուսվածքում գրանցվող փոփոխությունները [Kidwell, 2013]:**

Այդ ամբողջ գործընթացն ուղեկցվում է ուղեղի ախտահարված օջախում թթվածնի և գլյուկոզի պակասի հետևանքով առաջացած մի շարք պաթոկենսաքիմիական գործընթացներով, որոնք ձևավորում են «իշեմիկ կասկադ» [Xing etal., 2012]: Այդ պաթոկենսաքիմիական գործընթացների շարքում կարևոր դեր են խաղում հատկապես էքսայտոտոքսիկությունը, օքսիդատիվ սթրեսը, պերիինֆարկտային ապաբևեռացումը, բորբոքումը և բջիջների ծրագրավորված մահը, որոնք նպաստում են նաև պենումբրայի մեծացմանը [Xing etal., 2012]:

## 1.2. Կոմպլեմենտի համակարգը և դրա կարգավորիչները

Կոմպլեմենտն իրենից ներկայացնում է ցիտոտոքսիկ պաշտպանական համակարգ, որը մասնակցում է ինչպես բնածին, այնպես էլ ձեռքբերովի իմունային պատասխանի ձևավորմանը: Այն հանդիսանում է իմունային պատասխանը ձևավորող տարբեր բջջային և հումորալ փոխազդեցությունների միջնորդանյութ: Կոմպլեմենտի համակարգն ապահովում է բակտերիաների, վիրուսների, սնկերի, վնասված կամ ձևափոխված բջիջների ու բջջային հատվածների ճանաչումը, օպսոնիզացիան և լիզիսը, իմունային համալիրների օպսոնիզացիան և լվացումը, բորբոքային իմունային պատասխանի ակտիվացումը: Նշված բոլոր ֆունկցիաներն իրականացվում են կոմպլեմենտի ակտիվացման արդյունքում ձևավորված սպիտակուցների միջոցով [Volankis & Frank, 1998; Sakamoto et al., 1998; Sim & Laich, 2000; Cole & Morgan, 2003; Nauta et al., 2004; Mayilyan et al., 2008]:

Կոմպլեմենտի համակարգը բաղկացած է ավելի քան 60 թաղանթային (ռեցեպտորներ) և կարգավորիչ սպիտակուցներից, որոնք ակտիվացված վիճակում փոխազդում են միմյանց հետ կասկադային մեխանիզմով: Գոյություն ունի կոմպլեմենտի ակտիվացման երեք ուղի՝ դասական, այլընտրանքային և լեկտինային, որոնք տարբերվում են միմյանցից բաղադրիչների կազմով և խթանման մեխանիզմներով: Այս երեք ուղիների վերջնական փուլը կոմպլեմենտի ակտիվացման ծայրային ուղին է [Sim & Laich, 2000; Laufer et al., 2001; Cole & Morgan, 2003; Nauta et al., 2004]: Կոմպլեմենտի համակարգի դիսֆունկցիան զուգորդված է մի շարք հիվանդությունների հետ [Sakamoto et al., 1998; Volankis & Frank, 1998; Mollnes et al., 2002]:

Էնդոթելային բջիջների, պերիցիտների, աստրոցիտների միջոցով ձևավորված հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշը (ՀԷՊ) պաշտպանում է գլխուղեղը արյան պլազմայի սպիտակուցների, այդ թվում՝ կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչների ներթափանցումից: Այնուամենայնիվ, կոմպլեմենտի համակարգի սպիտակուցները սինթեզվում են նաև կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ) և ապահովում են պաթոգենների նկատմամբ տեղային պաշտպանական մեխանիզմները [Veerhuis et al., 2011]: Այսպես, մկան գենոմում հայտնաբերված կոմպլեմենտի համակարգի կարգավորիչները կոդավորող 50 գեներից 25-ի էքսպրեսիան տեղի է ունենում ԿՆՀ-ում: Ենթադրվում է, որ այդ գեները մասնակցում են սինապսների ձևավորման և պլաստիկության գործընթացներին [Yuzaki, 2010]:

Ավելին, *in vitro* պայմաններում նախաբորբոքային ցիտոկիններով մկան և մարդու նեյրոնների ու գլիայի խթանման պայմաններում գրանցվում է կոմպլեմենտի համակարգի գրեթե բոլոր սպիտակուցների սինթեզ [Thomas et al., 2000]: Հայտնաբերվել է նաև, որ գլիայի բջիջների վրա տեղի է ունենում կոմպլեմենտի համակարգի C3aR, C5aR և C5L2 ռեցեպտորների էքսպրեսիա, ինչը կապված է այն հանգամանքի հետ, որ միկրոգլիան ունի մոնոցիտային ծագում, իսկ աստրոցիտները հանդիսանում են ցիտոկիններ, քեմոկիններ և կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչներ սինթեզող իմունոկոմպետենտ բջիջներ, որոնք մասնակցում են հակածնի ներկայացման գործընթացին [Gavrilyuk et al., 2005]: Նեյրոնների վրա այս ռեցեպտորների առկայությունը վկայում է այն մասին, որ կոմպլեմենտի համակարգը որոշակի դեր է խաղում ԿՆՀ-ի հոմեոստազի պահպանման և նեյրոմոդուլյացիայի գործընթացներում [O'Barr et al., 2001; Gavrilyuk et al., 2005]:

Չվնասված ԿՆՀ-ում C3aR և C5aR ռեցեպտորների էքսպրեսիան ավելի բարձր է հիպոկամպի և կեղևի նեյրոնների մոտ՝ համեմատած ԿՆՀ-ի այլ բջիջների հետ [Woodruff et al., 2008]: C3aR և C5aR ռեցեպտորների էքսպրեսիա է հայտնաբերվել նաև մկան գլխուղեղի նեյրոգեն շրջաններում տեղակայված նյարդային բնային բջիջների կողմից [Rahpeymai et al., 2006]: Անաֆիլատոքսինների ռեցեպտորների առկայությունն այդ բջիջների վրա ընդգծում է կոմպլեմենտի համակարգի դերը նեյրոգենեզի կարգավորման մեջ: Ցույց է տրվել, որ C3aR ռեցեպտորը խթանում է նեյրոգենեզը հոտառական կոճղեզում և ատամնավոր գալարում, *in vitro* պայմաններում նյարդային բնային բջիջների միգրացիան և տարբերակումը, սակայն C5aR ռեցեպտորի դերը նշված գործընթացներում դեռևս չի հաստատվել [Rahpeymai et al., 2006; Shinjyo et al., 2009]:

Անաֆիլատոքսինների և դրանց ռեցեպտորների՝ բնային բջիջների միգրացիայում ունեցած մեծ դերին համապատասխան, կոմպլեմենտի C3a բաղադրիչը հանդիսանում է նյարդային կատարի բջիջների միգրացիայի կազմակերպիչ [Benard et al., 2008]:

Բացի այդ, ցույց է տրվել, որ կոմպլեմենտի համակարգի C5a բաղադրիչը մարդու նեյրոբլաստոմայի չտարբերակված բջիջների դեպքում ցուցաբերում է միտոգեն, իսկ հասուն նեյրոնների դեպքում՝ նեյրոպաշտպանիչ ազդեցություն [O'Barr et al., 2001]:

Կոմպլեմենտի համակարգի բաղադրիչների բացակայության պայմաններում այդ համակարգի C1q բաղադրիչը բարձրացնում է նեյրոնների կենսունակությունը [Pisalyaput & Tenner, 2008]: Այդ ազդեցությունը պայմանավորված է այնպիսի սպիտակուցներ կոդավորող գեների էքսպրեսիայի բարձրացումով, որոնք կապված են բջջակմախքի ֆունկցիաների, խոլեստերին/լիպիդային փոխանակության և նեյրոտրոֆիկ գործոնների հետ (նեյրոնների աճի գործոն, նեյրոտրոֆին-3, նետրին-1) [Benoit & Tenner, 2011]: Վերջին տարիներին հայտնաբերվել են սպիտակուցներ, որոնք կապված են կոմպլեմենտի համակարգի C1q բաղադրիչի հետ՝ ցերեբելիններ (Cbln) և C1q-նման մոլեկուլներ (C1ql), որոնք էքսպրեսիայի են ենթարկվում ուղեղիկում և զարգացող ու հասուն ուղեղի այլ շրջաններում [Yuzaki, 2008; Bolliger et al., 2011]:

Նյարդային շղթաների վաղ հետծննդյան զարգացման ժամանակ կոմպլեմենտի համակարգի C3 և C1 բաղադրիչները մասնակցում են միկրոգլիայի բջիջների կողմից սինապսների հեռացմանը [Stevens et al., 2007; Schafer et al., 2012]: Նշված հեռացման համար նախատեսված զարգացող սինապսների նեյրոնների մակերևույթին դիտվում է կոմպլեմենտի համակարգի C1q բաղադրիչի էքսպրեսիա: Այդ պատճառով, կոմպլեմենտի համակարգի C1q և C3 բաղադրիչները կոդավորող գեներից զուրկ մկների թալամուսում դիտվել են սինապսների հեռացման թերություններ, իսկ միայն կոմպլեմենտի համակարգի C1q բաղադրիչը կոդավորող գենից զուրկ մկների մոտ հայտնաբերվել է սինապտիկ կապերի ուժեղացում նեոկորտեքսում և էպիլեպտանման ակտիվության զարգացում [Chu et al., 2010]:

ԻԿ-ի ժամանակ ՀԷՊ-ի ամբողջականության խախտումը հանգեցնում է արյան պլազմայի սպիտակուցների, այդ թվում նաև կոմպլեմենտի բաղադրիչների ներթափանցմանը ուղեղային հյուսվածք: ԻԿ-ով հիվանդների գլխուղեղի վնասված հատվածներում իմունահյուսվածքաքիմիական հետազոտության արդյունքում իշեմիկ ախտահարման օջախներում հայտնաբերվել են կոմպլեմենտի համակարգի C1q, C3c, C4d և C9 բաղադրիչները, B գործոնը, մանան կապող լեկտինի հետ ասոցացված սերինային պրոտեազ 2-ը (ՄԱՍՊ-2), ինչպես նաև C ռեակտիվ սպիտակուցը, իսկ նեկրոզի ենթարկված օջախներում հայտնաբերվել են կոմպլեմենտի համակարգի C9 բաղադրիչը, C ռեակտիվ սպիտակուցը և իմունոգլոբուլին M-ը [Pedersen et al., 2009]: Ուղեղի հետիշեմիկ հյուսվածքներում հայտնաբերվել է նաև կոմպլեմենտի համակարգի C3 բաղադրիչը կոդավորող գենի իՌՆԹ-ի էքսպրեսիայի բարձրացում, ինչը վկայում է սինապտիկ պլաստիկության և վերականգնողական գործընթացներում այդ սպիտակուցի և դրա ածանցյալների մեծ դերի մասին [Li et al., 2010]:

ԻԿ-ի ժամանակ կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման մասին է վկայում նաև ԻԿ-ով հիվանդների արյան պլազմայում կոմպլեմենտի համակարգի C3, C3a, C4d բաղադրիչների և C5b-9 լուծելի թաղանթ գրոհող համալիրի բարձր մակարդակը [Mocco et al., 2006a; Szeplaki et al., 2009; Бояджян и др., 2007]: Ավելին, Այվազյանի և համահեղինակների կողմից հայտնաբերվել է, որ ԻԿ-ով հիվանդների արյան պլազմայում կոմպլեմենտի համակարգի B գործոնի մակարդակը 23%-ով ցածր է նորմայից, ինչը վկայում է կոմպլեմենտի համակարգի այլընտրանքային ուղու ակտիվացման մասին, իսկ ԻԿ-ով հիվանդների արյան շիճուկում կոմպլեմենտի համակարգի C3 բաղադրիչի մակարդակը 30%-ով բարձր է նորմայից [Айвазян и соавт., 2005]:

Բոյաջյանի և համահեղինակների կողմից իրականացվել է ԻԿ-ի ժամանակ կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման դինամիկայի հետազոտություն և հայտնաբերվել է, որ այդ հիվանդության ժամանակ տեղի է ունենում կոմպլեմենտի դասական և այլընտրանքային ուղիների հեմոլիտիկ ակտիվության ցուցանիշների փոփոխություն: Ընդ որում, կաթվածից անմիջապես հետո տեղի է ունենում կոմպլեմենտի համակագի ակտիվացում դասական ուղով, որից հետո որոշակի կոմպենսատոր մեխանիզմով տեղի է ունենում այլընտրանքային ուղու ակտիվացում [Бояджян и др., 2007]:

Հայտնի է, որ կոմպլեմենտի ակտիվացման բոլոր ուղիները խաչվում են C3 կոնվերտազի մակարդակով, ինչի շնորհիվ այդ սպիտակուցը դարձել է ԻԿ-ի պաթոգենեզում կոմպլեմենտի համակարգի դերի ուսումնասիրման համար իդեալական թիրախ: C3 բաղադրիչի գենետիկական դեֆիցիտով հասուն մկների ԻԿ-ի մոդելների վրա ցույց է տրվել վնասված ուղեղային հյուսվածքի վիճակագրորեն նշանակալի փոքրացում, պերիինֆարկտային գոտում նեյրոգենեզի թուլացում, նյարդաբանական դեֆիցիտի նվազում, օքսիդատիվ սթրեսի և իշեմիայի օջախի գրանուլոցիտների ինֆիլտրացիայի թուլացում [Mocco et al., 2006; Rahpeymai et al., 2006]:

*In vitro* հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կոմպլեմենտի համակարգի C3a բաղադրիչը խթանում է միկրոգլիայի և աստրոցիտների կողմից նեյրոնների աճի գործոնի (NGF) սինթեզը [Jauneau et al., 2006]: Այս փաստերը ցույց են տալիս, թե որքան կարևոր են կոմպլեմենտի C3 բաղադրիչը և դրա ակտիվացման հետևանքով անջատված պրոդուկտները նեյրոպաշտպանության և հետիշեմիկ վերականգնողական գործընթացներում:

Միջին ուղեղային զարկերակի խցանման մոդելների վրա ցույց է տրվել, որ կոմպլեմենտի համակարգի C5 բաղադրիչի գենետիկական դեֆիցիտը հանգեցնում է նյարդաբանական դեֆիցիտի և վնասված օջախի չափերի փոքրացման: Նման արդյունքներ են ստացվել առնետների մոտ կոմպլեմենտի համակարգի C5 բաղադրիչի՝ մոնոկլոնալ հակամարմիններով արգելակման ժամանակ [Costa et al., 2006]: *In vitro* պայմաններում թթվածնի և գլյուկոզի բացակայության պայմաններում գրանցվել է կոմպլեմենտի համակարգի C5 բաղադրիչի պրոտեոլիտիկ ճեղքման արդյունքում նեյրոնների կողմից C5a բաղադրիչի էքսպրեսիա, ինչը բերում է նեյրոնների ապոպտոզի [Pavlovski et al., 2012]:

C3a բաղադրիչի ֆունկցիան միջնորդավորված է աստրոցիտներով, իսկ C5a բաղադրիչը գործում է կասպազային կասկադի և նեյրոններում գլուտամատի GluR2 ռեցեպտորի էքսպրեսիայի կարգավորման ճանապարհով [Mukherjee et al., 2008]: Ի պատասխան իշեմիայի՝ տեղի է ունենում գլիալ բջիջների և նեյրոնների կողմից C3aR և C5aR ռեցեպտորների էքսպրեսիայի ուժեղացում [Van Beek et al., 2000]: Վերջին շրջանի հետազոտությունները ցույց են տվել նաև ուղեղում C3a բաղադրիչի գերակտիվացման նեյրոպաշտպանիչ բնույթը [Järlestedt et al., 2013]:

## 1.3. Սինապտիկ պլաստիկության և դրա կարգավորման մեխանիզմները

Այն գործընթացները, որոնք կարգավորում են ԿՆՀ-ի ձևափոխման ունակությունն ի պատասխան վնասման կամ ֆիզիոլոգիական ազդակների, կոչվում են սինպատիկ պլաստիկություն: Չնայած նրան, որ «պլաստիկ» տերմինը բացատրվում է որպես ճկունություն և հարմարվողականություն, նյարդաբանության մեջ այն բնորոշվում է որպես փոփոխության ունակություն [Rossini & Dal Forno, 2004]: Այն ընդգրկում է նյարդային կապերի վերակազմավորման բոլոր մեխազիմները, ներառյալ նաև ինքնավերականգնման մեխանիզմները, որոնցից են հոմոլոգ, սակայն անատոմիական առանձին այլընտրանքային ուղիների (օրինակ, ոչ բրգաձև կեղև-ողնուղեղային ուղիների) օգտագործումը, սինապտոգենեզը, դենդրիտային ճյուղավորումը և արդեն իսկ գոյություն ունեցող, սակայն ֆունկցիոնալ լռակյաց սինապտիկ կապերի՝ ակտիվությունից կախված ուժեղացումը [Calabresi et al., 2003]: Իրոք, ցույց է տրվել, որ կյանքի ընթացքում նորմալ պայմաններում կեղևային հատվածները ենթարկվում են կարճաժամկետ փոփոխությունների՝ ի պատասխան արտաքին ազդակների, շարժողական ակտիվության և վարքագծի: Ամենայն հավանականութամբ, նման փոփոխությունների կայունությունը կախված է ազդակի կամ շարժողական ակտիվության տևողությունից և ինտենսիվությունից [Johansson, 2000]:

ԿՆՀ-ում դիտվող պլաստիկ փոփոխություններն ունեն և՛ բջջային, և՛ անատոմիական բնույթ, ներառյալ զգայական և շարժողական ֆունկցիայի ձեռքբերման և վերականգնման հետ կապված նյարդային ցանցի ներսում սինապտիկ արդյունավետության ձևափոխությունները: Նյարդային ցանցի ֆունկցիոնալ կարգավիճակն ու բաշխվածությունը կախված են գրգռման և ինհիբիցիայի միջև հավասարակշռությունից, և, հավանաբար, որոշ կեղևային շրջաններ քողարկվում են ակտիվ տոնուսային γ-ամինակարագաթթվային (ԳԱԿԹ) ինհիբիցիայի միջոցով, ինչն ապահովում է տվյալ ֆունկցիոնալ ցանցի չափերի և բաշխման արագ փոփոխությունները՝ ընդամենը վերացնելով կամ ձևափոխելով այդ ակտիվ ինհիբիցիան: Սինապսների արագ ֆունկցիոնալ ուժեղացումը կամ թուլացումը տեղի ունենում երկարատև պոտենցիացիայի և ինհիբիցիայի միջոցով: Ձևափոխված սինապտիկ գործունեության այդ մեխանիզմները կարող են գործել նախա- և հետսինապտիկ մակարդակներում փոփոխությունների միջոցով [Johansson, 2000]:

Նյարդային կապերը կարող են փոփոխվել ոչ միայն զգայական ազդակների, միջավայրի կամ ակտիվության ազդեցության տակ, այլ նաև ուղեղի վնասվածքների դեպքում [Johansson, 2000], որի կարևորությունը կաթվածից հետո վերականգնման գործում ապացուցվեց դեռևս 1987 թ.-ին [Jenkins & Merzenich, 1987]: Այսպես, կենդանիների հետ կատարված հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ կաթվածից անմիջապես հետո վնասվածքի շրջանում և հակառակ կիսագնդում դիտվում է ուժեղացված երկարատև պոտենցիացիա, ինչպես նաև նյարդաթելերի աճ և պահպանված նեյրոններից նոր սինապսների ձևավորում [Johansson, 2000]:

Իսկապես, հայտնի է, որ ԻԿ-ը որոշ սպեցիֆիկ նեյրոններում հրահրում է երկարատև պոտենցիացիա, ինչը վկայում է սինապտիկ պլաստիկության մի տարատեսակի մասին, որը գործում է պաթոլոգիական պահմաններում և կարող է որոշակի դեր խաղալ նեյրոնների դանդաղեցված մահվան (օրինակ, հիպոկամպուսում գլոբալ իշեմիայից հետո) և իշեմիկ պենումբրայի հատվածի՝ նեկրոտիկ ինֆարկտի վերածման գործում [Calabresi et al., 2003]:

Սփռուն պրոյեկցիոն համակարգերի նյարդամիջնորդանյութերը նույնպես կարգավորում են սինապտիկ պլաստիկությունը: Հավանաբար, նոր սինապսների նյարդային աճը և ձևավորումը կարևոր դեր են խաղում ԿՆՀ-ի պլաստիկության հարցում: Իրոք, դենդրիտները և դենդրիտային ելուստները, որտեղ հիմնականում ձևավորվում են սինապտիկ կապերը, անընդհատ ձևափոխվում են արտազատված տեղային նյարդամիջնորդանյութերի և նեյրոտրոֆիկ գործոնների, սինթեզված սինապտիկ սպիտակուցների, ինչպես նաև ուղեղում գենային էքսպրեսիայի մոդիֆիկացիաների ազդեցության տակ [Johansson, 2000]: Ավելին, ԻԿ-ի փորձարաքրական մոդելների վրա ցույց է տրվել, որ վերականգնվող կենդանիների տեղակայումը բարենպաստ պայմաններում բարելավում է վերականգնումը, ինչը նշանակում է, որ միջավայրի փոփոխությունը կարող է ազդել պլաստիկության վրա նաև պաթոլոգիական պայմաններում [Rossini & Dal Forno, 2004]:

Այսպես, գոյություն ունեն տարբեր գործոններ, որոնք ազդում են ԻԿ-ից հետո տեղի դիտվող վերակազմավորման վրա, ներառյալ վնասվածքի շրջանը և մակարդակը, դիաշիզը, ԻԿ-ից առաջ շարժողական հատվածների կազմավորման անհատական հատկությունները: Տվյալ ֆունկցիոնալ համակարգի մասնակի վնասման դեպքում վերականգնումը տեղի է ունենում հարակից շրջանների պոտենցիացիայի և երկարացման շնորհիվ, իսկ ամբողջական վնասման դեպքում անհրաժեշտ է ֆունկցիոնալ մոտ համակարգերով փոխարինում [Rossini & Dal Forno, 2004]:

Սինապտիկ պլաստիկությունը կարող է դրսևորվել մոլեկուլային, սինապտիկ, նեյրոնային և ավելի բարդ (ուղեղի որոշակի բաժին կամ ամբողջական ուղեղ) մակարդակներով: Այն զուգորդվում է այնպիսի գործընթացներով, ինչպիսիք են որոշակի գեների էքսպրեսիայի խթանումը, ռեցեպտորների և իոնական անցուղիների մոլեկուլների, սինապտիկ բջջակմախքի ֆիլամենտային սպիտակուցների, նյարդամիջնորդանյութերի, սինապտիկ թաղանթի բաղադրիչների, միջբջջային ադհեզիայի մոլեկուլների կենսասինթեզը, ոչ հասուն կոնտակտների առաջացումը, դրանց հասունացումը, ակտիվացումը, հիպերտրոֆիան և ակտիվ սինապսների վերակազմավորումը [Семченко и соавт., 2008]: Սինապտիկ պլաստիկության կարևոր կարգավորիչներից են նետրին G1-ը, կոմպլեքսին-2-ը, նեյրոնների աճի գործոնը, նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը [Lu et al., 2003]:

**<u>Աքսոնների իպսիլատերալ աճ և սինապտոգենեզ</u>:** ԻԿ-ից հետո իշեմիայի օջախում տեղի է ունենում դենդրիտային ելուստների մեծամասշտաբ վերակառուցում: Այսպես, կրծողների մոտ ԻԿ-ի մոդելների վրա կաթվածից հետո 2-3 շաբաթվա ընթացքում հայտնաբերվել է դենդրիտային ելուստների վերակառուցում և դրանց թվի ավելացում սոմատոզգայական շրջաններում [Brown et al., 2009]: Այդ փոփոխությունները պայմանավորված են սինապտոգենեզով և նեյրոնների ցանցի պլաստիկությամբ [Winship & Murphy, 2008]:

Աքսոնների աճը հանդիսանում է կառուցվածքային պլաստիկության մի մաս, քանի որ կեղևային դենդրիտային ելուստներն աքսոնների հետսինապտիկ գործընկերներն են: Կաթվածից հետո նեյրոնների նման աճ ցույց է տրվել կրծողների նեյրոանատոմիական հետազոտության ժամանակ [Carmichael et al., 2001], ինչը պայմանավորված է աճը խթանող սպիտակուցների բարձր էքսպրեսիայով և աճը ճնշող սպիտակուցների էքսպրեսիայի իջեցումով [Carmichael et al., 2005]: Ողնուղեղային վնասվածքից հետո աքսոնների վերականգնում դիտվել է նաև պրիմատների մոտ: Օրինակ, առաջնային շարժողական շրջանի ախտահարումը հանգեցնում է դեպի նախաշարժողական և սոմատոզգայական շրջաններ ազդակների հոսքի վերացման: Ժամանակի ընթացքում նախաշարժողական շրջանի և առաջնային զգայական կեղևի միջև ձևավորվում են նոր կապեր, որոնք փոխարինում են առաջնային շարժողական շրջանի կորցված ազդակները [Dancause et al., 2005]:

**<u>Տոնիկ ինհիբիցիա</u>:** Տոնիկ ինհիբիցիան տեղի է ունենում գլխուղեղի արգելակող միջնորդանյութերի՝ ԳԱԿԹ և ԳԱԿԹ ռեցեպտորի մասնակցությամբ, որոնց ակտիվացումը նվազեցնում է նեյրոնների գրգռականությունը և ճնշում է նյարդային իմպուլսները [Hines et al., 2012]: Եթե այդ ֆիզիոլոգիական արգելակումը կասեցված է, ապա ազդեցության շրջանը հեշտությամբ հայտնաբերվում է, որը կապված է բջջային արգելակման արմատային փոփոխությունների հետ, ներառյալ երկարաժամկետ պոտենցիացիան [Hess et al., 1996]:

Տոնիկ ինհիբիցիայի մեծացումը մեծ դեր ունի ԻԿ-ի ախտաբանության մեջ և համարվում է ախտահարումից հետո հնարավոր կեղևային գերակտիվացումից պաշտպանական մեխանիզմ: Սա պայմանավորված է պերիինֆարկտային շրջանում աստրոցիտների ԳԱԿԹ-ի փոխադրիչների էքսպրեսիայի նվազեցման հետևանքով ԳԱԿԹ-ի ավելցուկով, որը նորմալ պայմաններում վերամշակվում է աստրոցիտների կողմից [Frahm et al., 2004; Liu & Wang, 2014]:

ԳԱԿԹ-երգիկ մեխանիզմները մասնակցում են նեյրոնային գրգռականության փոփոխմանը, որը կենտրոնական դեր է խաղում պերիինֆարկտային շրջանների վերականգնման գործընթացներում, սակայն երկարատև տոնիկ ինհիբիցիան կաթվածից հետո դժվարեցնում է գլխուղեղի կեղևի ֆունկցիաների վերականգնումը [Clarkson et al., 2010]: Վերջին հետազոտությունների համաձայն ԳԱԿԹ նեյրոտրանսմիսիայի արգելակումը կարևոր դեր ունի ԻԿ-ի հետևանքով հենաշարժիչ ապարատի ախտահարման մեջ [Xu et al., 2015]:

**<u>Նեյրոգենեզի դերը սինապտիկ պլաստիկության մեջ:</u>** Կրծողների և մարդու հասուն ուղեղում մուլտիպոտենտ բնային բջիջները շարունակում են նոր նեյրոնների, աստրոցիտների և օլիգոդենդրոցիտների սկիզբ տալ ուղեղի երկու շրջաններում՝ հիպոկամպի ենթագրանուլային (SGZ) և ենթափորոքային (SVZ) շրջաններում [Hermann et al., 2014]: Նյարդային բնային բջիջները հաջորդաբար վերափոխվում են անցումային նախորդողների, նեյրոբլաստների և հասուն նեյրոնների: Կրծողների մոտ ԻԿ-ը խթանում է բնային բջիջների պրոլիֆերացիան SVZ-ում և բնային նախորդող բջիջները, որոնք սովորաբար միգրացիայի են ենթարկվում դեպի հոտառական սոխուկ, շեղվում են այդ ուղուց և տեղաշարժվում են դեպի իշեմիկ պենումբրա:

Ապացուցված է, որ կեղևում գոյություն ունեն նյարդային բնային բջիջներ, իսկ աստրոցիտների ենթապոպուլյացիայի բջիջները վնասվածքից հետո կարող են ձեռք բերել բնային բջիջների հատկություն [Shimada et al., 2010]: Բնային բջիջների նախորդողներին խթանող գործոններ են հանդիսանում նյարդային բորբոքումը խթանող մոլեկուլները, գերակտիվացած դրդող սինապսների կողմից արտադրվող տոքսիկ նյութերը, ցիտոտոքսիկ նյութերը՝ ինտերլեյկին-1, ինտերֆերոն-γ և ուռուցքների նեկրոզի գործոն-α (TNF-α), որոնք սինթեզվում են լեյկոցիտների, աստրոցիտների և միկրոգլիայի կողմից: Բնային բջիջներն ու նախորդող բջիջները պենումբրայում սինթեզում են այնպիսի աճի գործոններ, ինչպիսիք են ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը (BDNF), նեյրոտրոֆին-3-ը (NT-3), նեյրոններ-ի աճի գործոնը (NGF), գլիալ նեյրոտրոֆիկ գործոնը (GDNF), ֆիբրոբլաստների աճի հիմնական գործոնը (bFGF) և անոթների էնդոթելային աճի գործոնը (VEGF), որոնք ստեղծում են պլաստիկության վերականգնման համար բարենպաստ միջավայր [Lu et al., 2003]:

Նեյրոտրոֆինները և աճի գործոնները հանդիսանում են նեյրոնային պլաստիկության կարևոր կարգավորիչներ և մասնակցում են աքսոնների և դենդրիտների աճին, նեյրոմիջնորդանյութերի արտազատմանը, սինապսների գործունեությանը: BDNF-ի կողմից կարգավորվող դրդող և արգելակող սինապսների ռեակցիաների խախտման հետևանքով մեծանում է գլյուտամատի կոնցենտրացիան և զարգանում է էքսայտոտոքսիկությունը, որը հանդիսանում է գլխուղեղի իշեմիկ վնասման հիմնական պատճառներից մեկը: Կաթվածից հետո դիտվող նեյրոգենեզը կապված է բնային և նախորդող բջիջների կողմից VEGF սինթեզի արդյունքում անգիոգենեզի և ուղեղի իշեմիայի ենթարկված հյուսվածքների վերաանոթավորման հետ:

Այսպիսով, նեյրոգենեզը մասնակցում է հյուսվածքների վերաձևավորմանը ինչպես պերֆուզիայի ուժեղացման ճանապարհով, այնպես էլ արյան հոսքից անկախ մեխանիզմների միջոցով [Hermann & Chopp, 2012]:

## 1.4. Իշեմիկ կաթվածի զարգացման գենետիկական գործոնները

Կաթվածը գլխուղեղի արյան շրջանառության խախտման հետևանքով առաջացած տարբեր գործընթացների համախտանիշ է: Այդ գործընթացներն ունեն ինչպես ընդհանուր ռիսկի գործոններ, այնպես էլ ռիսկի գենետիկական գործոնների տարբեր պրոֆիլներ: Կաթվածների մեծամասնությունն ունեն սպորադիկ բնույթ և չեն համապատասխանում ժառանգման մենդելյան օրինաչափություններին: Վերջին տասնամյակում երկվորյակային, ընտանեկան պատմության և կենդանական մոդելների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սպորադիկ կաթվածը պայմանավորված է գենետիկական գործոններով [Markus, 2013]: Կաթվածի առաջացմանը և զարգացմանը մասնակցող գեների հայտնաբերումը դժվարեցնում են գենետիկական գործոնների ոչ լրիվ պենետրանտությունը, բնակչության ստրատիֆիկացիան և յուրաքանչյուր գենի ֆենոտիպի վրա ունեցած փոքր ազդեցութունը [Orlacchio & Bernardi, 2006]:

ԻԿ-ը կարող է լինել ինչպես առանձին գեների խանգարումների արդյունք (ԻԿ-ի մոնոգենային ձևեր), այնպես էլ պոլիգենային:

**<u>ԻԿ-ի մոնոգենային ձևերը</u>:** ԻԿ-ի մոնոգենային ձևերը հանդիսանում են աուտոսոմ-դոմինանտ, աուտոսոմ-ռեցեսիվ կամ X քրոմոսոմին շղթայակցված ժառանգվող մոնոգենային խանգարումներ, որոնք համապատասխանում են ժառանգման մենդելյան օրինաչափություններին (Աղյուսակ 1.2) և ունեն հանդիպման ցածր հաճախականություն: Ընդ որում, ԻԿ-ը հանդիսանում է այդ հիվանդությունների ժամանակ դիտվող խանգարումների կլինիկական դրսևորումներից մեկը (Ֆաբրիի հիվանդություն, մանգաղաբջջային սակավարյունություն, հոմոցիստինուրիա,

**Աղյուսակ 1.2.**

**Հազվագյուտ մոնոգենային հիվանդությունները, որոնք հանգեցնում են ԻԿ-ի՝ որպես հիմնական կամ երկրորդային կլինիկական դրսևորմանը:**

| **Հիվանդություն** | **Գեն; ժառանգման տեսակ** | **Ազդեցության մեխանիզմ** | **ԻԿ-ի տեսակ** |
|---|---|---|---|
| **CADASIL (ուղեղային աուտոսոմ-դոմինանտ արտերիոպատիա ենթակեղևային ինֆարկտներով և լեյկոէնցեֆալոպատիայով)** | *Notch3*; աուտոսոմ-դոմինանտ | Գլխուղեղի մանր անոթների ախտահարումով ուղեկցվող կաթված | Լակունար կաթված |
| **CARASIL (ուղեղային աուտոսոմ-ռեցեսիվ արտերիոպատիա ենթակեղևային ինֆարկտներով և լեյկոէնցեֆալոպատիայով)** | *HTRA1*; աուտոսոմ-ռեցեսիվ | Գլխուղեղի մանր անոթների ախտահարումով ուղեկցվող կաթված | Լակունար կաթված |
| **CRV & HERNS (ուղեղային-ռետինալ անգիոպաթիա և ժառանգական էնդոթելոպաթիա ռետինոպաթիայով, նեֆրոպաթիայով և կաթվածով)** | Շղթայակցում 3p21.1-21.3 հատվածի հետ | Անոթային ռետինոպաթիայի հետ համակցված ուղեղի միկրոանգիոպաթիա | Լակունար կաթված |
| **Մոյամոյայի հիվանդություն** | Շղթայակցում 3p24.2-26 և 17q հատվածի հետ | Ներուղեղային զարկերակների ինքնաբուխ խցանում | Ներգանգային խոշոր անոթների հիվանդություն |
| **Էլերս-Դանլոսի համախտանիշ IV տիպ** | *COL3A1* (Collagen 3AI); աուտոսոմ-դոմինանտ | Կոլագենային հիվանդություն, անոթանյարդային բարդացումներ հիվանդների 10%-ի մոտ | Խոշոր անոթների հիվանդություն |
| **Մարֆանի համախտանիշ** | *FBN1* (Fibrillin); աուտոսոմ-դոմինանտ | Հենաշարժիչ խանգարումներ, անոթանյարդային բարդացումներ հիվանդների 4%-ի մոտ | Խոշոր անոթների հիվանդություն |

| Աղյուսակ 1.2-ի շարունակությունը | | | |
|---|---|---|---|
| **Պսևդոքսանթոմա առաձգական** | *ABCC6*; աուտոսոմ-ռեցեսիվ | Շարակցական հյուսվածքի հիվանդություններ սիրտ-անոթային բարդացումներով | Խոշոր անոթների հիվանդություն |
| **Ֆաբրիի հիվանդություն** | *GAL*; X-քրոմոսոմի հետ շղթայակցված | Լիզոսոմային ալֆագալակտոզիդազա A ֆերմենտի անբավարարություն | Խոշոր և մանր անոթների հիվանդություն |
| **Մանգաղաբջջային սակավարյունություն** | *HBB*; աուտոսոմ-ռեցեսիվ | Կաթված հիվանդների 25%-ի մոտ, անցողիկ իշեմիկ գրոհներ և նյարդաբանական բարդացումներ | Խոշոր և մանր անոթների հիվանդություն |
| **MELAS համախտանիշ (միտոքոնդրիումային էնցեֆալոպաթիա, լակտատացիդոզ, ինսուլտանման դրվագներ)** | *MTTL1* միտոքոնդրիալ ԴՆԹ, մայրական գծով | Պրոգրեսիվ նեյրոդեներատիվ հիանդություն, որն ուղեկցվում է էնցեֆալոպաթիայով, լակտատացիդոզով, կաթվածանման դրվագներով | Խոշոր և մանր անոթների հիվանդություն |

միտոքոնդրիումային համախտանիշ MELAS) կամ դրանց հիմնական դրսևորումը (CADASIL - ուղեղային աուտոսոմ-դոմինանտ արտերիոպատիա ենթակեղևային ինֆարկտներով և լեյկոէնցեֆալոպատիայով, Մոյամոյայի հիվանդություն և այլն)։ ԻԿ-ի մոնոգենային ձևերը դրսևորվում ու ախտորոշվում են երիտասարդ հասակում և հիմնականում լինում են լակունար ու աթերոթրոմբային։

<u>**ԻԿ-ի պոլիգենային ձևերը**</u>**:** Պոլիգենային ԻԿ-ը բազմագործոն հիվանդություն է, որն առաջանում և զարգանում է գենետիկական գործոնների և շրջակա միջավայրի գործոնների փոխազդեցության հետևանքով։ Այն, ի տարբերություն մոնոգենային ԻԿ-ի, ավելի տարածված է պոպուլյացիայում, չի ենթարկվում Մենդելի ժառանգականության օրենքներին և ունի ժառանգման բարդ բնույթ [Markus, 2011]։

Մինչ այժմ իրականացվել են բազմաթիվ ուսումնասիրություններ պոլիգենային

ԻԿ-ի պաթոգենեզում ներգրավված գեների հայտնաբերման ուղղությամբ: ԻԿ-ի հետ ասոցացված գեների մուտացիաները կարող են հանդիսանալ ինչպես ԻԿ-ի ռիսկի, այնպես էլ պաշտպանիչ գործոններ: Ընդ որում, տարբեր պոպուլյացիաներում հիվանդության զարգացման հետ ասոցացված ալելների հանդիպման հաճախականությունը տարբեր է: Այդ պատճառով, գենետիկական հետազոտությունների ժամանակ կարևոր է էթնիկ հոմոգեն պոպուլյացիայի ընտրությունը: ԻԿ-ի պաթոգենեզին մասնակցող յուրաքանչյուր լոկուս ազդում է որոշակի պաթոֆիզիոլոգիական գործընթացի վրա և որոշակի ներդրում ունի հիվանդության զարգացման մեջ: Ալելների տարբերակները կարող են ազդել այլ ռիսկի գործոնների նկատմաբ զգայունության վրա՝ անհատի մոտ ձևավորելով նախատրամադրվածություն ԻԿ-ի նկատմամբ [Orlacchio & Bernardi, 2006]: Տարբեր գեներ կարող են փոխազդել միմյանց և արտաքին գործոնների հետ՝ հանգեցնելով որոշակի ալելի՝ պոպուլյացիայի մակարդակով տարբեր պենետրանտության, այսինքն, գենի արտահայտման տարբեր հաճախականության [Bevan & Markus, 2013]:

ԻԿ-ի նկատմամբ նախատրամադրվածությունը պայմանավորող գեների հայտնաբերման համար կիրառվում են երկու մոտեցումներ՝ «թեկնածու գեների մեթոդ» (ֆունկցիոնալ քարտեզագրում) և ամբողջական գենոմային որոնում (դիրքային քարտեզագրում, սքանավորում)՝ գենոմում հայտնի քրոմոսոմային դիրքով անանուն մարկերների հետ շղթայակցման վերլուծության միջոցով: Շղթայակցման վերլուծության հիման վրա հայտնաբերված հատվածները բավականին մեծ են և ընդգրկում են հարյուրավոր տարբեր գեներ: Ընդ որում, շղթայակցման ուժը կարող է բավարար չլինել, եթե գենետիկական տարբերակները ունեն աննշան ազդեցություն կամ եթե դրանք հաճախ են հանդիպում պոպուլյացիայում: Նշված վերլուծությունն արդյունավետ է մոնոգենային խանգարումների ուսումնասիրման դեպքերում, մինչդեռ պոլիգենային կաթվածի նկատմամբ նախատրամադրվածությունը պայմանավորող գենոմային հատվածների հայտնաբերման համար հաճախ հնարավոր չէ իրականացնել ընտանիքների հետազոտություն և դժվար է մի քանի հիվանդներով ընտանիքներից կազմված ուսումնասիրվող խմբեր կազմել [Worrall et al., 2005]:

Ամբողջական գենոմային որոնման արդյունքում հայտնաբերվել են ԻԿ-ի նկատմամբ նախատրամադրվածության ձևավորմանը մասնակցող երկու լոկուսներ ՝ 5q12 (*STRK1*) և 13q12-13: 5q12 լոկուսում հայտնաբերվել են ԻԿ-ի հետ ասոցացված պոլիմորֆ հատվածներ, որոնցից ամենամեծ դերն ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման մեջ ունեն ֆոսֆոդիէսթերազա 4D (PDE4D) սպիտակուցը կոդավորող գենի ալելներն ու հապլոտիպերը: PDE4D-ն կարևոր դեր է խաղում ԻԿ-ի պաթոգենեզում՝ մասնակցելով բորբոքային գործընթացներին, անոթների վնասմանը հաջորդող ֆիզիոլոգիական պատասխանի ձևավորմանը և անգիոգենեզին [Bevan et al., 2008; Shao et al., 2014]:

13q12-13 լոկուսում ներառում է *ALOX5AP* գենը, որը կոդավորում է լեյկոտրիենային ուղու 5-լիպօքսիգենազ ֆերմենտն ակտիվացնող սպիտակուցը (ALOX5AP): 5-լիպօքսիգենազ կոդավորող (*ALOX5*) և *ALOX5AP* գեների էքսպրեսիան բարձր է աթերոսկլերոզային վահանիկներում: Նշված սպիտակուցները մասնակցում են ԻԿ-ի ժամանակ դիտվող բորբոքային գործընթացների ակտիվացման, անոթների թափանցելիության մեծացման և աթերոսկլերոզի զարգացման գործընթացներին [Helgadottir et al., 2004]:

ԻԿ-ի հետ *ALOX5AP* գենի ասոցիացիայի վերաբերյալ տվյալները հակասական են: Այսպես, որոշ հետազոտություններում բացահայտվել է *ALOX5AP* գենի ասոցացիան ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի հետ [Helgadottir et al., 2004; Shao et al., 2014], մինչդեռ ռուսական և Կենտրոնական Եվրոպայի պոպուլյացիաների համար նշված գենի ԵՆՊ-ների՝ ԻԿ-ի հետ ասոցիացիան բացակայում է [Meschia et al., 2005; Zee et al., 2006; Zhang et al., 2014]:

Թեկնածու գեների մեթոդի կիրառման դեպքում իրականցվում է հիվանդների և առողջների մոտ գենոմի պոլիմորֆ տարբերակների (ԵՆՊ-ների, ինսերցիոն-դելեցիոն մուտացիաների, գենոմային հատվածների կրկրնօրինակների քանակի փոփոխականության (1000 նուկլեոտիդային զույգից մեծ չափերով), տարբեր երկարության տանդեմային կրկնությունների (մինի- և միկրոսատելիտներ)) բաշխման վերլուծություն:

Վերջին տարիներին բազմագործոն հիվանդությունների պաթոգենեզում ներգրավված գեների հայտնաբերման համար կիրառվում են մետա-անալիզի և ամբողջական գենոմնային ասոցիացիաների ուսումնասիրություններ (genome-wide association studies - GWAS) մեթոդները: Մետա-անալիզի կիրառման դեպքում իրականացվում է մի քանի հետազոտությունների արդյունքների միավորում՝ վիճակագրական մեթոդների կիրառմամբ: Այն թույլ է տալիս ավելի ճշգրիտ որոշել հիվանդների ենթախմբերը, որոնց համար ստացված արդյունքները կիրառելի են, ինչը փոքրացնում է պատահական և համակարգային սխալների հավանականությունը: Օրինակ, մետա-անալիզի կիրառման շնորհիվ ցույց է տրվել մեթիլենտետրահիդրոֆոլեատռեդուկտազ՝ *MTHFR,* անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ՝ *ACE, PDE4D,* Լեյդենի կոագուլյացիոն գործոնի և պրոթրոմբին սպիտակուցը կոդավորող գեների ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ [Hamzi et al., 2011; Yadav et al., 2013]:

GWAS մեթոդն ունի մի շարք առավելություններ՝ մեծ խմբերի հետազոտություն (մի քանի հարյուր կամ հազար) և մեծ քանակությամբ պոլիմորֆիզմների ուսումնասիրություն (300 հազարից մինչև 1 մլն) [Hindorff et al., 2009]: GWAS մեթոդով հայտնաբերվել է *NINJ2, PITX2, ZFHX3, IMPA2* գեների ասոցիացիան ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի հետ [Bis et al., 2014; Traylor et al., 2012]: Աղյուսակ 1.3-ում ներկայացված են այն հետազոտությունները, որոնց շնորհիվ GWAS մեթոդի կիրառմամբ հայտնաբերվել են ԻԿ-հետ ասոցիացված ԵՆՊ-ներ:

Չնայած պոլիգենային ԻԿ-ի թեկնածու գեների հայտնաբերմանն ուղված հետազոտությունների մեծ քանակին, դրանց մեծ մասն անավարտ են մի շարք պատճառներով՝ փորձերի փոքր ուժ, հետազոտվող փոքր խմբեր, բնակչության ստրատիֆիկացիա, կաթվածի հետերոգենություն և այլն [Markus, 2011]: Այս խնդիրը դեռ հեռու է իր լուծումից: Անհրաժեշտ է իրականացնել համատեղ հետազոտություններ, կատարելագործել փորձերի դիզայն, ուսումնասիրել առանձին, էթնիկ տեսակետից հոմոգեն պոպուլյացիաներ:

ԻԿ-ի զարգացմանը նպաստող գեները կարելի է առանձնացնել ըստ ԻԿ-ի ժամանակ տեղի ունեցող պաթոֆիզիոլոգիական գործընթացներում գեների և դրանց սպիտակուցային արգասիքների ֆունկցիոնալ դերի: Դրանք կոագուլյացիայի համակարգի, ֆիբրինոլիտիկ համալիրի, արտաբջջային մատրիքսի դեգրադացիայի, լիպիդային և հոմոցիստեինային մետաբոլիզմի, հեմոստազի, ազոտի օքսիդի սինթեզի, բորբոքային գործընթացների մեջ ներգրավված գեներն են [Markus, 2011]:

**Աղյուսակ 1.3.**

**GWAS հետազոտությունների հրատարակված արդյունքներ, որոնցում հայտնաբերված են ԻԿ-ի հետ ասոցիացված ԵՆՊ-ներ:**

| **Քրոմոսոմային լոկուս** | **Գենային հատված** | **ԻԿ-ի տեսակ** | **Հղում** |
|---|---|---|---|
| 4q25 | *PITX2* | ԻԿ-ի բոլոր տեսակներ | [Gretarsdottir et al., 2008] |
| 7p21 | *HDAC9* | Խոշոր անոթների հիվանդություն | [Traylor et al., 2012] |
| 6p21.1 | *SUPT3H/CDC5L* | Խոշոր անոթների հիվանդություն | [Holliday at al., 2012] |
| 9p21 | *CDKN2A/CDKN2B/ ANRIL* | ԻԿ-ի բոլոր տեսակներ | [Traylor et al., 2012] |
| 9q34 | *ABO blood locus* | Խոշոր անոթների հիվանդություն, կարդիոէմբոլիկ ԻԿ | [Williams et al., 2013] |
| 11q22 | *MMP12* | Խոշոր անոթների հիվանդություն | [Traylor et al., 2014] |
| 12p13.33 | *NINJ* | ԻԿ-ի բոլոր տեսակներ | [Ikram et al., 2009] |
| 12q24.12 | *NAA25/C12orf30* | ԻԿ-ի բոլոր տեսակներ | [Kilarski et al., 2014] |
| 16q22 | *ZFHX3* | Կարդիոէմբոլիկ ԻԿ | [Traylor et al., 2012] |

**<u>Բորբոքային գործընթացներում ներգրավված գեներն ու սպիտակուցները:</u>** Համաձայն ժամանակակից կլինիկական և փորձարարական տվյալների՝ բորբոքումը կարևոր դեր ունի աթերոսկլերոզի գործընթացում, հատկապես ԻԿ-ի պաթոգենեզում [Ma et al., 2014]: Ցույց է տրվել, որ բորբոքումը մասնակցում է ԻԿ-ի նկատմամբ նախատրամադրվածության առաջացմանը և ազդում է ԻԿ-ի հետևանքով ուղեղի ախտահարման մակարդակի վրա [Shenhar-Tsarfaty et al., 2008]: Վերջին տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԻԿ-ի նկատմամբ նախատրամադրվածության ձևավորման մեջ ընդգրկված են բորբոքային համակարգի բաղադրիչների գեները կոդավորող և կարգավորող (պրոմոտոր, ինտրոններ և այլն) հատվածների պոլիմորֆ տեղամասերը, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 1.4-ում:

**Աղյուսակ 1.4.**

**ԻԿ-ի ժամանակ դիտվող բորբոքային գործընթացներում ներգրավված գեների պոլիմորֆիզմները:**

| **Սպիտակուց կոդավորող գենի քրոմոսոմային տեղակայում** | **Պոլիմորֆիզմ, rs** | **Արդյունքը** | **[Հղում]** |
|---|---|---|---|
| C-ռեակտիվ սպիտակուց<br>*CRP*<br>1q21-q23 | +1059 G>C,<br>rs1800947 | + | [Morita et al., 2006;<br>Guo et al., 2014] |
| | +1444 C>T,<br>rs1130864 | + | [Arenillas et al., 2009;<br>Guo et al., 2014] |
| | –717 A>G,<br>rs2794521;<br>–286 C>T>A,<br>rs3091244;<br>2147 C>T,<br>rs1205 | + | [Wang et al., 2009;<br>Kotlęga et al., 2014] |
| E-սելեկտին<br>*SELE*<br>1q22-q25 | 561 A>C,<br>rs5361 | + | [Zhao et al., 2012] |
| | 98 G>T,<br>rs1805193 | 0 | [Zhao et al., 2012]<br>[Sarecka-Hujar et al., 2010] |
| P-սելեկտին<br>*SELP*<br>1q23-q25 | Leul640Val,<br>rs6133 | + | [Zee et al., 2004] |
| | Pro715Thr,<br>rs6136 | 0 | [Ferrari et al., 2007]<br>[Volcik et al., 2006] |
| Ցիկլոօքսիգենազ-2<br>*COX-2*<br>1q25.2-q25.3 | –765 G>C,<br>rs20417;<br>8473 T>C,<br>rs5275 | + | [Maguire et al., 2011;<br>Chen et al., 2013] |
| Կոմպլեմենտի H գործոն<br>*CFH*<br>1q31.3 | Y402H,<br>rs1061170 | + | [Volcik et al., 2008] |
| Ինտերլեյկին-10<br>*IL10*<br>1q32.1 | –1082 G>A,<br>rs1800896 | + | [Marousi et al., 2011;<br>Jin et al., 2014] |
| | –2849 G>A,<br>rs6703630 | + | [Trompet et al., 2007] |
| IL-1 ռեցեպտորի անտագոնիստ<br>*IL1RN*<br>2q14.2 | VNTR 2-րդ ինտրոնում,<br>rs315952 | + | [Li et al., 2014] |
| | 18431 T>A,<br>rs380092 | + | [Olsson et al., 2012] |
| Ինտերլեյկին-1α<br>*IL-1α*<br>2q14 | –889 C>T,<br>rs1800587 | + | [Banerjee et al., 2008;<br>Li et al., 2010;<br>Zhao et al., 2012] |
| | Ala114Ser,<br>rs17561 | + | [Li et al., 2014] |
| Ինտերլեյկին-1β<br>*IL-1β*<br>2q14 | –511 C>T,<br>rs16944 | + | [Fernández-Cadenas et al., 2012] |

| Աղյուսակ 1.4-ի շարունակությունը | | | |
|---|---|---|---|
| Ֆոսֆոդիէսթերազ 4D<br>*PDE4D*<br>5q12 | 41 G>A,<br>rs152312 | + | [Бондаренко и др, 2010;<br>Milton et al., 2011] |
| | 83 T>C,<br>rs966221 | + | [Banerjee et al., 2008;<br>Yoon et al., 2011;<br>Zhao et al., 2012] |
| | 56 A>T,<br>rs702553 | + | [Yoon et al., 2011] |
| | 45 C>T,<br>rs12188950 | + | [Lövkvist et al., 2012] |
| Ինտերլեյկին-4<br>*IL4*<br>5q31.1 | –590 C>T,<br>rs2243250 | + | [Marousi et al., 2011] |
| Ուռուցքի նեկրոզի գործոն<br>*TNF-α*<br>6p21.3 | –308 G>A,<br>rs1800629 | + | [Cui et al., 2012] |
| | –308 G>A,<br>rs1800629 | + | [Gu et al., 2013] |
| Լիմֆոտոքսին α<br>*LTA*<br>6p21.3 | 252 A>G,<br>rs909253 | + | [Zhao et al., 2012] |
| | 26Thr>Asn,<br>rs1041981 | + | [Wang et al., 2009] |
| Ինտերլեյկին-6<br>*IL6*<br>7p21 | –174 G>C,<br>rs1800795 | + | [Chamorro et al., 2005; Titov et al., 2012] |
| | | 0 | [Ma et al., 2011] |
| Կոմպլեմենտի C5 բաղադրիչ<br>*C5*<br>9q33.2 | 2416 A>G,<br>rs17611 | + | [Greisenegger et al., 2009] |
| Մոնոցիտների քեմոտաքսիսի սպիտակուց-1<br>*MCP1*<br>17q11.2-12 | –2518 A>G,<br>rs1024611 | + | [Gao et al., 2014;<br>Arakelyan et al., 2014] |
| Աճի փոխակերպող գործոն β1<br>*TGFB)*<br>19q13.1 | –509 C>T,<br>rs1800469 | + | [Peng et al., 2011;<br>Tao et al., 2012] |
| | +869 T>C,<br>rs1982073 | | |
| Կոմպլեմենտի C3 բաղադրիչ<br>*C3*<br>19p13.3 | 4457-4 G>A,<br>rs2277984;<br>3391-244 G>C,<br>rs3745565 | + | [Olsson et al., 2011] |
| Մակրոֆագերի միգրացիան արգելակող գործոն<br>*MIF*<br>22q11.2 | –173 G>C,<br>rs755622 | + | [Tereshchenko et al., 2009] |

(+) – ԻԿ-ի հետ ալելի (գենոտիպի, հապլոտիպի) ասոցիացիայի առկայություն

(0) – ԻԿ-ի հետ ալելի (գենոտիպի, հապլոտիպի) ասոցացիայի բացակայություն

# Գլուխ 2

# ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՄԱՍ

## 2.1. Հետազոտության սուբյեկտներն ու օբյեկտները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 225 առողջ կամավորներ (տղամարդ/կին՝ 154/71, միջին տարիքը (M±SD)՝ 42.6±9.2 տարի) և 225 ԻԿ-ով հիվանդներ (տղամարդ/կին՝ 117/108, միջին տարիքը (M±SD)՝ 68±9.7 տարի), որոնցից 181-ի մոտ ԻԿ-ը դիտվել էր առաջին անգամ: ԻԿ-ով հիվանդների կլինիկադեմոգրաֆիկ բնութագիրը, ինչպես նաև նրանց մոտ ԻԿ-ի ռիսկի գործոնների հանդիպման հաճախականությունը ներկայացված են աղյուսակ 2.1-ում: Հետազոտության բոլոր սուբյեկտները միմյանց հետ ազգակցական կապ չունեցող, ազգությամբ հայ անձինք են: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են Թիվ 2 բուժմիավորման, «Արմենիա», «Նաիրի», «Էրեբունի», «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոններում համապատասխան բուժօգնություն ստացող ԻԿ-ով հիվանդները, ՀՀ Առողջապահության նախարարության «Էրեբունի» բժշկական կենտրոնի արյան դոնորները:

ԻԿ-ի ախտորոշումն իրականացվել է՝ հիմնվելով հիվանդության կլինիկական պատմության, նյարդաբանական քննության, ուղեղի ՀՏ և լաբորատոր հետազոտությունների վրա: ՀՏ-ի հետազոտության արդյունքում հիվանդների մոտ գրանցվել է իշեմիկ օջախի մեծությունը, որը միջինում կազմել է 174.9±156.7 սմ$^3$ (M±SD): Ընդ որում, կեղև-ենթակեղևային շրջանում ախտահարված ցածր խտությամբ՝ հիպոդենս շրջանները հիվանդներից 87-ի մոտ հայտնաբերվել են ուղեղի աջ, 129-ի մոտ՝ ձախ կիսագնդում, իսկ 9-ի մոտ՝ ուղեղաբնում: Հիվանդներից 146-ը տառապում էին գերլիպիդեմիա, 116-ը՝ զարկերակային հիպերտենզիա, 53-ը՝ շողացող առիթմիա, 87-ը՝ պսակաձև անոթների անբավարարություն հիվանդություններով: 146 հիվանդներ ունեին նիկոտինային (ծխողներ) և 79-ը՝ ալկոհոլային կախվածություն: 103 հիվանդներ ունեին ԻԿ-ի դրական ընտանեկան պատմություն (64-ը մայրական, 36-ը՝ հայրական գծով, իսկ 3-ը՝ երկու գծով):

**Աղյուսակ 2.1.**

**ԻԿ-ով հիվանդների կլինիկադեմոգրաֆիկ բնութագիրը և ԻԿ-ի ռիսկի գործոնների հանդիպման հաճախականությունը:**

<table>
<tr><td colspan="2">Միջին տարիք (M±SD)</td><td colspan="3">68±9.7</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Սեռ (%)</td><td>Արական</td><td colspan="2">52%</td></tr>
<tr><td>Իգական</td><td colspan="2">48%</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ազգություն</td><td colspan="3">Հայեր</td></tr>
<tr><td colspan="2">Պրոթրոմբինային ինդեքս</td><td colspan="3">92.4 %</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ֆիբրինոգեն</td><td colspan="3">410.4</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ռեկալցիֆիկացիայի ժամանակ</td><td colspan="3">109.6վրկ</td></tr>
<tr><td colspan="2">Գլյուկոզա</td><td colspan="3">7.2մմոլ/լ</td></tr>
<tr><td colspan="2">Միզանյութ</td><td colspan="3">8.76մմոլ/լ</td></tr>
<tr><td colspan="2">Մնացորդային ազոտ</td><td colspan="3">23.88%</td></tr>
<tr><td colspan="2">Գլազգոյի կոմայի միավոր</td><td colspan="3">9.04</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">Ախտահարված օջախի մեծություն (ըստ ՀՏ հետազոտության)</td><td><60սմ$^3$</td><td colspan="2">42.5%</td></tr>
<tr><td>≥60սմ$^3$</td><td colspan="2">57.5%</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">Ախտահարված օջախի տեղակայում</td><td>Աջ կիսագունդ</td><td colspan="2">38.7%</td></tr>
<tr><td>Ձախ կիսագունդ</td><td colspan="2">57.3%</td></tr>
<tr><td>Ուղեղաբուն</td><td colspan="2">4%</td></tr>
<tr><td colspan="2">ԻԿ-ի կրկնում</td><td colspan="3">19.7%</td></tr>
<tr><td colspan="2">Մահացու ելք</td><td colspan="3">34.85%</td></tr>
<tr><td rowspan="12">ԻԿ-ով հիվանդների մոտ ռիսկի գործոնների հանդիպման հաճախականությունը</td><td rowspan="3">ԻԿ-ի դրական ընտանեկան պատմություն</td><td>Հայրական գծով</td><td>16%</td><td rowspan="3">45.8 %</td></tr>
<tr><td>Մայրական գծով</td><td>28.5%</td></tr>
<tr><td>Երկու գծով</td><td>1.3%</td></tr>
<tr><td>Ծխողներ</td><td colspan="3">35.1%</td></tr>
<tr><td>Ալկոհոլային կախվածություն</td><td colspan="3">64.9%</td></tr>
<tr><td>Սրտամկանի ինֆարկտ</td><td colspan="3">18.9%</td></tr>
<tr><td>Գերլիպիդեմիա</td><td colspan="3">64.9%</td></tr>
<tr><td>Զարկերակային հիպերտենզիա</td><td colspan="3">51.6%</td></tr>
<tr><td>Շողացող առիթմիա</td><td colspan="3">23.6%</td></tr>
<tr><td>Պսակաձև անոթների անբավ.</td><td colspan="3">38.7%</td></tr>
<tr><td>Ինսուլին-կախյալ շաքարախտ</td><td>9.6%</td><td colspan="2" rowspan="2">28.8%</td></tr>
<tr><td>Ինսուլին-անկախշաքարախտ</td><td>19.2%</td></tr>
</table>

Ստուգիչ խմբում ընդգրկվել են միայն առողջ դոնորները, որոնց մոտ բացակայում էին գերլիպիդեմիա, զարկերակային գերճնշում, նախասրտերի շողացում, պսակաձև անոթների անբավարարություն հիվանդությունները և որոնք չունեին ԻԿ-ի ու սրտամկանի ինֆարկտի ընտանեկան պատմություն, ինչպես նաև վերջին 12 ամիսների ընթացքում չէին ստացել որևէ բուժում: Ստուգիչ խմբի սուբյեկտների համար բացառման չափանիշ էր հանդիսացել նաև նյարդահոգեկան և նյութափոխանակության խանգարումների, սրտամկանի ինֆարկտի, ուռուցքաբանական և իմունային հիվանդությունների առկայությունը:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր անհատները և նրանց օրինական ներկայացուցիչները եղել են տեղեկացված և տվել են իրենց համաձայնությունը: Հետազոտությունն իրականացնելու իրավունքը հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի Էթիկայի հանձնաժողովի կողմից (IRB #00004079):

## 2.2. Հետազոտության նմուշների ստացումը

Հիվանդներից և առողջ անհատներից արյունը վերցվել է արմնկային երակից վակուումային փորձանոթներով, որոնք որպես հակամակարդիչ պարունակում էին 1.2-2.0մգ էթիլենդիամինտետրաացետատ (ԷԴՏԱ): Արյան նմուշներն անմիջապես տեղափոխվել են սառույցի վրա և օգտագործվել գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների ստացման համար:

**<u>Գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների ստացում</u>:** ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների արյան նմուշներից ԴՆԹ-ի անջատումն իրականացվել է ֆենոլ-քլորոֆորմային [Sambrook & Russel, 2001] և քլորոֆորմ-աղային մեթոդներով [Miller et al., 1988]: 10մլ արյան նմուշին ավելացվել է 30մլ բուֆերային լուծույթ, որը պարունակում էր 0.155M $NH_4Cl$, 0.01M $KHCO_3$ և 0.1mM ԷԴՏԱ (pH7.4): Խառնուրդը լավ խառնվել և 30ր ինկուբացվել է 4°C ջերմաստիճանային պայմաններում, ինչից հետո ցենտրիֆուգվել է 10ր՝ 2000g արագացմամբ՝ նույն ջերմաստիճանում: Վերնստվածքային հեղուկը հեռացնելուց հետո ստացված նստվածքը լուծվել է 10մլ նույն բուֆերային լուծույթում և խառնուրդը ցենտրիֆուգվել է վերը նկարագրված պայմաններում: Ցենտրիֆուգումից հետո վերնստվածքային հեղուկը հեռացվել և լուծվել է 5մլ լուծույթում, որը պարունակում էր 0.075M NaCl և 0.025M ԷԴՏԱ (pH8.0), և խառնուրդին ավելացվել է 40մկլ պրոտեինազա K-ի (10մգ/մլ) ջրային լուծույթ և 250մկլ 20% կոնցենտրացիայով նատրիումի դոդեցիլսուլֆատի լուծույթ: Խառնուրդը լավ խառնելուց հետո այն ինկուբացվել է 12ժ 37°C ջերմաստիճանի պայմաններում, որից հետո նորից ավելացվել է 5մլ բուֆեր և 10մլ ֆենոլ: Ստացված խառնուրդը 10ր սենյակային ջերմաստիճանում ձեռքով թափահարելուց հետո ցենտրիֆուգվել է 5ր 3000g արագացմամբ 10°C ջերմաստիճանի պայմաններում: Վերնստվածքը հեռացնելուց հետո ավելացվել է 10մլ լուծույթ, որը պարունակում էր ֆենոլ, քլորոֆորմ և իզոամիլ սպիրտ՝ 25:24:1 հարաբերությամբ: Ստացված խառնուրդը 10ր սենյակային ջերմաստիճանում ձեռքով թափահարելուց հետո ցենտրիֆուգվել է՝ վերը նկարագրված պայմաններում: Վերնստվածքային հեղուկը հեռացնելուց հետո ավելացվել է 10մլ լուծույթ, որը պարունակում էր քլորոֆորմ և իզոամիլ սպիրտ՝ 24:1 հարաբերությամբ, այնուհետև կրկին թափահարվել և ցենտրիֆուգվել է: Կաթոցիկի օգնությամբ վերնստվածքն առանձնացնելուց հետո վերջինիս ավելացվել է 300մկլ 3M Na-ացետատային բուֆեր (pH5.2) և 10մլ իզոպրոպիլ սպիրտ: Խառնուրդը թեթև, օղակաձև, սահուն շարժումներով թափահարելուց հետո ֆազերի բաժանման սահմանում հայտնված ԴՆԹ-ն վերցվել է ապակե ձողիկով: Անջատված ԴՆԹ-ն 3 անգամ լվացվել է 70%-ոց սառը էթանոլով, որից հետո լուծվել է 0.5-1.0մլ 0.01M Tris-HCl բուֆերում (pH8.0), որը պարունակում էր 1mM ԷԴՏԱ: ԴՆԹ-ն լրիվ լուծվելու նպատակով ստացված լուծույթը պահվել է ողջ գիշեր՝ 4°C ջերմաստիճանային պայմաններում:

Քլորոֆորմ-աղային մեթոդը հանդիսանում է Միլլերի ԴՆԹ-ի անջատման աղային մեթոդի [Miller et al., 1988] ձևափոխված տարբերակ, որի դեպքում չի օգտագործվում պրոտեինազա K ֆերմենտը և ավելացվել է քլորոֆորմային փուլ: Այս մեթոդի օգնությամբ հնարավոր է 30ր ժամանակահատվածում անջատել ալել-սպեցիֆիկ պրայմերներով պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ԱՍՊ-ՊՇՌ) իրականացման համար անհրաժեշտ ԴՆԹ-ի մեծ քանակ: Այսպես, 5մլ չմակարդված արյան նմուշին ավելացվել է 45մլ բուֆերային լուծույթ, որը պարունակում էր 0.144M $NH_4Cl$, 1mM $NaHCO_3$: Թափահարելուց և 5ր 4°C ջերմաստիճանային պայմաններում թողնելուց հետո խառնուրդը ցենտրիֆուգվել է 10ր 2000g արագացմամբ՝ նույն ջերմաստիճանում:

Վերնստվածքային հեղուկը հեռացնելուց հետո ստացված նստվածքը լուծվել է 2մլ նույն բուֆերային լուծույթում և խառնուրդը ցենտրիֆուգվել է վերը նկարագրված պայմաններում: Ցենտրիֆուգումից հետո վերնստվածքային հեղուկը հեռացվել և լուծվել է 3մլ լուծույթում, որը պարունակում էր 10mM Tris-HCL (pH8.2), 0.4M NaCl, 3mM $Na_2$EDTA (pH8.0), որից հետո ավելացվել է 1մլ 6M NaCl-ի լուծույթ և 2մլ քլորոֆորմ: Ստացված խառնուրդը թափահարվել է մինչև կաթնագույն լուծույթի ստացում և այնուհետև ցենտրիֆուգվել է 10ր 2000g արագացմամբ: ԴՆԹ պարունակող ֆազը (վերնստվածք) առանձնացնելուց և քլորոֆորմային փուլը կրկնելուց հետո ստացված վերնստվածքին ավելացվել է 96% կոնցենտրացիայով էթանոլ: Ֆազերի բաժանման սահմանում հայտնված ԴՆԹ-ն ապակե ձողիկով հեռացնելուց և չորացնելուց հետո լուծվել է 300մկլ թորած ջրում և պահվել ողջ գիշեր՝ 4°C ջերմաստիճանային պայմաններում:

**<u>Ստացված ԴՆԹ-ի նմուշների մաքրության որոշումը</u>:** Ստացված ԴՆԹ-ի նմուշների մաքրությունը որոշվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով: Նմուշների օպտիկական խտությունը որոշելու համար չափվել է նմուշների կլանման ինտենսիվությունն օպտիկական սպեկրի ուլտրամանուշակագույն (ՈՒՄ) տիրույթի 280նմ, 260նմ և 230նմ ալիքի երկարությունների (համապատասխանաբար՝ $A_{280}$, $A_{260}$ և $A_{230}$) պայմաններում: $A_{260}/A_{280}$ հարաբերությամբ որոշվել է ԴՆԹ-ի նմուշների ախտոտվածությունը սպիտակուցներով: ՈւՄ տիրույթում վերջիններիս կլանման օպտիկական սպեկտրը բնորոշվում է 280նմ ալիքի երկարության տակ դրանց կլանման մաքսիմումով: $A_{260}/A_{230}$ հարաբերությամբ որոշվել է ԴՆԹ-ի նմուշներում ֆենոլի, ածխաջրերի, արոմատիկ միացությունների առկայությունը, որոնք ունեն 230նմ ալիքի երկարության տակ օպտիկական կլանման մաքսիմում: Ստացված ԴՆԹ-ի նմուշների $A_{260}/A_{280}$ հարաբերությունը կազմել է 1.8, իսկ $A_{260}/A_{230}$ հարաբերությունը կազմել է 2.1, ինչը վկայում է նմուշների մաքրության բավականին բարձր աստիճանի մասին:

**<u>Գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների ամբողջականության գնահատումը</u>:** ԴՆԹ-ի նմուշների ամբողջականության վերլուծությունը իրականացվել է 1% ագարոզային ժելում էլեկտրոֆորեզի (էֆ) միջոցով: Ստացված ԴՆԹ-ի նմուշների ամբողջականությունը գնահատվել է՝ հիմնվելով ԴՆԹ-ի ֆրագմենտների բացակայության վրա և համեմատելով հետազոտվող նմուշների ու հայտնի երկարություն ունեցող օլիգոնուկլեոտիդների ստանդարտների էլեկտրոֆորեգրամները: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են առավելագույն ամբողջականություն ունեցող ԴՆԹ-ի նմուշները:

## 2.3. ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորումը

### 2.3.1. Հետազոտվող *CFH, CFI, CFB, NTNG1, CPLX2, NGF, NGFR* և *BDNF* գեներում եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմների ընտրությունը

Հետազոտվող գեներում ԵՆՊ-ների ընտրությունն ԻԿ-ի հետ հնարավոր ասոցիացիայի հայտնաբերման նպատակով իրականացվել է՝ օգտագործելով միջազգային HapMap [International Haplotype Map Project; http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov] ծրագրի տվյալների բազան: Ընտրությունն իրականացվել է պոլիմորֆիզմների ֆունկցիոնալ նշանակության, ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականության և «tagging»-անալիզի արդյունքների հիման վրա: Արդյունքում ընտրվել են հետազոտվող գեների հետևյալ ԵՆՊ-ները՝ կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի rs800292, rs1061170 և rs434535, կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի rs10033900, rs1000954 և rs4469075, կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի rs12614 և rs1048709, նետրին G1-ը կոդավորող *NTNG1* գենի rs628117, կոմպլեքսին 2-ը կոդավորող *CPLX2* գենի rs3892909 և rs1366116, նեյրոնների աճի գործոնը կոդավորող *NGF* գենի rs6330 և rs4839435, նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը կոդավորող *NGFR* գենի rs11466155, rs2072446 և rs734194, ինչպես նաև ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող *BDNF* գենի rs6265 ԵՆՊ-ները: Աղյուսակ 2.2-ում ներկայացված է ընտրված ԵՆՊ-ների հակիրճ նկարագրությունը:

**Աղյուսակ 2.2.**

**Հետազոտվող գեների և ընտրված ԵՆՊ-ների հակիրճ նկարագրությունը:**

| Գեն | | | ԵՆՊ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Անվանումը** | **ID*** | **Տեղակայումը** | **ID*** | **Նուկլեոտիդային փոխարինումը**** | **Դիրքը** | **Լոկալիզացիան (մուտացիայի տեսակը)** |
| ***CFH*** | 3075 | 1q32 | rs800292 | G/A | 196673103 | Էկզոն (միսենս) |
| | | | rs1061170 | C/T | 196690107 | Էկզոն (միսենս) |
| | | | rs424535 | T/A | 196740093 | Ինտրոն |
| ***CFI*** | 3426 | 4q25 | rs10033900 | C/T | 109737911 | Ինտրոն |
| | | | rs1000954 | T/C | 109788878 | Ինտրոն |
| | | | rs4469075 | C/G | 109769430 | Ինտրոն |
| ***CFB*** | 629 | 6p21.3 | rs12614 | C/T | 31946402 | Էկզոն (միսենս) |
| | | | rs1048709 | A/G | 31947158 | Էկզոն (համանիշական) |
| ***NTNG1*** | 22854 | 1p13.3 | rs628117 | T/C | 107454484 | Ինտրոն |
| ***CPLX2*** | 10814 | 5q35.2 | rs3892909 | C/T | 175878588 | Ինտրոն |
| | | | rs1366116 | C/T | 175870528 | Գենի 5' ծայր |
| ***NGF*** | 4803 | 1p13.1 | rs6330 | G/A | 115286692 | Էկզոն (միսենս) |
| | | | rs4839435 | A/G | 115315483 | Ինտրոն |
| ***NGFR*** | 4804 | 17q21-q22 | rs11466155 | C/T | 49510638 | Էկզոն (համանիշական) |
| | | | rs2072446 | C/T | 49510457 | Էկզոն (միսենս) |
| | | | rs734194 | G/T | 49514247 | 3' ՉՏՀ |
| ***BDNF*** | 627 | 11p13 | rs6265 | T/C | 27658369 | Էկզոն (միսենս) |

* ID - իդենտիֆիկատոր (գենի և ԵՆՊ-ի կոդը «GenBank» տվյալների բազայում)

** հիմնական շղթայի վրա

### 2.3.2. Հետազոտվող գեների վերլուծությունն ալել-սպեցիֆիկ պրայմերներով պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդի կիրառմամբ

*CFH* գենի rs800292, rs1061170 և rs434535, *CFI* գենի rs10033900, rs1000954 և rs4469075, *CFB* գենի rs12614 և rs1048709, *NTNG1* գենի rs628117, *CPLX2* գենի rs3892909 և rs1366116, *NGF* գենի rs6330 և rs4839435, *NGFR* գենի rs11466155, rs2072446 և rs734194, ինչպես նաև *BDNF* գենի rs6265 ԵՆՊ-ների վերլուծությունն իրականացվել է ԱՍՊ-ՊՇՌ մեթոդի կիրառմամբ [Bunce et al., 1995]: Մեթոդի էությունը կայանում է նրանում, որ իրականացվում է հետազոտվող գենի հետաքրքրող նուկլեոտիդային հաջորդականությունն ընդգրկող գենոմային ԴՆԹ-ի հատվածի ամպլիֆիկացիա, որի ժամանակ օգտագործվում են երկու ԱՍՊ (օլիգոնուկլեոտիդներ), որոնք իրարից տարբերվում են մեկ նուկլեոտիդային հիմքով: Պրայմերներից մեկի 3′-ծայրային նուկլեոտիդը կոմպլեմենտար է ստանդարտ ալելի համապատասխան նուկլեոտիդին, իսկ մյուսի 3′-ծայրային նուկլեոտիդը կոմպլեմենտար է մուտանտ ալելի համապատասխան նուկլեոտիդին: Բացի ԱՍՊ-ներից օգտագործվել է նաև, այսպես կոչված, կոնստանտ պրայմեր, որը կոմպլեմենտար է ամպլիֆիկացիայի ենթարկված ԴՆԹ-ի 3′-ծայրին: Կոնստանտ պրայմերի առկայությունն անհրաժեշտ է էլոնգացիան ավարտելու համար: Գենոտիպավորման ժամանակ օգտագործվել են նաև մեկ զույգ ստուգիչ պրայմերներ, որոնք կատարում են ներքին ստուգիչի դեր: Ստուգիչ պրայմերների առկայությունը բացառում է կեղծ բացասական արդյունքները, քանի որ ստուգիչ ամպլիկոնի բացակայությունը վկայում է հետազոտվող նմուշներում ՊՇՌ-ի ինհիբիտորների առկայության մասին:

ԱՍՊ-ՊՇՌ-ի համար պրայմերների դիզայնն իրականացվել է «GenBank» [nucleotide sequence database; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/] և ԱՄՆ-ի կենսատեխնոլոգիական տեղեկատվության ազգային կենտրոնի [www.ncbi.nlm.nih.gov] տվյալների բազայի նուկլեոտիդային հաջորդականությունների հիման վրա: Պրայմերների դիզայնի արդյունքում ստացված և հետագայում գենոտիպավորման համար օգտագործված նուկլեոտիդային հաջորդականությունները ներկայացված են աղյուսակ 2.3-ում:

**Աղյուսակ 2.3.**

**ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման համար օգտագործված պրայմերների նկարագրությունը:**

| Գենը | ԵՆՊ-ի ID | Պրայմերի տեսակը | Պրայմերի նուկլեոտիդային հաջորդականությունը (5′→ 3′) |
|---|---|---|---|
| ***CFH*** | **rs800292** | Ստանդարտ G ալելի համար | Հակադարձ CCTTCCTGCATACCATTATTAC |
| | | Մինորային A ալելի համար | Հակադարձ CCTTCCTGCATACCATTATTAT |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ GACCTGTGACTGTCTAGGC |
| | **rs1061170** | Ստանդարտ C ալելի համար | Ուղիղ CCCTGTACAAACTTTCTTCCATG |
| | | Մինորային T ալելի համար | Ուղիղ CCCTGTACAAACTTTCTTCCATA |
| | | Կոնստանտ | ՀակադարձGTTAGTAACTTTAGTTCGTCTTCA |
| | **rs424535** | Ստանդարտ A ալելի համար | Ուղիղ GAGAACAGCAGCAGAGGAAA |
| | | Մինորային T ալելի համար | Ուղիղ GAGAACAGCAGCAGAGGAAT |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ GCCTGGTAAACAATGCCTCT |
| ***CFI*** | **rs10033900** | Ստանդարտ T ալելի համար | Ուղիղ CTATGTGACAGAGACCAGGA |
| | | Մինորային C ալելի համար | Ուղիղ CTATGTGACAGAGACCAGGG |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ ACCTTCAGGCGAGCTCACA |
| | **rs1000954** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ AATAGTAGGCATCAGAGAAGTC |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ AATAGTAGGCATCAGAGAAGTT |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ CTAGGCTACTTGAAGTTGCC |
| | **rs4469075** | Ստանդարտ G ալելի համար | Հակադարձ CCAGGGTGTGTGATGGGTC |
| | | Մինորային C ալելի համար | Հակադարձ CCAGGGTGTGTGATGGGTG |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ GAGGAGAGGTACTGCCAGC |
| ***CFB*** | **rs12614** | Ստանդարտ C ալելի համար | Հակադարձ ACTCCATGGTCTTTGGCCC |
| | | Մինորային T ալելի համար | Հակադարձ ACTCCATGGTCTTTGGCCT |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ TGAGTCTTCAGGGTGCTCC |
| | **rs1048709** | Ստանդարտ G ալելի համար | Հակադարձ GGGTACTGCTCCAACCCG |
| | | Մինորային A ալելի համար | Հակադարձ GGGTACTGCTCCAACCCA |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ GGACGATCTTCCGCTTCTGT |

| | | | Աղյուսակ 2.3-ի շարունակությունը |
|---|---|---|---|
| ***NTNG1*** | **rs628117** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ ATCCTTGGAATGAAAGCCCA |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ ATCCTTGGAATGAAAGCCCG |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ TCACTGCCCTCTGTGTGCAGTG |
| ***CPLX2*** | **rs1366116** | Ստանդարտ G ալելի համար | Հակադարձ ATGTGTAGGAAAATGGCTTCG C |
| | | Մինորային A ալելի համար | Հակադարձ ATGTGTAGGAAAATGGCTTCA |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ CAATGGCCTCTGACTGGTG |
| | **rs3892909** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ GGTGAGGCTGCTGTCTGC |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ GGTGAGGCTGCTGTCTGT |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ CTGCTTCATGACGAAGTCCA |
| ***NGF*** | **rs6330** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ GACACACCATCCCCCAAGC |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ GACACACCATCCCCCAAGT |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ AGGCTGGGTGCTAAACAGC |
| | **rs4839435** | Ստանդարտ G ալելի համար | Հակադարձ TGGGTGCCAAAAAGCTTGGC |
| | | Մինորային A ալելի համար | Հակադարձ TGGGTGCCAAAAAGCTTGGT |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ GCAGCTCCTGCAATTATCCA |
| ***NGFR*** | **rs11466155** | Ստանդարտ G ալելի համար | Հակադարձ AGGCTATGTAGGCCACAAGG |
| | | Մինորային A ալելի համար | Հակադարձ AGGCTATGTAGGCCACAAGA |
| | | Կոնստանտ | Ուղիղ CAGAGGGCTCGGACAGCACA |
| | **rs2072446** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ GTCCACACCCCCAGAGGGCTC |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ GTCCACACCCCCAGAGGGCTT |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ AGCAGCCAGGATGGAGCAAT |
| | **rs734194** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ GCTGGAGCTGGCGTCTGTCT |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ GCTGGAGCTGGCGTCTGTCG |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ CTAGAGCTGGGAGAAATCCC |
| ***BDNF*** | **rs6265** | Ստանդարտ G ալելի համար | Ուղիղ GGCTGACACTTTCGAACACG |
| | | Մինորային A ալելի համար | Ուղիղ GGCTGACACTTTCGAACACA |
| | | Կոնստանտ | Հակադարձ GTTACCCACTCACTAATACTG |
| | | Ստուգիչ պրայմեր 1 | TGCCAAGTGGAGCACCCAA |
| | | Ստուգիչ պրայմեր 2 | GCATCTTGCTCTGTGCAGAT |

Ամպլիֆիկացիայի իրականացման համար օգտագործվել է ռեակցիոն խառնուրդ, որը պարունակում էր 0.3մկլ ԱՍՊ-ներ և նույնքան կոնստանտ պրայմեր (100պմոլ 1մլ ջրում), 5մկլ 0.01M Tris-HCl բուֆեր (pH8.5), 0.03մկլ (100պմոլ 1մլ ջրում) ստուգիչ պրայմերներ, 0.5մկլ գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշներ, 0.14մկլ 0.02M չորս դեզօքսինուկլեոզիդեռֆոսֆատներից կազմված ստանդարտ խառնուրդ, 1.1մկլ 0.025M $MgCl_2$, 1.37մկլ 0.67M Tris-HCl բուֆեր (pH8.8) (պարունակում է 0.166M $(NH_4)_2SO_4$ և 1% Tween 20), 0.07մկլ ԴՆԹ-պոլիմերազա (Taq polymerase; 1միավոր/մլ) և 5.68մկլ ջուր:

Ռեակցիոն խառնուրդը տեղադրվել է թերմոցիկլերի մեջ և ենթարկվել է ՊՇՌ-ի՝ չորս փուլից կազմված սխեմայով: Այսպես, առաջին փուլում (4 րոպե) իրականացվել է ռեակցիոն խառնուրդի տաքացում մինչև 95°C, որի հետևանքով երկշղթա ԴՆԹ-ն ենթարկվել է դենատուրացիայի: Երկրորդ փուլը ամպլիֆիկացիայի փուլն էր, որի ժամանակ տեղի է ունեցել միաշղթա ԴՆԹ-ի ու պրայմերների հիբրիդացում և ԴՆԹ-պոլիմերազա ֆերմենտի առկայությամբ միաշղթա ԴՆԹ-ի վրա փոքր երկշղթա հատվածների սինթեզ՝ էլոնգացիա: Մեկ այսպիսի ցիկլի ընթացքում (95°Cx30վ, 60°Cx30վ, 72°Cx30վ) տեղի է ունեցել երկշղթա ԴՆԹ-ի ընտրված հատվածների ամպլիֆիկացիա, որի արդյունքում ձևավորվել են երկու միանման կրկնօրինակներ: Նման 30 ցիկլերի հետևանքով տեղի է ունեցել էքսպոնենցիալ ամպլիֆիկացիա և սկզբնական ԴՆԹ-ի բազմաթիվ կրկնօրինակների կուտակում: Հաջորդ փուլում խառնուրդը պահվել է 72°Cx7ր, որի հետևանքով էլոնգացիան ամբողջությամբ ավարտվել է և ԴՆԹ-պոլիմերազան ապաակտիվացվել է: Եզրափակիչ փուլի ժամանակ տեղի է ունեցել ռեակցիոն խառնուրդի սառեցում (4°Cx1ր):

### 2.3.3. ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացիայի արգասիքների էլեկտրոֆորեզը

ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացիայի արգասիքների ԷՖ-ն իրականացվել է 2% ագարոզային ժելում, որը պատրաստված էր 0.045M Tris-բորատային բուֆերով (pH8.0, 0.001M ԷԴՏԱ և 0.7մկգ/մլ էթիդիումի բրոմիդ (ֆլուորեսցենտային ներկ)) հորիզոնական ԷՖ-ի համար նախատեսված սարքի միջոցով: ԷՖ-ն իրականացվել է 25°C ջերմաստիճանում պոլիստիրոլից թիթեղի վրա (12x10սմ): Ժելի հաստությունը կազմել է 5մմ: Ժելի փոսիկներում լցվել է 15մկլ հետազոտվող ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացիայի պրոդուկտ և 5մկլ

0.18M Tris-բորատային բուֆեր (pH8.0), որը պարունակում էր 0.004M ԷԴՏԱ, 0.03% գլիցերին և 0.25% բրոմֆենոլ կապույտ (ցածրամոլեկուլային թթվային միացություն՝ ներկ, որը տեղաշարժվում է նույն ուղղությամբ, ինչ ԴՆԹ-ն. օգտագործվել է ԷՖ-ի ժամանակ նմուշների շարժը տեսանելի դարձնելու համար): ԷՖ-ն իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում 0.045M Tris-բորատային բուֆեր (pH8.0, 0.001M ԷԴՏԱ) պարունակող խցիկում՝ 15ր 130 վոլտ էլեկտրոդների լարման պայմաններում: ԷՖ-ի ավարտից հետո ժելը տեղադրվել է տրանսիլյումինատորի ապակու վրա: Ժելում գտնվող ԴՆԹ-ի հատվածների վիզուալիզացիայի համար կիրառվել է կոնտակտային ՈւՄ լամպ, քանի որ էթիդիումի բրոմիդը ներթափանցում է երկշղթա ԴՆԹ-ի ազոտային հիմքերի միջև (ինտերկալյացիա) և ֆլյուորեսցենտում է ՈւՄ ճառագայթների ազդեցության տակ:

## 2.4. Ստացված արդյունքների վիճակագրական վերլուծությունը

Ստացված տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է «GraphPad Prism» (GraphPad Software Inc., ԱՄՆ) ծրագրային փաթեթի կիրառմամբ: Հետազոտվող խմբերում ստուգվել է յուրաքանչյուր ԵՆՊ-ի համար ստացված գենոտիպերի բաշխման համապատասխանությունը Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (գենետիկական հավասարակշռության օրենք), որի համաձայն պոպուլյացիայի գենոֆոնդի սահմաններում մեկ գենի տարբեր ալելներով գենոտիպերի բաժինը սերնդից սերունդ մնում է անփոփոխ [Salanti et al., 2005]: Հետազոտվող խմբերում գենոտիպերի, ալելների և մուտանտ ալելը կրողների հանդիպման հաճախականությունների հաշվարկն իրականացվել է ԷՖ-ի տվյալների հիման վրա (ժելում համապատասխան գծերի քանակի և տեղակայման հիման վրա): Նշված չափանիշներով տարբերության նշանակալիությունն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև որոշվել է Ֆիշերի ստույգ թեստի միջոցով՝ հաշվարկելով հավանականության հարաբերակցությունը (Odds Ratio - OR), 95% վստահելիության ինտերվալը (95% Confidence Interval - 95% CI) և վստահելիության հավանականությունը (*P*): Վիճակագրորեն նշանակալի են համարվել *P*<0.05 արժեքները: Բազմակի համեմատությունների դեպքում կեղծ դրական արդյունքներից խուսափելու համար կիրառվել են Բոնֆերոնիի ճգրտման և Հոլմի-Բոնֆերոնիի մեթոդները: Հետազոտության վիճակագրական ուժը որոշվել է՝ հիմնվելով ԻԿ-ով հիվանդների և ստուգիչ խմբերում մուտանտ ալել կրողների հանդիպման հաճախականության վրա: Համապատասխան հաշվարկներն իրականացվել են Microsoft Office Excel 2007 ծրագրային փաթեթի (Microsoft Corp., ԱՄՆ) միջոցով [Lalouel & Rohrwasser, 2002]: Տարիքային տարբերությունների ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա ուսումնասիրվել է բինար լոգիստիկ ռեգրեսիոն (կրկնակի տրամաբանական հետընթաց) վերլուծությամբ՝ SPSS 16.0 (IBM Corp., ԱՄՆ) ծրագրային փաթեթի կիրառմամբ՝ ճշմարտացիության հարաբերակցության թեստի (Log likelihood) և Հոսմերի Լեմեշովի թեստի հիման վրա: ԻԿ-ով հիվանդների խմբում ուսումնասիրված գեների ԵՆՊ-ների ՄԱ-ները կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունների գնահատումն իրականացվել է Ման-Ուիթնիի U և Ֆիշերի ստույգ թեստերի միջոցով:

ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքների հիման վրա իրականացվել է ՇԱ վերլուծություն և հապլոտիպերի ասոցիացիայի ուսումնասիրություն՝ կիրառելով հավանականության առավելագույնացման (expectation maximixation՝ EM) ալգորթմը՝ SNPAnalyzer2 ծրագրային փաթեթով (ISTECH Inc., ԱՄՆ): ՇԱ բլոկները հայտնաբերվել են Գաբրիելի մեթոդով, որի համաձայն ԵՆՊ-ների զույգը գտնվում է հապլոտիպի բլոկում՝ $|D'|>0.98$ դեպքում [Gabriel et al., 2002]: Հանդիպող հապլոտիպերի հաճախականությունների բաշխումը հաշվվել է $\chi^2$ վերլուծությամբ:

## 2.5. Սարքերը

Հետազոտվող գեների ընտրված պոլիմորֆիզմների գենոտիպավորման արգասիքների ամպլիֆիկացիան իրականացվել է ԱՍՊ-ՊՇՌ մեթոդով: Աշխատանքի ընթացքում ԴՆԹ-ի նմուշների ամպլիֆիկացիան իրականացնելու համար օգտագործվել է Bio-Rad Laboratories Inc. (ԱՄՆ) ընկերության 96 փոսիկանոց «iCycler» թերմոցիկլեր: ԷՖ-ից հետո ժելում էթիդիումի բրոմիդի և ԴՆԹ-ի ֆլյուորեսցենտող համալիրների վիզուալիզացիան իրականացվել է Vetter GmbH (Գերմանիա) ընկերության «Chroma 43» ՈւՄ լամպի միջոցով՝ 302նմ ալիքի միջին երկարության լուսարձակմամբ: Սպեկտրոֆոտոմետրիկ չափումներն իրականացվել են LKB Biochrom (Միացյալ Թագավորություն) ընկերության «4050 Ultrospec II UV/Vis» սարքով քվարցե կյուվետներով՝ 0.5 և 1սմ օպտիկական ուղու երկարությամբ:

Հետազոտությունների ընթացքում օգտագործվել են նաև Biosan (Լատվիա) ընկերության «LMC-4200 R» սառեցնող և «LMC-3000» սեղանի ցենտրիֆուգներ, նույն ընկերության «MSV-3500, Multi Speed Vortex» թափահարիչ և «MPW-310» սեղանի ցենտրիֆուգ (Լեհաստան): Լուծույթների ջրածնային ցուցիչը (pH) որոշվել է Mettler Toledo (Շվեյցարիա) ընկերության «MP-220» pH-մետրով: Փորձերի ընթացքում օգտագործվել են «BT-120» (Չեխիա) թերմոստատը, իսկ դեիոնիզացված ջուր ստանալու համար՝ Carl Roth GmbH (Գերմանիա) ընկերության «Destillo 2» սարքը:

## 2.6. Նյութերը

Հետազոտությունների ընթացքում օգտագործվել են հետևյալ նյութերը. Digene Diagnostics (ԱՄՆ) ընկերության նատրիումի դոդեցիլսուլֆատ, Fisher Scientific (Մեծ Բրիտանիա) ընկերության Tris-HCL, Ferak (Գերմանիա) ընկերության Tween 20 և էթիդիումի բրոմիդ, Serva (ԱՄՆ) ընկերության բրոմֆենոլ կապույտ, հայտնի երկարությամբ ԴՆԹ-ի կրկնակի հատվածների ստանդարտ խառնուրդ (DNA-Ladder combi, հատվածների քանակը՝ 20, չափերի սահմանները՝ 100-1000 նուկլեոտիդային զույգեր), Carl Roth GmbH (Գերմանիա) ընկերության՝ ԷՖ-ի համար նախատեսված ցածր էլեկտրաէնդօսմոսով բնութագրվող՝ ≤ 0.12 ագարոզա, Mallinckrodt (ԱՄՆ) ընկերության ամոնիումի քլորիդ ($NH_4Cl$), աղաթթու (HCl), նատրիումի քլորիդ (NaCl), կալիումի քլորիդ (KCl), կալիումի հիդրոկարբոնատ ($KHCO_3$), նատրիումի քացախաթթու ($CH_3COONa$), Sigma-Aldrich Co. (ԱՄՆ) ընկերության ԷԴՏԱ, EM Science (ԱՄՆ) ընկերության պրոտեինազա K: ԱՍՊ-ՊՇՌ-ի իրականացման ընթացքում օգտագործվել են Sybenzyme (ՌԴ) ընկերության ԴՆԹ-պոլիմերազա ֆերմենտ, ԱՍՊ-ՊՇՌ-ի համար նախատեսված Eurofins Scientific GmbH (Գերմանիա) ընկերության ԱՍՊ-ներ, ինչպես նաև Sybenzyme (ՌԴ) ընկերության դեզօքսինուկլեոտիդեռֆոսֆատների ստանդարտ խառնուրդ (dNTPs): Բոլոր լուծույթները պատրաստվել են դեիոնիզացված և թորած ջրով:

# Գլուխ 3

# ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

## 3.1. Կոմպլեմենտի H, I և B գործոնները կոդավորող գեների ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

ԻԿ-ից հետո ուղեղի հյուսվածքների վնասման հիմնական պատճառներից են հանդիսանում իշեմիայով հրահրված բորբոքային իմունային ռեակցիաները, որոնցում կարևոր դեր է խաղում կոմպլեմենտի համակարգը: Ինչպես արդեն ներկայացվել է գրական ակնարկում, գոյություն ունեն բազմաթիվ հետազոտություններ (*in vitro*՝ հյուսվածքային կուլտուրաների վրա, կենդանական մոդելների և մարդու մոտ), որոնք ապացուցել են կոմպլեմենտի համակարգի սպիտակուցների ներգրավվածությունը հետիշեմիկ գործընթացներում: Կոմպլեմենտը հանդիսանում է օրգանիզմի պաշտպանության ցիտոտոքսիկ համակարգ, որն ապահովում է օտարածին մանրէների և հյուսվածքների քայքայման թունավոր արգասիքների վնասազերծումը, նեկրոզի և ապոպտոզի ենթարկված բջիջների օպսոնիզացիան՝ նպաստելով մակրոֆագերի և նեյտրոֆիլների կողմից դրանց կլանմանը, բորբոքային ռեակցիաների ակտիվացումը, իմունակարգավորիչ մոլեկուլների սինթեզը և շրջանառող իմունային համալիրների հեռացումը [Cho et al., 2015]: Կոմպլեմենտի համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվության կարգավորման մեխանիզմների խախտումները և անվերահսկելի գերակտիվացումը հանգեցնում են օրգանիզմի առողջ հյուսվածքների վնասմանը, ինչը դիտվում է բազմաթիվ հիվանդությունների զարգացման ժամանակ: Համաձայն գրականության տվյալների, ԻԿ-ով հիվանդների մոտ դիտվում է կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացում, ինչի մասին վկայում են հիվանդների արյան պլազմայում կոմպլեմենտի տարբեր բաղադրիչների և գործոնների մակարդակների փոփոխությունները [Mocco et al., 2006a; Szeplaki et al., 2009; Бояджян и соавт., 2007], ԻԿ-ով հիվանդների ուղեղի հյուսվածքների հետմահու ուսումնասիրությունները [Li et al., 2010], ինչպես նաև կոմպլեմենտի համակարգի սպիտակուցների գեների պոլիմորֆիզմների ասոցացիան ԻԿ-ի հետ [Volcik et al., 2008; Greisenegger et al., 2009; Olsson et al., 2011]:

Ելնելով վերը նշվածից, տվյալ աշխատանքի նպատակն էր ուսումնասիրել կոմպլեմենտի համակարգի կարգավորիչներ հանդիսացող կոմպլեմենտի H, I և B գործոնները կոդավորող գեների պոլիմորֆիզմներն ԻԿ-ի ժամանակ, ինչը թույլ կտա գնահատել ԻԿ-ի պաթոգենեզում կոմպլեմենտի համակարգի կարգավորման խախտումների դերը և ընդլայնել ԻԿ-ի առաջացման համար պատասխանատու գենետիկական գործոնների վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները:

### 3.1.1. Կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

Կոմպլեմենտի H գործոնի գենը՝ *CFH,* գտնվում է 1-ին քրոմոսոմի *q*-թևի վրա՝ 1q32 բենդում, կազմված է 95627 նուկլեոտիդային զույգից և 23 էկզոններից: Կոմպլեմենտի H գործոնը հայտնի է նաև որպես β-1H գլոբուլին: Այն պլազմայի գլիկոպրոտեին է, որը բջջային և հեղուկ փուլերում կարգավորում է կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման այլընտրանքային ուղին: Կապվելով C3b բաղադրիչի հետ՝ կոմպլեմենտի H գործոնը մասնակցում է C3bBb կոնվերտազի քայքայմանը, ինչպես նաև հանդիսանում է կոմպլեմենտի I գործոնի կոֆակտոր: Այս սպիտակուցը կազմված է 20 կարճ կոնսեսուսային կրկնություններից, որոնք ունեն C3b բաղադրիչ, հեպարին, սիալաթթու և CRP կապող տեղամասեր [Ermini et al., 2011]:

Տվյալ հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել *CFH* գենի 3 ԵՆՊ-ների՝ rs800292-ի, rs1061170-ի և rs424535 պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ: Ընտրված 3 ԵՆՊ-ներից 2-ը՝ I62V-ը (rs800292) և Y402H-ը (rs1061170) ֆունկցիանալ են և ազդում են համապատասխանաբար կոմպլեմենտի H գործոնի՝ C3b բաղադրիչը և CRP-ն կապելու ուժի վրա [Ermini et al., 2011]: Մեր կողմից ընտրված *CFH* գենի 3-րդ ԵՆՊ-ը rs424535 պոլիմորֆիզմն է, որը, ի տարբերություն մյուս երկուսի գտնվում է գենի չկոդավորող հատվածում՝ 17-րդ ինտրոնում [Wang et al., 2013]: Ընտրված ԵՆՊ-ների մասին մանրամասն տեղեկատվությունը ներկայացված է 2.3.1 ենթագլխում:

Վերը նշված պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի հետ պարզելու համար իրականացվել է հիվանդների և առողջների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորում, որից հետո ստացված տվյալները ենթարկվել են համեմատական վերլուծության: Հարկ է նշել, որ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում հիվանդների և ստուգիչ խմբում ստացված գենոտիպերի բաշխումը համապատասխանում է Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (Աղյուսակ 3.1):

**Աղյուսակ 3.1.**
**Կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի ուսումնասիրված 3 ԵՆՊ-ների բնութագիրը:**

| ԵՆՊ | Ալելներ | ՄԱ-ի հանդիպման հաճախ. | Բաշխումն ըստ Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևի (*P*-ի արժեք) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ԻԿ հիվանդներ | Առողջներ |
| **rs800292** | G/A | 0.14 / A | 0.1 | 0.82 |
| **rs1061170** | T/C | 0.338 / C | 0.76 | 0.68 |
| **rs424535** | A/T | 0.407 / T | 0.06 | 0.54 |

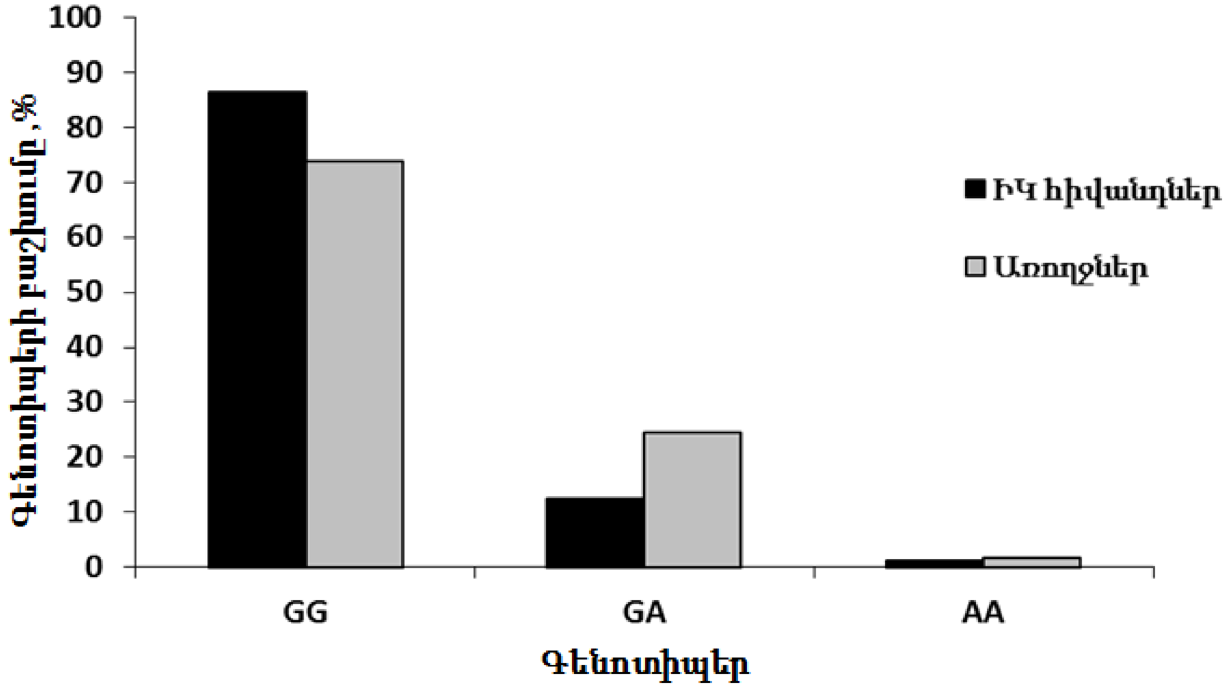
Համաձայն ստացված արդյունքների, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 3.2-ում, հիվանդների խմբում *CFH* գենի rs800292*A ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականությունը և ՄԱ-ը կրողների քանակը համապատասխանաբար 1.85 (0.076 vs. 0.14; OR=0.5; 95% CI: 0.32-0.78; $P_{nom}$=0.002; վիճակագրական ուժը=73.36%) և 1.9 (0.136 vs. 0.262; OR=0.45; 95%CI: 0.28-0.73; $P_{nom}$=0.001; վիճակագրական ուժը=73.36%) անգամ վիճակագրորեն նշանակալի փոքր է ստուգիչ խմբի համեմատ (Նկար 3.1):

Ինչ վերաբերվում է *CFH* գենի՝ մեր կողմից ուսումնասիրված մյուս 2 պոլիմորֆիզմներին (Աղյուսակ 3.2.), ապա ԻԿ-ով հիվանդների խմբում rs1061170*C և rs424535*T ՄԱ հանդիպման հաճախականությունները համապատասխանաբար 1.54 (0.52 vs. 0.338; OR=2.12; 95%CI: 1.6-2.83; $P_{nom}$=2E-7) և 1.39 (0.564 vs. 0.407; OR=1.89; 95%CI: 1.42-2.52; $P_{nom}$=1.1E-5) անգամ մեծ է առողջների խմբում նշված ալելի հանդիպման հաճախականությունից (Նկարներ 3.2, 3.3 և 3.4): Բացի դրանից, ԻԿ-ով հիվանդների խմբում, համեմատած առողջների հետ, վիճակագրորեն նշանակալի ավելի հաճախ են հանդիպում *CFH* գենի rs1061170*C և rs424535*T ՄԱ-ը կրողները՝ համապատասխանաբար 1.33 (0.764 vs. 0.573; OR=2.43; 95%CI: 1.6-3.8; $P_{nom}$=6E-5) և 1.18 անգամ (0.778 vs. 0.658; OR=2.05; 95%CI: 1.3-3.19; $P_{nom}$=0.004):

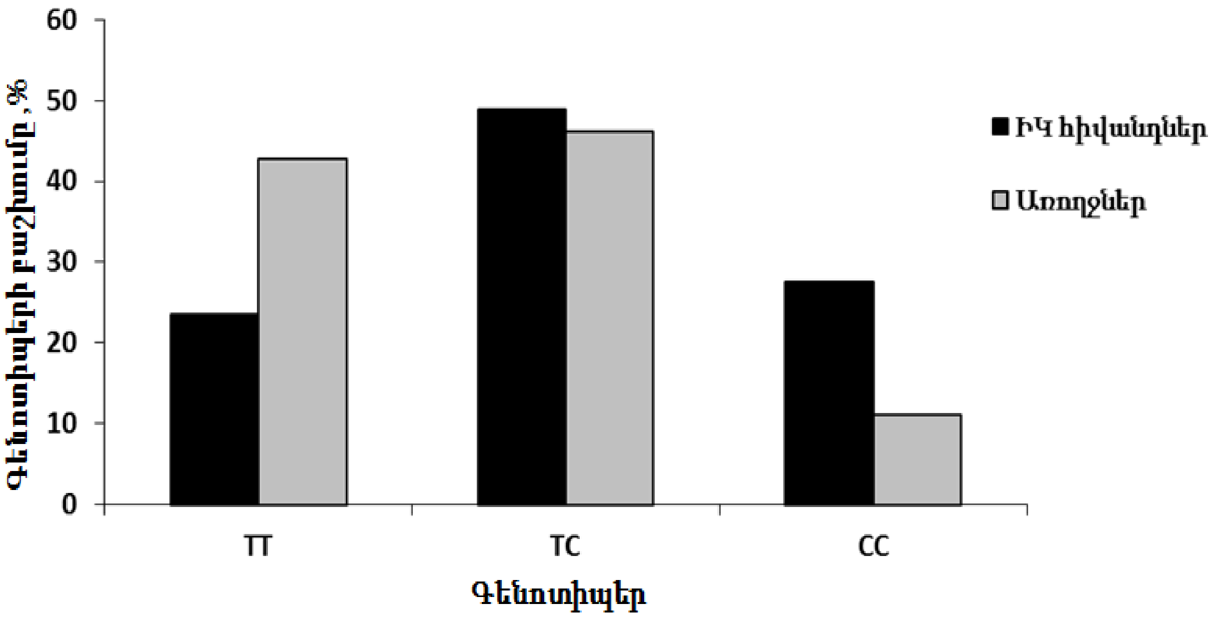
Աղյուսակ 3.2.

**Կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի ուսումնասիրված rs800292, rs1061170 և rs424535 պոլիմորֆիզմների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ի և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

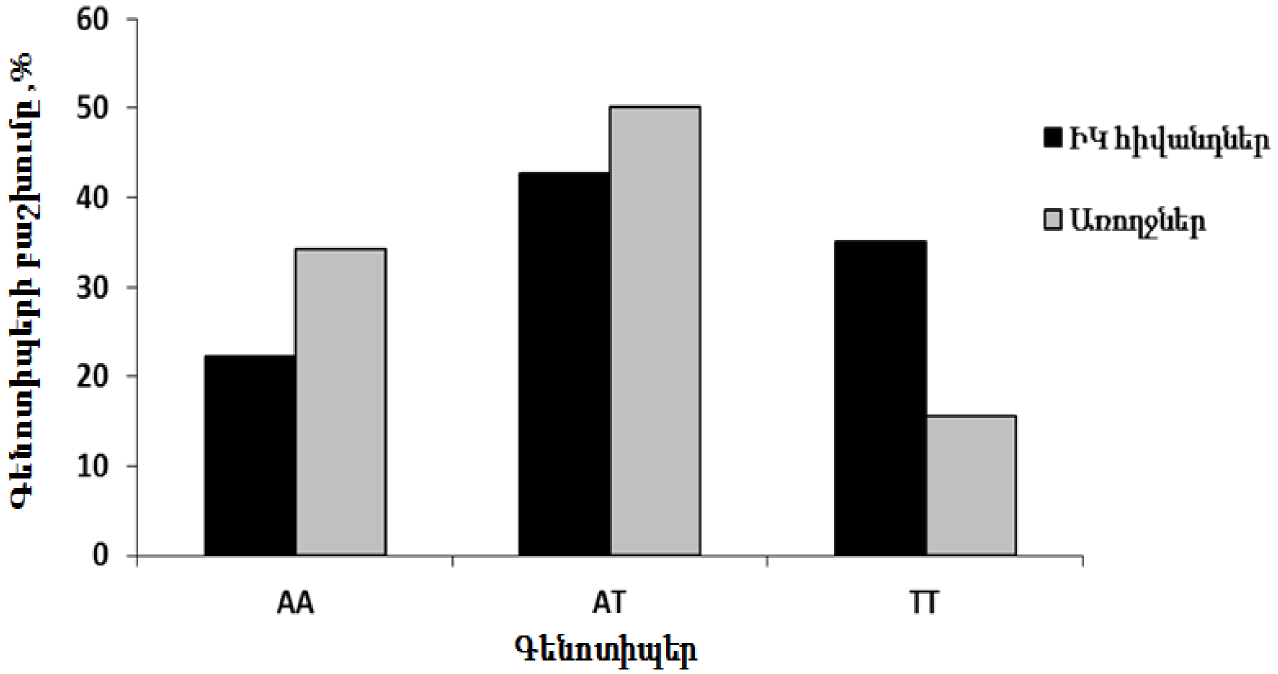
| ՄՆՊ | Հետազոտվող խմբեր | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ կրողների հաճախ. (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs800292 | Գենոտիպեր | GG | GA | AA | G | A | A |
| | ԻԿ հիվանդներ | 194(86.2) | 28(12.5) | 3(1.3) | 416(92.4) | 34(7.6) | 31(13.8) |
| | Առողջներ | 166(73.8) | 55(24.4) | 4(1.8) | 387(86) | 63(14) | 59(26.2) |
| | **OR (95% CI)** | | | | 0.5 (0.32-0.78) | | 0.45 (0.28-0.7) |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | | 0.002 (0.012) | | 0.001 (0.007) |
| rs1061170 | Գենոտիպեր | TT | TC | CC | T | C | C |
| | ԻԿ հիվանդներ | 53(23.56) | 110(48.88) | 62(27.56) | 216(48) | 234(52) | 172(76.45) |
| | Առողջներ | 96(42.7) | 104(46.2) | 25(11.1) | 298(66.2) | 152(33.8) | 129(57.3) |
| | **OR (95% CI)** | | | | 2.12 (1.6-2.83) | | 2.43 (1.6-3.8) |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | | 2E-7 (1.6E-6) | | 6E-5 (4.8E-4) |
| rs424535 | Գենոտիպեր | AA | AT | TT | A | T | T |
| | ԻԿ հիվանդներ | 50(22.2) | 96(42.7) | 79(35.1) | 196(43.6) | 254(56.4) | 175(77.8) |
| | Առողջներ | 77(34.2) | 113(50.2) | 35(15.6) | 267(59.3) | 183(40.7) | 148(65.8) |
| | **OR (95% CI)** | | | | 1.89 (1.42-2.52) | | 2.05 (1.3-3.19) |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | | 2E-6 (1.4E-5) | | 0.004 (0.02) |



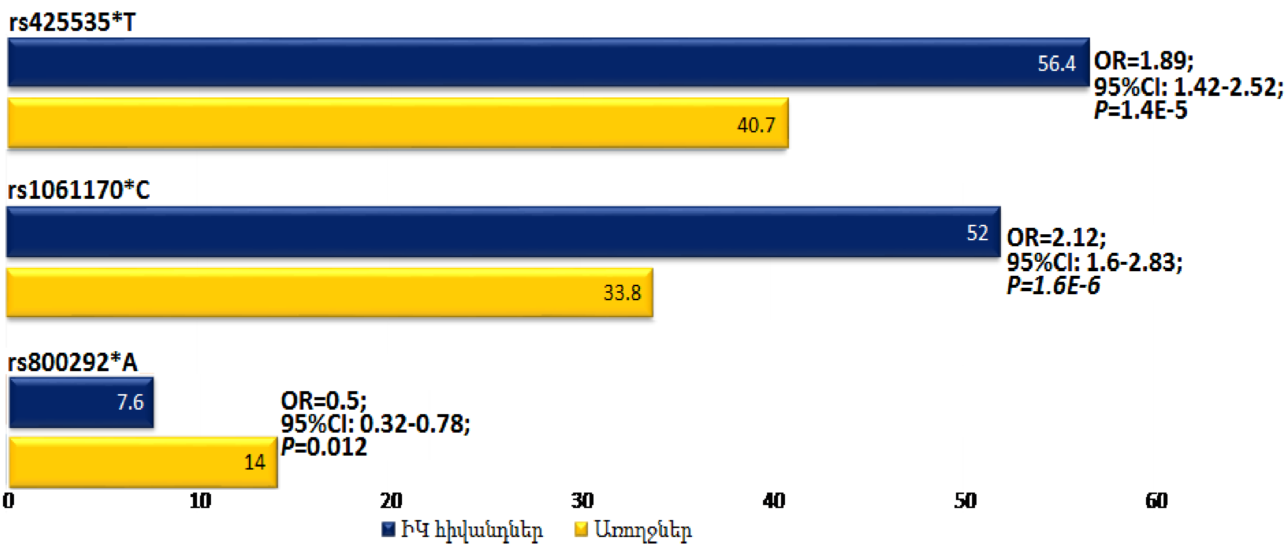

Նկար 3.1. Կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի ուսումնասիրված rs800292 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




Նկար 3.2. Կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի ուսումնասիրված rs1061170 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




**Նկար 3.3.** Կոմպլեմենտի H գործոնը կոդավորող *CFH* գենի ուսումնասիրված rs424535 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




**Նկար 3.4.** *CFH* գենի rs424535*T, rs1061170*C և rs800292*A ՄԱ-ների հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:

Հետազոտության հաջորդ փուլում իրականացվել է ռեգրեսիոն վերլուծություն՝ ԻԿ-ի հետ *CFH* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա տարիքային տարբերության ազդեցությունը պարզաբանելու համար: Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.4-ում ներկայացված տվյալներից, հաշվի առնելով տարիքային տարբերությունը, միայն *CFH* գենի rs800292 պոլիմորֆիզմն է ցուցաբերել ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ (OR=0.209; 95%CI: 0.073-0.603; *P*=0.004): Այսպիսով, համաձայն հետազոտության արդյունքների *CFH* rs800292*A ՄԱ-ը ցուցաբերում է բացասական ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ, և դրա ժառանգումը նվազեցնում է ԻԿ-ով հիվանդանալու ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում:

**Աղյուսակ 3.4.**

**Հիվանդների մոտ տարիքային տարբերության ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ *CFH* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա:**

| Ցուցանիշներ | Ռեգրեսիայի գործակից (B) | Ստանդարտ սխալ (SE) | Ազատության աստիճան (df) | *P* | OR | 95% C.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **rs800292(1)** | -1.563 | 0.539 | 1 | 0.004 | 0.209 | 0.073-0.603 |
| **rs1061170** | - | - | 2 | 0.377 | - | - |
| **rs1061170(1)** | 0.687 | 0.527 | 1 | 0.193 | 1.987 | 0.707-5.586 |
| **rs1061170(2)** | 0.705 | 0.704 | 1 | 0.317 | 2.023 | 0.509-8.046 |
| **rs424535** | - | - | 2 | 0.932 | - | - |
| **rs424535(1)** | 0.190 | 0.543 | 1 | 0.727 | 1.209 | 0.17-3.506 |
| **rs424535(2)** | 0.182 | 0.646 | 1 | 0.779 | 1.199 | 0.338-4.254 |
| **Տարիք** | 0.194 | 0.024 | 1 | 0.000 | 1.214 | 1.158-1.272 |
| **Հաստատուն** | -10.566 | 1.354 | 1 | 0.000 | 0.000 | - |

-2 Log likelihood=148.228
**Հոսմերի Լեմեշովի թեստ** (Chi-square=5.549; df=8; *P*=0.698)

ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *CFH* գենի ուսումնասիրված 3 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.5-ում:

**Աղյուսակ 3.5.**

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *CFH* գենի 3 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| **Գեն / ԵՆՊ** | ***CFH* rs800292** | | ***CFH* rs1061170** | | ***CFH* rs424535** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմություն** | 35% | 33% | 33% | 33% | 26% | 36% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.912 | | 1.000 | | 0.387 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 8+/-4.1 | 10.7+/-3.8 | 9.95+/-4 | 10.4+/-3.8 | 10+/-4 | 10.5+/-3.7 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | **0.037** | | 0.521 | | 0.687 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 26% | 33% | 43% | 26% | 18% | 34.5% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.675 | | 0.357 | | 0.226 | |
| **Մահացություն** | 58% | 22% | 28.6% | 54% | 41% | 55% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.057 | | 0.223 | | 0.365 | |
| **Բուժման տևողություն** | 17.6+/-8.87 | 9.6+/-7.7 | 10+/-6.8 | 16+/-8.8 | 14+/-8 | 16+/-9.2 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | **0.032** | | 0.095 | | 0.561 | |
| **ՀՏ-ի արդյունքներ** | 162.7+/-179 | 46.4+/-65.2 | 84+/-140 | 112+/-176 | 74+/-146 | 123+/-178 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.309 | | 0.558 | | 0.057 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 47/53% | 45/55% | 52/48% | 46/54% | 54/46% | 46/57% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.845 | | 0.572 | | 0.222 | |

Համաձայն ստացված արդյունքների, *CFH* գենի rs800292*A ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն է հայտնաբերվել Գլազգոյի միավորի և բուժման տևողության դեպքում: Այսպես, ՄԱ-ը չկրողների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի փոքր է Գլազգոյի միավորը և մեծ է բուժման տևողությունը՝ համեմատած *CFH* գենի rs800292*A ՄԱ-ը կրողների հետ (համապատասխանաբար՝ Ման-Ուիթնիի U թեստ *P*=0.037 և *P*=0.032), որը ևս մեկ անգամ հաստատում է նշված պոլիմորֆիզմի ՄԱ-ի պաշտպանական դերն ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման գերծում:

Հարկ է նշել, որ *CFH* գենի rs800292 ԵՆՊ-ը բնութագրվում է 2-րդ էկզոնում G նուկլեոտիդի փոխարինմամբ A-ով, որի հետևանքով կոմպլեմենտի H գործոնի պոլիպեպտիդային շղթայում 62-րդ դիրքի վալինը փոխարինվում է իզոլեյցինով: Ի տարբերություն սպիտակուցի Val62 տարբերակի, Ile62 ձևը ցուցաբերում է C3b բաղադրիչի նկատմամբ ավելի մեծ աֆինություն և հանդիսանում է կոմպլեմենտի I գործոնի համար ավելի արդյունավետ կոֆակտոր [Tortajada et al., 2009]:

Ինչ վերաբերվում է *CFH* գենի Y402H (rs1061170) պոլիմորֆիզմին, ապա 9-րդ էկզոնում նուկլեոտիդների T/C փոխարինումը հանգեցնում է պոլիպեպտիդային շղթայի 402-րդ դիրքում թիրոզին ամինաթթվի փոխարինմանը հիստիդինով, որի հետևանքով այն ավելի թույլ է կապվում CRP-ի հետ [Laine et al., 2007]:

Գիտական գրականության մեջ կան բազմաթիվ աշխատանքներ, որոնք ուղված են են *CFH* գենի ինչպես մեր կողմից ուսումնասիրված, այնպես էլ այլ պոլիմորֆիզմների և ԻԿ-ի ու այլ հիվանդությունների միջև հնարավոր ասոցացիայի բացահայտմանը [Boyajyan et al., 2005; Mocco et al., 2006 ; Zipfel et al., 2009]: Այսպես, մեր լաբորատորիայում նախկինում կատարված աշխատանքներում հայտնաբերվել է, որ *CFH* գենի rs1061170 և rs424535 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ների ժառանգումը բարձրացնում է շիզոֆրենիայով հիվանդանալու ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում, իսկ rs800292 ԵՆՊ-ի ՄԱ-ի հաճախականության տարբերություն շիզոֆրենիայով հիվանդների և առողջների միջև չի հայտնաբերվել, չնայած այն հանգամանքին, որ rs800292*A ՄԱ-ով հոմոզիգոտ գենոտիպ կրողների քանակը առողջների համեմատ ավելի քան 2 անգամ մեծ էր հիվանդների խմբում (համապատասխանաբար 9% և 4%) [Boyajyan et al., 2013]: Մեր կողմից ուսումնասիրված *CFH* գենի նշված 3 պոլիմորֆիզմներն ուսումնասիրվել են մեր լաբորատորիայում նաև հետտրավմատիկ սթրեսային խանգարման (ՀՏՍԽ) ժամանակ, սակայն, համաձայն գենոտիպավորման արդյունքների, չի հայտնաբերվել որևէ ասոցիացիա *CFH* գենի rs800292, rs1061170 և rs424535 ԵՆՊ-ների և ՀՏՍԽ-ի միջև [Boyajyan et al., 2015]:

Այլ հետազոտող խմբերի կողմից ցույց է տրվել, որ *CFH* գենի rs800292 ԵՆՊ-ը ասոցացված է դեղին բծի տարիքային դեգեներացիա (ԴԲԴ) հիվանդության զարգացման ցածր ռիսկի հետ [Hageman et al., 2005], իսկ ասիացիների մոտ նշված պոլիմորֆիզմը դրական ասոցացված է պոլիպլոիդային խորոիդալ վասկուլոպաթիայի հետ [Wang et al., 2013]: Մեկ այլ հետազոտության համաձայն, նշված պոլիմորֆիզմի ՄԱ-ի և AA գենոտիպի հանդիպման հաճախականությունը վիճակագրորեն նշանակալի ցածր է շաքարային ռեթինոպատիայով հիվանդների խմբում՝ համեմատած առողջների խմբի հետ [Wang et al., 2013]:

Վերջին շրջանի հետազոտությունները ցույց են տվել, որ *CFH* գենի rs1061170 պոլիմորֆիզմի ՄԱ-ն ասոցացված է մի շարք բորբոքային և նորանոթային (նեովասկուլյար) հիվանդությունների հետ (ինչպիսիք են կենտրոնական շիճուկային խորիոռեթինոպաթիան [Miki et al., 2013], ԴԲԴ-ն [Zareparsi et al., 2005], սարկոիդ էթիոլոգիայի անոթենաբորբը (ակնախնձորի անոթաթաղանթի բորբոքում) [Thompson et al., 2013], հեմոլիտիկ միզարյունության համախտանիշը (ՀՄՀ) [Hakobyan et al., 2010] Ալցհեյմերի հիվանդությունը [Zetterberg et al., 2008]), իսկ rs1061170*C ՄԱ-ով հոմոզիգոտ գենոտիպը հանդիսանում է անոմալ խորոիդալ արյունամատակարարման ռիսկի գործոն [Told et al., 2013]:

Տարբեր հետազոտական խմբերի կողմից ուսումնասիրվել է նաև *CFH* գենի rs1061170 պոլիմորֆիզմի հնարավոր ասոցացիան սրտամկանի ինֆարկտի հետ, սակայն ստացված արդյունքները հակասական են: Այսպես, ցույց է տրվել, որ նիդեռլանդացիների մոտ Y402H պոլիմորֆիզմն ասոցացված է սրտամկանի ինֆարկտի բարձր ռիսկի հետ [Kardys et al., 2006], որը չի համապատասխանում մի շարք հետազոտությունների արդյունքներին [Nicaud et al., 2007]: Նշենք, նաև որ առաջին հետազոտության դեպքում ուսումնասիրվող խումբն ավելի քան 2 անգամ մեծ էր երկրորդում ընդգրկված սրտամկանի ինֆարկտով հիվանդների և առողջների խմբից: Նման հակասական արդյունքների պատճառ կարող են լինել նաև պոպուլյացիաների էթնիկ կազմը, բնակչության ստրատիֆիկացիան և այլն (Աղյուսակ 3.6):

Վոլչիկի և ուրիշների կողմից իրականացված ուսումնասիրության արդյունքների համաձայն, *CFH* գենի rs1061170 ԵՆՊ-ն ասոցացված է պսակային անոթների հիվանդության, ԻԿ-ի և քնային զարկերակի ինտիմա-մեդիայի հաստացման հետ: Ցույց է տրվել նաև, որ rs1061170*C ՄԱ-ի ժառանգումը մեծացնում է պսակային անոթների հիվանդության և ԻԿ-ի ռիսկը սպիտակամորթների մոտ, իսկ աֆրոամերիկացիների մոտ rs1061170*C ՄԱ-ի ասոցիացիան նշված հիվանդության հետ բացակայում է [Volcik et al., 2007]: Նշենք, որ մեր կողմից ստացված արդյունքների համաձայն, նշված պոլիմորֆիզմի ասոցիացիան ԻԿ-ի ռիսկի հետ բացակայում է:

Գիտական գրականության մեջ շատ քիչ աշխատանքներ են հանդիպում *CFH* գենի rs424535 ԵՆՊ-ի վերաբերյալ: Այսպես, Նյուքասլի 94 ՀՄՀ հիվանդների ու 374 առողջների և Փարիզի 126 ՀՄՀ հիվանդների ու 165 առողջների մոտ ուսումնասիրվել են *CFH* գենի քսան ԵՆՊ-ներ, որոնցից հինգը, ներառյալ մեր կողմից ուսումնասիրված rs424535 պոլիմորֆիզմը, ցուցաբերել են ալելային ասոցիացիա ՀՄՀ-ի բարձր ռիսկի հետ [Ermini et al., 2011]: Նշենք, որ մեր հետազոտության արդյունքների համաձայն, *CFH* գենի rs424535 պոլիմորֆիզմի ասոցացիան ԻԿ-ի հետ բացակայում է:

Այսպիսով, մեր կողմից ստացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ *CFH* գենը ներգրավված է ԻԿ-ի պաթոգենեզում, ինչը համապատասխանում է գիտական գրականության մեջ առկա տվյալներին՝ կապված հետիշեմիկ բորբոքային պատասխանի ռեակցիաներում կոմպլեմենտի H գործոնի կարևոր դերի հետ [Volcik et al., 2008]:

Աղյուսակ 3.6.

**Ուսումնասիրված ԵՆՊ-ների՝ հայկական պոպուլյացիայում հայտնաբերված ՄԱ-ների հանդիպման հաճախականությունների համեմատումը եվրոպական, ասիական և աֆրիկյան ծագում ունեցող պոպուլյացիանի հետ**

| Գեն | ԵՆՊ-ի ՄԱ | Առանձին պոպուլյացիաներում ՄԱ-ների հանդիպման հաճախ. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Հայեր | Եվրոպացիներ | Չինացիներ | Ճապոնացիներ | Աֆրիկացիներ |
| *CFH* | **rs800292*A** | 0.14 | 0.192 | 0.467 | 0.386 | 0.833 |
| | | | *P*=0.16 | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0 |
| | **rs1061170*C** | 0.338 | 0.282 | 0.067 | 0.057 | 0.272 |
| | | | *P*=0.26 | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0.0049 |
| | **rs424535*A** | 0.4 | 0.383 | 0.578 | 0.589 | 0.8 |
| | | | *P*=0.64 | *P*=0.003 | *P*=0.001 | *P*=0 |
| *CFI* | **rs10033900*C** | 0.473 | 0.533 | 0.311 | 0.398 | 0.619 |
| | | | *P*=0.24 | *P*=0.005 | *P*=0.002 | *P*=0 |
| | **rs1000954*T** | 0.293 | 0.207 | - | - | - |
| | | | *P*=0.063 | - | - | - |
| | **rs4469075*C** | 0.333 | 0.192 | 0.422 | 0.5 | 0.783 |
| | | | *P*=0.0027 | *P*=0.437 | *P*=1 | *P*=0.008 |
| *CFB* | **rs12614*T** | 0.251 | 0.095 | 0.033 | 0.085 | 0.398 |
| | | | *P*=0.0003 | *P*=4.0E-6 | *P*=0.001 | *P*=0.0016 |
| | **rs1048709*A** | 0.04 | 0.25 | 0.307 | 0.333 | 0 |
| | | | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0.004 |
| *NTNG1* | **rs628117*G** | 0.43 | 0.475 | 0.389 | 0.261 | 0.458 |
| | | | *P*=0.32 | *P*=0.59 | *P*=0.008 | *P*=0.5 |
| *C PLX2* | **rs1366116*T** | 0.28 | 0.558 | 0.844 | 0.807 | 0.292 |
| | | | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0.8 |
| | **rs3892909*C** | 0.46 | 0.389 | 0.071 | 0.088 | 0.518 |
| | | | *P*=0.18 | *P*=0 | *P*=0 | *P*=0.27 |
| *NGF* | **rs6330*T** | 0.2 | 0.483 | 0.133 | 0.227 | 0.158 |
| | | | *P*=0 | *P*=0.12 | *P*=0.62 | *P*=0.26 |
| | **rs4839435*A** | 0.33 | 0.008 | 0.193 | 0.211 | 0.333 |
| | | | *P*=0 | *P*=0.009 | *P*=0.02 | *P*=1 |
| *NGFR* | **rs2072446*T** | 0.29 | 0.042 | 0.148 | 0.075 | 0.026 |
| | | | *P*=0 | *P*=0.005 | *P*=4.7E-5 | *P*=0 |
| | **rs734194*G** | 0.27 | 0.083 | 0.205 | 0.156 | 0.108 |
| | | | *P*=1.2E-5 | *P*=0.18 | *P*=0.019 | *P*=0.0001 |
| *BDNF* | **rs6265*A** | 0.19 | 0.175 | 0.631 | 0.337 | 0 |
| | | | *P*=0.8 | *P*=0 | *P*=0.005 | *P*=0 |

**(Մոխրագույնով նշված են այն պոպուլյացիաների ԵՆՊ-ները, որոնք վիճակագրորեն նշանակալի տարբերվում են հայկական պոպուլյացիայից):**

### 3.1.2. Կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

Կոմպլեմենտի I գործոնի գենը՝ *CFI,* գտնվում է 4-րդ քրոմոսոմի q-թևի վրա՝ 4q25 բենդում, կազմված է 70004 նուկլեոտիդային զույգից և 16 էկզոններից: Այս գենը կոդավորում է արյան պլազմայի սերինային պրոտեազան, որը կարևոր արգելակիչ է հանդիսանում կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման բոլոր ուղիներում: Կոդավորվող նախասպիտակուցը, ճեղքվելով, առաջացնում է երկու շղթաներ՝ ծանր և թեթև: Այդ երկու շղթաները երկսուլֆիդային կապերով միանալով՝ առաջացնում են 88 կԴա մոլեկուլային զանգվածով հետերոդիմերային գլիկոպրոտեին: Ծանր շղթան կազմված է մեկ թաղանթ գրոհող համալիր դոմենից, մեկ CD5 դոմենից և ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինի ռեցեպտորի երկու դոմեններից: Իսկ թեթև շղթան իրենից ներկայացնում է սերինային պրոտեազային դոմենը: Կոմպլեմենտի I գործոնը H գործոնի, C4b-կապող սպիտակուցի ու CD46 ներկայությամբ ճեղքում և ապաակտիվացնում է C4b ու C3b բաղադրիչները, կանխում C3 և C5 կոնվերտազների հավաքումը [Leveziel et al., 2012]:

Կոմպլեմենտի I գործոնը, ինչպես կոմպլեմենտի համակարգի այլ բաղադրիչները, հիմնականում սինթեզվում է լյարդում, բայց կարող է սինթեզվել նաև մոնոցիտների, կերատինոցիտների և աստրոցիտների կողմից [Thomas et al., 2000]: Օրգանիզմում կոմպլեմենտի I գործոնի անբավարարության հետևանքով, ինչպես նաև այն կոդավորող *CFI* գենի մուտացիաների դեպքում դիտվում են ծանր, կրկնվող վարակներ, գլոմերուլոնեֆրիտ, աուտոիմունային հիվանդություններ [Nilsson et al., 2011] և այնպիսի հիվանդություններ, որոնք ասոցացված են կոմպլեմենտի թաղանթ գրոհող համալիրի անվերահսկելի ակտիվացմամբ, ներառյալ ԴԲԴ-ն [Qian et al., 2014], սուր հեմոռագիկ լեյկոէնցեֆալոպաթիան [Broderick et al., 2013] և ատիպիկ ՀՄՀ-ը [Atkinson et al., 2005], որը թրոմբոցիտոպենիայով, միկրոանգիոպաթիկ հեմոլիտիկ սակավարյունությամբ և սուր երիկամային անբավարարությամբ բնութագրվող ծանր հիվանդություն է:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը, մեր կողմից հետաքրքրություն առաջացավ ուսումնասիրել *CFI* գենի ԵՆՊ-ների հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ: Այդ նպատակով մեր կողմից ընտրվեցին *CFI* գենի 3 ԵՆՊ-ներ՝ rs10033900, rs1000954 և rs4469075: Վերջիններիս ընտրությունը եղել է այդ պոլիմորֆիզմների ֆունկցիոնալ նշանակության, ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականության և «tagging»-անալիզի արդյունքների հիման վրա, որոնց մասին մանրամասն տեղեկատվությունը ներկայացված է 2.3.1 ենթագլխում:

Վերը նշված պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի հետ պարզելու համար իրականացվել է հիվանդների և առողջների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորում, որից հետո ստացված տվյալները ենթարկվել են համեմատական վերլուծության: Հարկ է նշել, որ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում հիվանդների և ստուգիչ խմբում ստացված գենոտիպերի բաշխումը համապատասխանում է Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (Աղյուսակ 3.7):

**Աղյուսակ 3.7.**

**Կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի ուսումնասիրված 3 ԵՆՊ-ների բնութագիրը:**

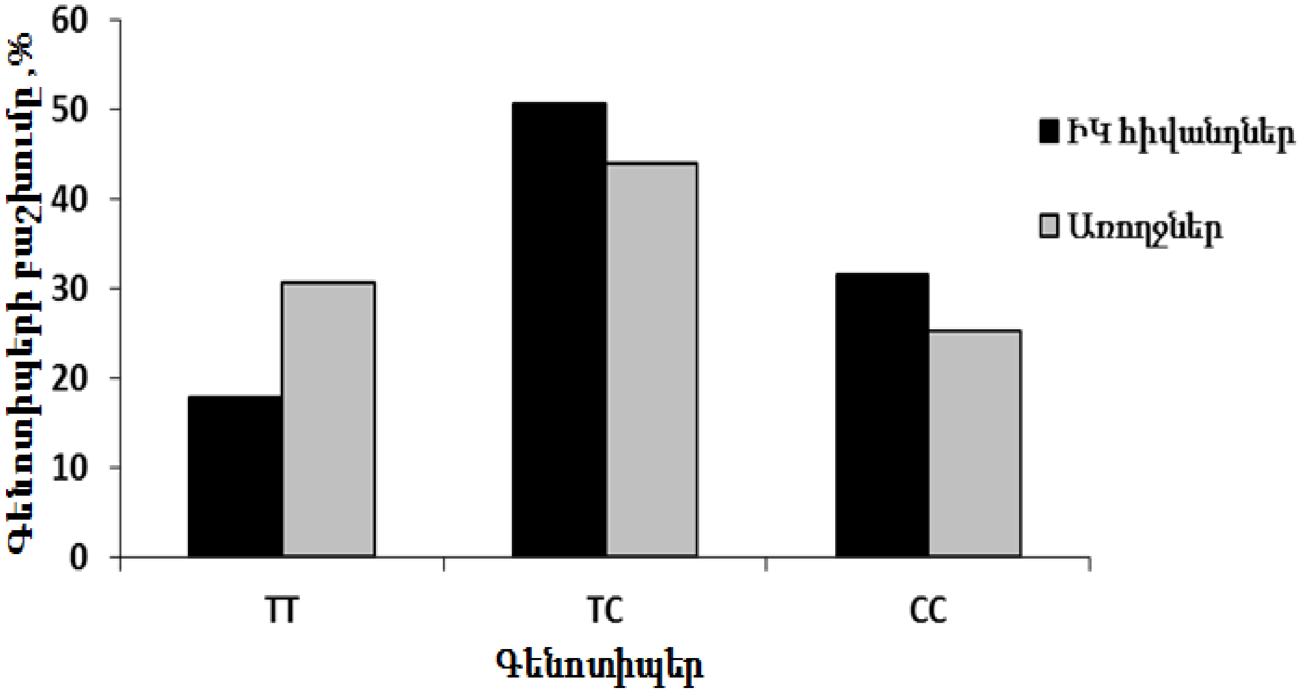
| ԵՆՊ | Ալելներ | ՄԱ-ի հանդիպման հաճախ. | Բաշխումն ըստ Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևի (*P*-ի արժեք) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ԻԿ հիվանդներ | Առողջներ |
| **rs10033900** | T/C | 0.473 / C | 0.62 | 0.07 |
| **rs1000954** | C/T | 0.293 / T | 0.86 | 0.45 |
| **rs4469075** | G/C | 0.333 / C | 0.1 | 0.55 |

ԻԿ-ի ժամանակ կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող գենի ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.8-ում: Ստացված արդյունքների համաձայն, *CFI* գենի rs10033900*C ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականությունը և նշված ալելը կրողների հանդիպման հաճախականությունը հիվանդների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է՝ համապատասխանաբար 1.2 (0.569 vs. 0.473; OR=1.47; 95%CI: 1.3-1.91; $P_{nom}$=0.005; վիճակագրական ուժը=70.61%) և 1.18 (0.822 vs. 0.693; OR=2.05; 95%CI: 1.3-3.19; $P_{nom}$=0.002; վիճակագրական ուժը=70.61%) անգամ, առողջների համեմատ (Նկար 3.5):

Աղյուսակ 3.8.

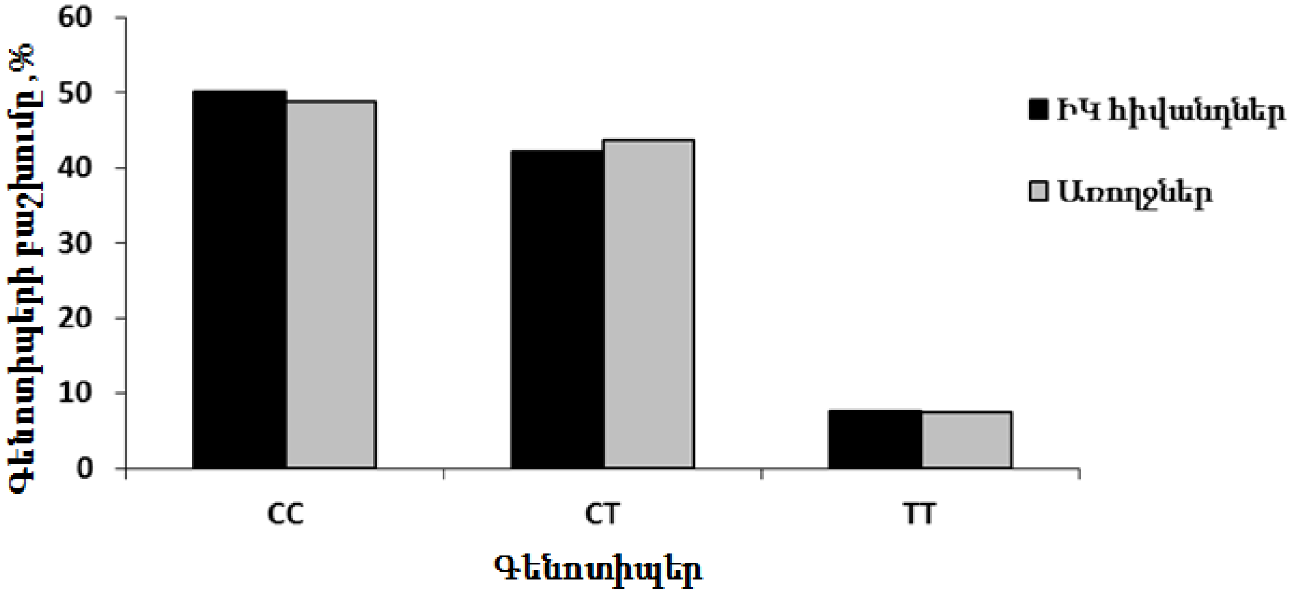
Կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի ուսումնասիրված rs10033900, rs1000954 և rs4469075 պոլիմորֆիզմների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ի և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:

| ՒՆՊ | Հետազոտվող խմբեր | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ-ը կրողների հաճախ. (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs10033900 | Գենոտիպեր | TT | TC | CC | T | C | C |
| | ԻԿ հիվանդներ | 40(17.8) | 114(50.7) | 71(31.5) | 194(43.1) | 256(56.9) | 185(82.2) |
| | Առողջներ | 69(30.7) | 99(44.0) | 57(25.3) | 237(52.7) | 213(47.3) | 156(69.3) |
| | OR (95% CI) | | | | 1.47 (1.3-1.91) | | 2.05 (1.3-3.2) |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | | 0.005 (0.025) | | 0.002 (0.012) |
| rs1000954 | Գենոտիպեր | CC | CT | TT | C | T | T |
| | ԻԿ հիվանդներ | 113(50.2) | 95(42.2) | 17(7.6) | 321(71.3) | 129(28.7) | 112(49.8) |
| | Առողջներ | 110(48.9) | 98(43.6) | 17(7.5) | 318(70.7) | 132(29.3) | 115(51.1) |
| | OR (95% CI) | | | | 0.97 (0.73-1.29) | | 0.95 (0.7-1.4) |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | | 0.88 (1) | | 0.85 (1) |
| rs4469075 | Գենոտիպեր | GG | GC | CC | G | C | C |
| | ԻԿ հիվանդներ | 114(50.7) | 85(37.8) | 26(11.5) | 313(69.6) | 137(30.4) | 111(49.3) |
| | Առողջներ | 98(43.6) | 104(46.2) | 23(10.2) | 300(66.7) | 150(33.3) | 127(56.4) |
| | OR (95% CI) | | | | 0.88 (0.66-1.16) | | 0.75 (0.5-1.1) |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | | 0.36 (1) | | 0.16 (1) |

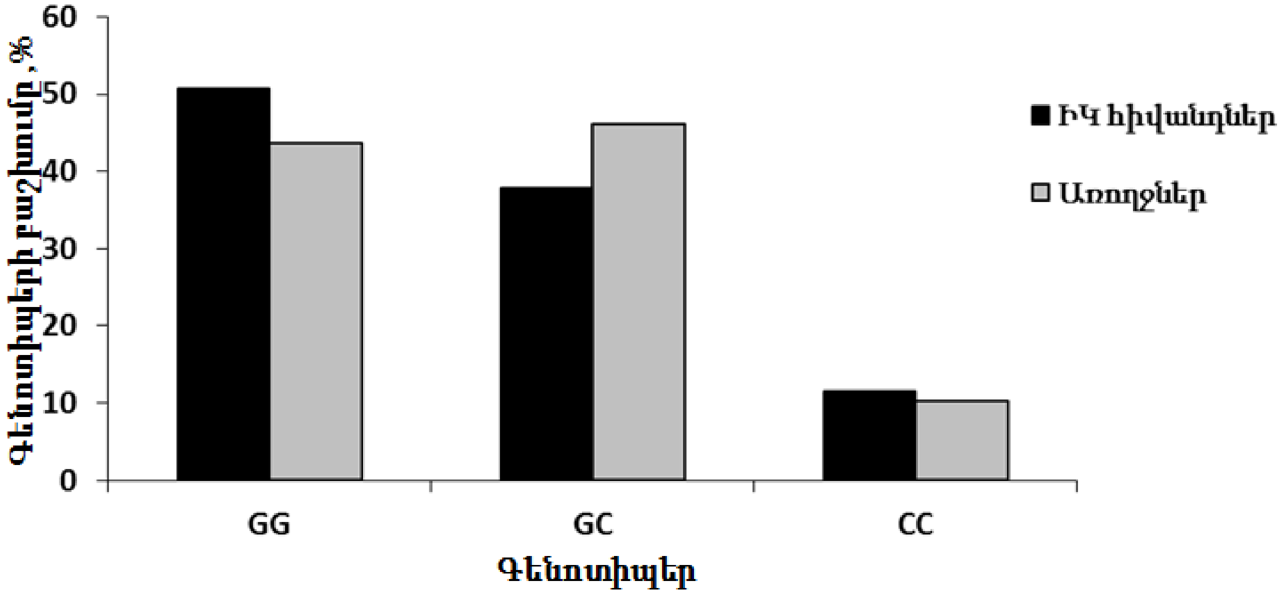



**Նկար 3.5. Կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի ուսումնասիրված rs10033900 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

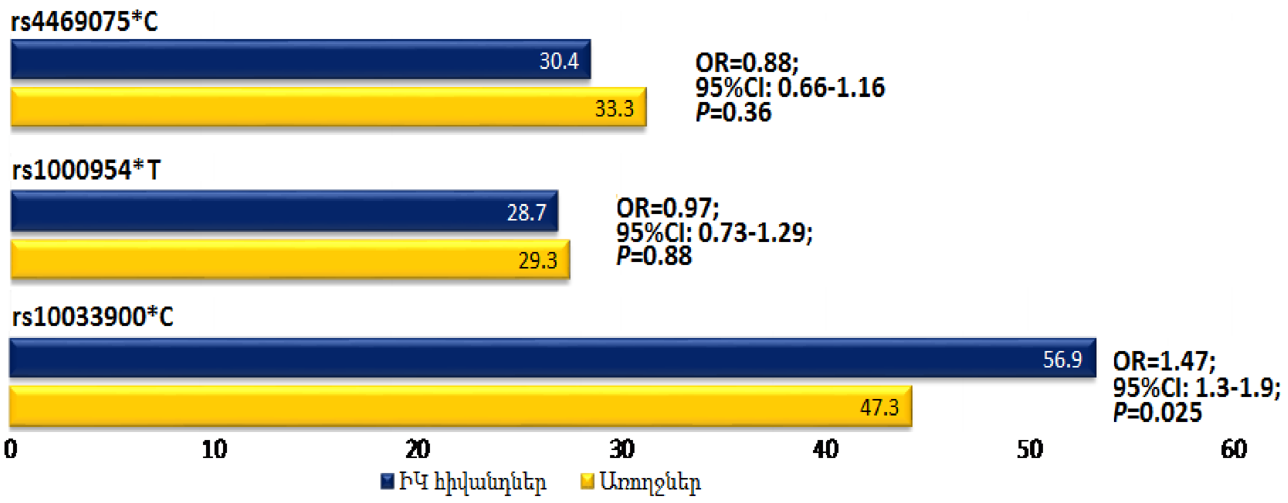
Ինչ վերաբերվում է *CFI* գենի մյուս երկու պոլիմորֆիզմներին՝ rs1000954 և rs4469075 (Նկարներ 3.6, 3.7 և 3.8), ապա, համաձայն մեր կողմից ստացված տվյալների, ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև չի գրանցվել rs1000954*T և rs4469075*C ՄԱ-ների հանդիպման հաճախականության և նշված ալելները կրողների քանակի որևէ վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն (համապատասխանաբար rs1000954*T ՄԱ-ի համար՝ 0.287 vs. 0.293; OR=0.97; 95% CI: 0.73-1.29; $P_{nom}$=0.88 և 0.498 vs. 0.511; OR=0.95; 95% CI: 0.66-1.37; $P_{nom}$=0.85, իսկ rs4469075*C ՄԱ-ի համար՝ 0.304 vs. 0.333; OR=0.88; 95% CI: 0.66-1.16 ; $P_{nom}$=0.36 և 0.493 vs. 0.564; OR=0.75; 95%CI: 0.52-1.09; $P_{nom}$=0.16):




**Նկար 3.6.** Կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի ուսումնասիրված rs1000954 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




**Նկար 3.7.** Կոմպլեմենտի I գործոնը կոդավորող *CFI* գենի ուսումնասիրված rs4469075 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




**Նկար 3.8.** ***CFI*** **գենի rs4469075*C, rs1000954*T և rs10033900*C ՄԱ-ների հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

ԻԿ-ի հետ *CFI* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա տարիքային տարբերության ազդեցությունը պարզաբանելու համար իրականացված ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.9-ում: Համաձայն նշված վերլուծության, *CFI* գենի ուսումնասիրված 3 ԵՆՊ-ների ասոցացիան ԻԿ-ի հետ բացակայում է:

**Աղյուսակ 3.9.**

**Հիվանդների մոտ տարիքային տարբերության ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ *CFI* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա:**

| Ցուցանիշներ | Ռեգրեսիայի գործակից (B) | Ստանդարտ սխալ (SE) | Ազատության աստիճան (df) | *P* | OR | 95% C.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **rs10033900** | 0.262 | 0.569 | 1 | 0.645 | 1.300 | 0.426-3.965 |
| **rs4469075** | 0.507 | 0.609 | 1 | 0.405 | 1.660 | 0.503-5.475 |
| **rs1000954** | -0.417 | 0.610 | 1 | 0.494 | 0.659 | 0.199-2.179 |
| **Տարիք** | 0.110 | 0.018 | 1 | 0.000 | 1.116 | 1.077-1.156 |
| **Հաստատուն** | -5.048 | 1.049 | 1 | 0.000 | 0.006 | - |

**-2 Log likelihood**=136.393
**Հոսմերի Լեմեշովի թեստ** (Chi-square=12.534; df=8; *P*=0.129)

**Աղյուսակ 3.10.**

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *CFI* գենի 3 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ները կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| **Գեն / ԵՆՊ** | ***CFI* rs10033900** | | ***CFI* rs4469075** | | ***CFI* rs1000954** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմություն** | 27% | 34% | 31.8% | 32.5% | 36% | 27% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.542 | | 1.000 | | 0.379 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 10+/-3.9 | 10.6+/-3.7 | 9.74+/-3.9 | 11.11+/-3.57 | +/- | +/- |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.694 | | 0.521 | | 0.104 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 25% | 28.5% | 29% | 26% | 24% | 33% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.813 | | 0.357 | | 0.498 | |
| **Մահացություն** | 58% | 48.5% | 42% | 61% | 45% | 61% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.564 | | 0.223 | | 0.283 | |
| **Բուժման տևողություն** | 16.7+/-8.3 | 14.6+/-8 | 14.3+/-9.3 | 16+/-8 | +/- | +/- |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.517 | | 0.095 | | 0.399 | |
| **ՀՏ-ի արդյունքներ** | 68+/-109.8 | 215+/-258 | 102.8+/-179 | 98+/-155.8 | 103.4+/-181 | 96.7+/-150.7 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | **0.007** | | 0.558 | | 0.801 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 61/39% | 44/56% | 50% | 46.5% | 54% | 42% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.085 | | 0.572 | | 0.152 | |

ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *CFI* գենի ուսումնասիրված 3 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ները կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.10-ում: Համաձայն ստացված արդյունքների *CFI* rs10033900*C ՄԱ-ը կրողների մոտ ախտահարված օջախի մեծությունը վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է ՝ չկրողների համեմատ (Ման-Ուիթնիի U թեստ *P*=0.007):

Այսպիսով, համաձայն ԻԿ-ով հիվանդ և առողջ անձանց գենոտիպավորման արդյունքների, *CFI* գենի երեք պոլիմորֆիզմները՝ rs10033900, rs1000954 և rs4469075, չեն ցուցաբերում որևէ ասոցիացիա ԻԿ-ի պաթոգենեզի հետ՝ հաշվի առնելով տարիքային տարբերությունը: Ինչպես երևում է աղյուսակ 3.6-ից, ըստ *CFI* գենի rs10033900 և rs1000954 ԵՆՊ-ների գենոտիպերի բաշխումը հայկական պոպուլյացիայում նման է եվրոպական պոպուլյացիային, իսկ ըստ rs4469075 պոլիմորֆիզմի ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականության՝ չինացիներին և ճապոնացիներին:

Գիտական գրականության մեջ գոյություն ունեն բազմաթիվ աշխատանքներ, որոնք վկայում են բորբոքային և նորանոթային հիվանդությունների հետ *CFI* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի մասին [Leveziel et al., 2012; Fagerness et al., 2009]: Իսկ մեր լաբորատորիայում նախկինում կատարված աշխատանքներում հայտնաբերվել է, որ *CFI* գենի rs10033900 ԵՆՊ-ի ՄԱ-ի ժառանգումը բարձրացնում է շիզոֆրենիայով և ՀՏՍԽ-ով հիվանդանալու ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում, իսկ rs1000954 և rs4469075 պոլիմորֆիզմների ասոցացիան շիզոֆրենիայի և ՀՏՍԽ-ի հետ բացակայում է [Boyajyan et al., 2013; Boyajyan et al., 2015]:

Վերջին շրջանի հետազոտությունները հայտնաբերել են, որ *CFI* գենի rs10033900 ԵՆՊ-ն ասոցացված է անոթենու (աչքի արյունատար անոթների ցանցի) նորանոթագոյացման հետ [Leveziel et al., 2012]: Համաձայն մեկ այլ ուսումնասիրության, որում ընդգրկվել են ԴԲԴ-ով տառապող 1228 հիվանդ և 825 առողջ կովկասյան ծագում ունեցող անձինք, *CFI* գենի rs10033900*C ՄԱ-ի ժառանգումը բարձրացնում է ԴԲԴ-ով հիվանդանալու ռիսկը [Fagerness et al., 2009], որը հետագայում հաստատվել է այլ հետազոտական խմբի կողմից: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ rs10033900 ԵՆՊ-ը հանդիսանում է ԴԲԴ-ի ռիսկի գործոն ճապոնացիների պոպուլյացիայում [Kondo et al., 2010]: Հետաքրքիր է, որ այդ առումով հակասական արդյունքներ են ստացվել մեկ այլ հետազոտական խմբի կողմից: Այսպես, ցույց է տրվել, որ շոտլանդական և անգլիական պոպուլյացիաներում rs10033900 պոլիմորֆիզմի և ԴԲԴ-ի միջև ասոցացիան բացակայում է [Cipriani et al., 2012]: Նշենք, որ, համաձայն մեր կողմից ստացված արդյունքների, *CFI* գենի rs10033900*C ՄԱ-ն ասոցացված է ԻԿ-ից հետո առաջացած և ՀՏ հետազոտությամբ հայտնաբերված ախտահարված օջախի մեծության հետ:

Այսպիսով, վերը նշվածը և մեր կողմից ստացված արդյունքները ևս մեկ անգամ հաստատում են կոմպլեմենտի I գործոնի ներգրավածությունը բորբոքային գործընթացներով ուղեկցվող հիվանդությունների, այդ թվում նաև ԻԿ-ի էթիոպաթոմեխանիզմներում:

### 3.1.3. Կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

Կոմպլեմենտի B գործոնի գենը՝ *CFB,* գտնվում է 6-րդ քրոմոսոմի p-թևի վրա՝ 6p21.33 բենդում, կազմված է 6140 նուկլեոտիդային զույգից և 18 էկզոններից: Այս գենը կոդավորում է կոմպլեմենտի համակարգի ակտիվացման այլընտրանքային ուղու բաղադրիչ հանդիսացող կոմլեմենտի B գործոնը: Վերջինս արյան մեջ շրջանառում է որպես միաշղթա պոլիպեպտիդ: D գործոնի ազդեցությամբ այն ճեղքվում է ոչ կատալիտիկ Ba և կատալիտիկ Bb ենթամիավորների: Վերջինս սերինային պրոտեազ է, որը, միանալով C3b բաղադրիչի հետ, ձևավորում է այլընտրանքային ուղու C3 կոնվերտազը: Bb ենթամիավորը ազդում է ակտիվ B լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիայի և տարբերակման, լիմֆոցիտների բլաստոգենեզի խթանման և էրիթրոցիտների քայքայման գործընթացների վրա, մինչդեռ Ba ենթամիավորն արգելակում է դրանց պրոլիֆերացիան [Forneris et al., 2010]:

*CFB* գենը գտնվում է հյուսվածքային համատեղելիության գլխավոր համալիրի III դասի հարևանությամբ: Այդ կլաստերը ներառում է գեներ, որոնք մասնակցում են իմունային ռեակցիաների կարգավորմանը: *CFB* գենի պոլիադենիլացման ծայրից 421 նուկլեոտիդային զույգ հեռավորության վրա գտնվում է կոմպլեմենտի C2 բաղադրիչը կոդավորող գենի 5′ ծայրը [Carroll et al., 1984]: Գոլդի և ուրիշների կողմից 2006թ.-ին կատարված ուսումնասիրության շնորհիվ հայտնաբերվել են *CFB* և *C2* գեների ԵՆՊ-ներն ընդգրկող հապլոտիպեր, որոնք ասոցացված են ԴԲԴ-ի հետ: ԴԲԴ-ով տառապող 900 հիվանդներից և 400 առողջներից կազմված խմբերի գենոտիպավորման արդյունքում հայտնաբերվել են *CFB* գենի Leu9His և *C2* գենի Glu318Asp տարբերակներից կազմված H10 հապլոտիպը և *C2* գենի 10-րդ ինտրոնից ու *CFB* գենի Arg32Gln ԵՆՊ-ից կազմված H7 հապլոտիպը, որոնց ժառանգումը նշանակալիորեն իջեցնում է ԴԲԴ-ի զարգացման ռիսկը [Gold et al., 2006]:

*CFB* գենում հայտնաբերվել են նաև պոլիմորֆիզմներ, որոնք ասոցացված են ատիպիկ ՀՄՀ-ի հետ: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ Lys323Glu և Phe286Leu ֆունկցիոնալ ԵՆՊ-ները հանգեցնում են C3bBb կոնվերտազի սինթեզի ուժեղացմանը և ասոցացված են ՀՄՀ-ի հետ [Goicoechea et al., 2007]:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը և մեր լաբորատորիայում նախկինում կատարված աշխատանքները, որոնք հայտնաբերել են, որ ԻԿ-ի ժամանակ հիվանդների արյան պլազմայում կոմպլեմենտի B գործոնի մակարդակը նշանակալիորեն ցածր է նորմայից [Айвазян и соавт., 2005], մեր կողմից հետաքրքրություն առաջացավ ուսումնասիրել *CFB* գենի ներգրավածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզում: Այդ նպատակով մեր կողմից ընտրվեցին *CFB* գենի 2 ԵՆՊ-ներ՝ rs12614 և rs1048709, որոնց հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի հետ պարզելու համար իրականացվել է հիվանդների և առողջների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորում, որից հետո ստացված տվյալները ենթարկվել են համեմատական վերլուծության: Հարկ է նշել, որ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում հիվանդների և ստուգիչ խմբում ստացված գենոտիպերի բաշխումը համապատասխանում է Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (Աղյուսակ 3.11) և նման է եվրոպական պոպուլյացիայում դիտվող բաշխմանը (Աղյուսակ 3.6):

Համաձայն ստացված արդյունքների, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 3.12-ում, rs12614*T և rs1048709*A ՄԱ-ների հանդիպման հաճախականության և նշված ալելները կրողների քանակի (Նկարներ 3.9, 3.10 և 3.11) վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև չի գրանցվել (համապատասխանաբար rs12614*T ՄԱ-ի համար՝ 0.22 vs. 0.251; OR=0.88; 95% CI: 0.66-1.16; $P_{nom}$=0.39 և 0.404 vs. 0.449; OR=0.84; 95% CI: 0.62-1.15; $P_{nom}$=0.3, իսկ rs1048709*A ՄԱ-ի համար՝0.04 vs. 0.04; OR=1.06; 95% CI: 0.54-2.09; $P_{nom}$=1 և 0.0755 vs. 0.0755; OR=1; 95% CI: 0.5-2; $P_{nom}$=1)։

Համաձայն ստացված արդյունքների, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 3.12-ում, rs12614*T և rs1048709*A ՄԱ-ների հանդիպման հաճախականության և նշված ալելները կրողների քանակի (Նկարներ 3.9, 3.10 և 3.11) վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև չի գրանցվել (համապատասխանաբար rs12614*T ՄԱ-ի համար՝ 0.22 vs. 0.251; OR=0.88; 95% CI: 0.66-1.16; $P_{nom}$=0.39 և 0.404 vs. 0.449; OR=0.84; 95% CI: 0.62-1.15; $P_{nom}$=0.3, իսկ rs1048709*A ՄԱ-ի համար՝0.04 vs. 0.04; OR=1.06; 95% CI: 0.54-2.09; $P_{nom}$=1 և 0.0755 vs. 0.0755; OR=1; 95% CI: 0.5-2; $P_{nom}$=1)։

**Աղյուսակ 3.11.**

**Կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի ուսումնասիրված 2 ԵՆՊ-ների բնութագիրը։**

| **ԵՆՊ** | **Ալելներ** | **ՄԱ-ի հաճախ.** | **Բաշխումն ըստ Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևի (*P*-ի արժեք)** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **ԻԿ հիվանդներ** | **Առողջներ** |
| **rs12614** | C/T | 0.251 / T | 0.26 | 0.43 |
| **rs1048709** | G/A | 0.04 / A | 0.27 | 0.56 |

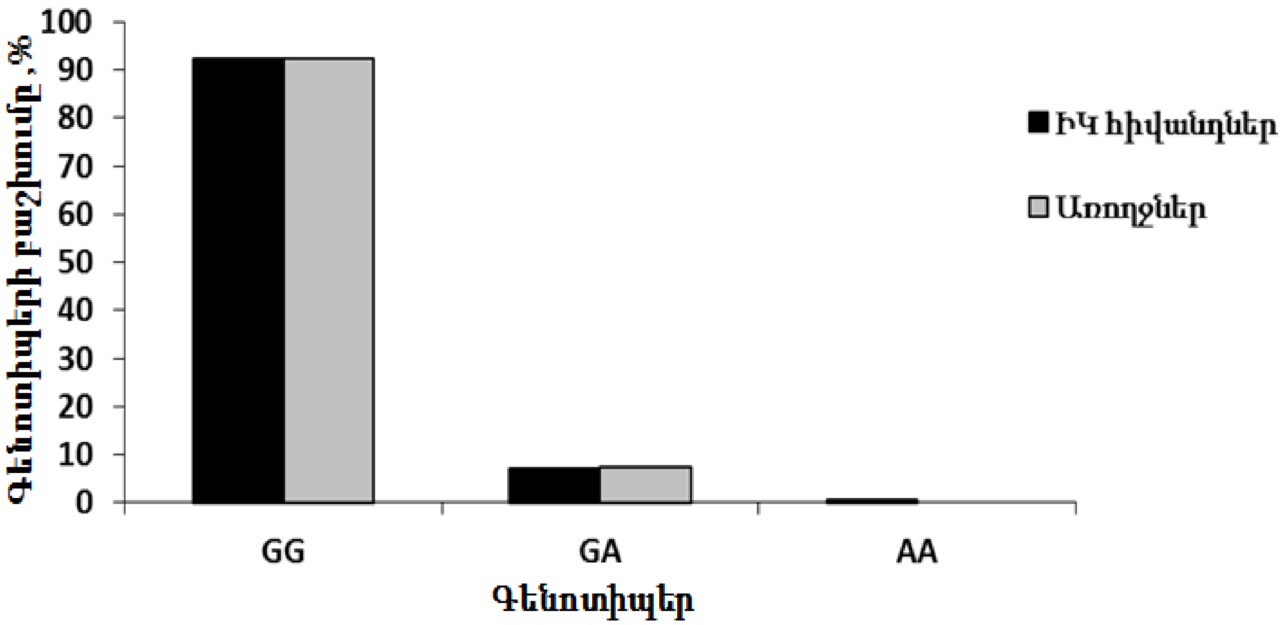
ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *CFB* գենի ուսումնասիրված 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ները կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.13-ում։ Համաձայն ստացված արդյունքների, նշված ԵՆՊ-ների և ԻԿ-ով հիվանդների կլինիկական բնութագրերի միջև որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել։

**Աղյուսակ 3.12.**

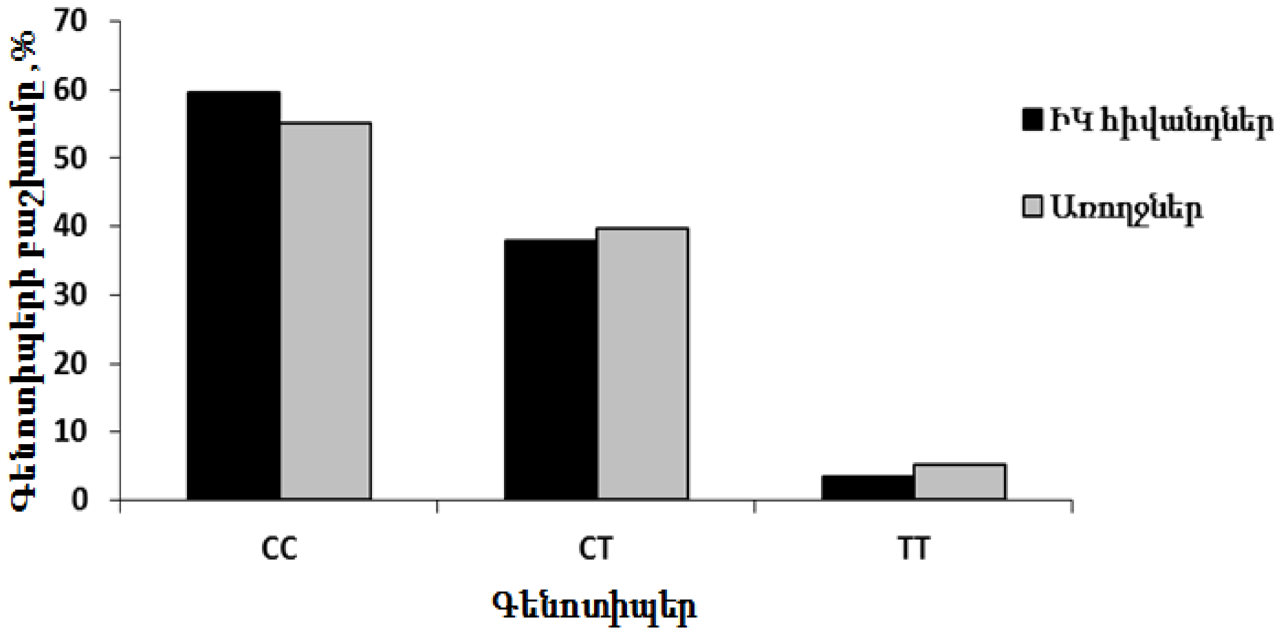
**Կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի ուսումնասիրված rs12614 և rs1048709 պոլիմորֆիզմների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ի և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

| ԵՆՊ | Հետազոտվող խմբեր | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ-ը կրողների հաճախ. (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs12614 | **Գենոտիպեր** | **CC** | **CT** | **TT** | **C** | **T** | **T** |
| | **ԻԿ հիվանդներ** | 134(59.6) | 83(37.9) | 8(3.5) | 351(78) | 99(22) | 91(40.4) |
| | **Առողջներ** | 124(55.1) | 89(39.6) | 12(5.3) | 337(74.9) | 113(25) | 101(44.9) |
| | **OR (95% CI)** | | | 0.88 (0.66-1.16) | | 1.06 (0.5-2.09) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 0.39 (1) | | 0.3 (1) | |
| rs1048709 | **Գենոտիպեր** | **GG** | **GA** | **AA** | **G** | **A** | **A** |
| | **ԻԿ հիվանդներ** | 208(92.5) | 16(7.11) | 1(0.44) | 432(96) | 18(4) | 17(7.55) |
| | **Առողջներ** | 208(92.45) | 17(7.55) | 0(0) | 433(96) | 17(4) | 17(7.55) |
| | **OR (95% CI)** | | | 0.84 (0.62-1.15) | | 1 (0.5-2) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 1 (1) | | 1 (1) | |

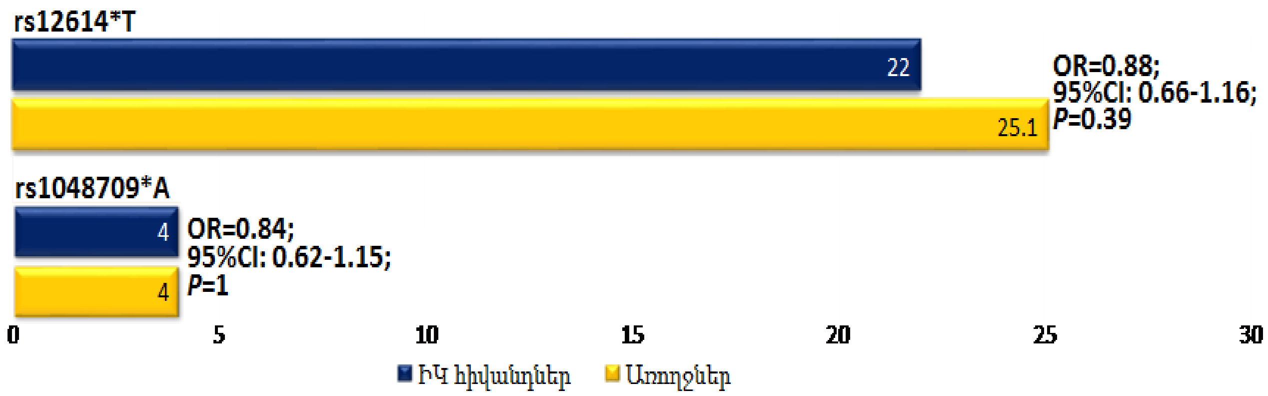
Այսպիսով, համաձայն գենոտիպավորման արդյունքների, *CFB* գենի rs12614 և rs1048709 պոլիմորֆիզմները չեն ցուցաբերում որևէ ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ: Նշված պոլիմորֆիզմները մանրամասն ներկայացված են 2.3.1 ենթագլխում: rs12614 ԵՆՊ-ը (R32W) գտնվում է *CFB* գենի 2-րդ էկզոնում, որի դեպքում C/T նուկլեոտիդային փոփոխության արդյունքում սինթեզվող պոլիպեպտիդային շղթայում 32-րդ դիրքում արգինին ամինաթթուն փոխարինվում է տրիպտոֆանով: *CFB* գենի 32W տարբերակը ցուցաբերում է ավելի թույլ աֆինություն C3b բաղադրիչի նկատմամբ՝ նվազեցնելով C3bB-ի ձևավորումը և լիտիկ ակտիվությունը [Montes et al., 2009]:




Նկար 3.9. Կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի ուսումնասիրված rs12614 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




Նկար 3.10. Կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի ուսումնասիրված rs1048709 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




**Նկար 3.11.** ***CFB*** **գենի rs12614*T և rs1048709*A ՄԱ-ների հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

*CFB* գենի rs1048709 պոլիմորֆիզմը գտնվում է 3-րդ էկզոնում, սակայն, ի տարբերություն rs12614 ԵՆՊ-ի, համանիշական ԵՆՊ է [Montes et al., 2009]:

Այսպիսով, համաձայն ԻԿ-ով հիվանդ և առողջ անձանց գենոտիպավորման արդյունքների, *CFB* գենի ուսումանսիրված rs12614 և rs1048709 պոլիմորֆիզմները չեն ցուցաբերում որևէ ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ: Նշված պոլիմորֆիզմների մասին մանրամասն տեղեկատվութունը ներկայացված է 2.3.1 ենթագլխում:

rs12614 ԵՆՊ-ը (R32W) գտնվում է *CFB* գենի 2-րդ էկզոնում, որի դեպքում C/T նուկլեոտիդային փոփոխության արդյունքում սինթեզվող պոլիպեպտիդային շղթայում 32-րդ դիրքում արգինին ամինաթթուն փոխարինվում է տրիպտոֆանով: *CFB* գենի 32W տարբերակը ցուցաբերում է ավելի թույլ աֆինություն C3b բաղադրիչի նկատմամբ՝ նվազեցնելով C3bB-ի ձևավորումը և լիտիկ ակտիվությունը [Montes et al., 2009]:

*CFB* գենի rs1048709 պոլիմորֆիզմը գտնվում է 3-րդ էկզոնում, սակայն, ի տարբերություն rs12614 ԵՆՊ-ի, համանիշական ԵՆՊ է [Montes et al., 2009]:

Մեր լաբորատորիայում նախկինում կատարված աշխատանքներում հայտնաբերվել է, որ *CFB* գենի rs12614*T ՄԱ-ի ժառանգումն իջեցնում է շիզոֆրենիայով հիվանդանալու ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում, մինչդեռ ՀՏՍԽ-ի և նշված ԵՆՊ-ի միջև ասոցիացիան բացակայում է: Ինչ վերաբերում է երկրորդ ուսումնասիրված ԵՆՊ-ի՝ rs1048709, այդ պոլիմորֆիզմի ասոցիացիան շիզոֆրենիայի և ՀՏՍԽ-ի հետ բացակայում է [Boyajyan et al., 2013; Boyajyan et al., 2015]:

Աղյուսակ 3.13.

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *CFB* գենի 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| Գեն / ԵՆՊ | *CFB* rs12614 | | *CFB* rs1048709 | |
|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմ.** | 35% | 33% | 33.3% | 33.3% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.859 | | 1.000 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 10.4+/-3.9 | 10+/-3.7 | 10.5+/-4 | 8+/-4.3 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.563 | | 0.119 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 19% | 40% | 27.3% | 0% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.125 | | 0.396 | |
| **Մահացություն** | 57.7% | 40% | 52.3% | 50% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.239 | | 0.950 | |
| **Բուժման տևողություն** | 16+/-9 | 13.4+/-7.7 | 15+/-8 | 14+/-12 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.346 | | 0.893 | |
| **ՀՏ-ի արդյունքներ** | 100+/-173 | 108+/-163 | 110+/-175 | 50+/-56 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.567 | | 0.704 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 51/49% | 46/54% | 48/52% | 45/55% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.631 | | 0.872 | |

rs12614 պոլիմորֆիզմի հնարավոր ասոցիացիան ԴԲԴ-ի հետ ուսումնասիրվել է մի քանի հետազոտական խմբերի կողմից, սակայն տացված արդյունքները կրկին հակասական են: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ 32W տարբերակը հանդիսանում է պաշտպանիչ գործոն ԴԲԴ-ով հիվանդանալու համար, ինչը հաստատում է այդ պոլիմորֆիզմի ֆունկցիոնալ ազդեցությունը կոմպլեմենտի համակարգի վրա [Hughes et al., 2011]: Մինչդեռ մի քանի հետազոտությունների արդյունքների համաձայն, rs12614 պոլիմորֆիզմի ասոցացիան ԴԲԴ-ի հետ բացակայում է [Gold et al., 2006; Kaur et al., 2010]: Ինչ վերաբերվում է rs1048709 պոլիմորֆիզմին, ապա ցույց է տրվել, որ այն ասոցացված է առաջնային անոթենաբորբի [Yang et al., 2012] և շաքարային ռեթինոպաթիայի հետ [Wang et al., 2013], իսկ ԴԲԴ-ի հետ նշված ԵՆՊ-ի ասոցիացիան բացակայում է [Richardson et al., 2009]:

## 3.2. Սինապտիկ պլաստիկության սպիտակուցներ կոդավորող գեների ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

### 3.2.1. Կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող *CPLX2* գենի ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

Գլյուտամատով հարուցված էքսայտոտոքսիկությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզի գլխավոր գործընթացներից մեկն է [Kristián et al., 1998]: ԻԿ-ի ժամանակ դիտվող կալցիումի ներբջջային քանակի ավելացումը հանգեցնում է գլյուտամատային ռեցեպտորների գերակտիվացմանը և դրան հաջորդող էքսայտոտոքսիկությանն ու հյուսվածքների վնասմանը: Կալցիում-կախյալ գլյուտամատի նման անջատումն իրենից ներկայացնում է SNARE-կախյալ (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor – լուծելի N-էթիլմալեիմիդ-զգայուն գործոնին կից սպիտակուցի ռեցեպտոր) սինապտիկ բշտիկների էկզոցիտոզի գործընթաց [Jahn et al., 2006]:

Կոմպլեքսինները սպիտակուցների ընտանիք են, որոնք մասնակցում են միջնորդանյութերի անջատմանը և սինապտիկ պլաստիկության պահպանմանը: Այդ սպիտակուցները մասնակցում են SNARE-միջնորդավորված էկզոցիտոզին [Maximov et al., 2009]: Վերջերս հայտնաբերվել է, որ ԻԿ-ի կենդանական մոդելների մոտ SNARE ուղու արգելակումը և կոմպլեքսին 2-ը կոդավորող գենի լռեցումը նվազեցնում են վնասված օջախի մեծությունը, նյարդաբանական խանգարումները և գլյուտամատի ցածր մակարդակով ուղեկցվող նեյրոնների նեկրոզը: Ցույց է տրվել նաև, որ կոմպլեքսին 2 սպիտակուցն ԻԿ-ի պաթոգենեզում հանդիսանում է NADPH օքսիդազի կողմից ձևավորված թթվածնի ակտիվ ձևերը և գլյուտամատով միջնորդավորված նեյրոնների էքսայտոտոքսիկությունը կապող կենտրոնական մոլեկուլ: Բացի վերը նշվածից, ԻԿ-ի կենդանական մոդելների մոտ դիտվել է նաև ուղեղում կոմպլեքսին 2 սպիտակուցի գերսինթեզ [Wang et al., 2013]:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը, մեր աշխատանքի նպատակն էր ուսումնասիրել կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող գենի ԵՆՊ-ների հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի ռիսկի հետ: Կոմպլեքսին 2 կոդավորող գենը՝ *CPLX2,* գտնվում է 5-րդ քրոմոսոմի *q*-թևի վրա՝ 5q35.2 բենդում, կազմված է 87482 նուկլեոտիդային զույգից և 7 էկզոններից: Հետազոտության արդյունքում ընտրվել են *CPLX2* գենի 2 ԵՆՊ-ներ՝

rs1366116 և rs3892909՝ հաշվի առնելով նշված պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ների հանդիպման հաճախականությունը և դրանց ֆունկցիոնալ նշանակությունը (Ենթագլուխ 2.3.1)։

Վերը նշված պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի հետ պարզելու համար իրականացվել է հիվանդների և առողջների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորում, որից հետո ստացված տվյալները ենթարկվել են համեմատական վերլուծության։ Հարկ է նշել, որ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում հիվանդների և ստուգիչ խմբում ստացված գենոտիպերի բաշխումը համապատասխանում է Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (Աղյուսակ 3.14)։

**Աղյուսակ 3.14.**

**Կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող *CPLX2* գենի ուսումնասիրված 2 ԵՆՊ-ների բնութագիրը։**

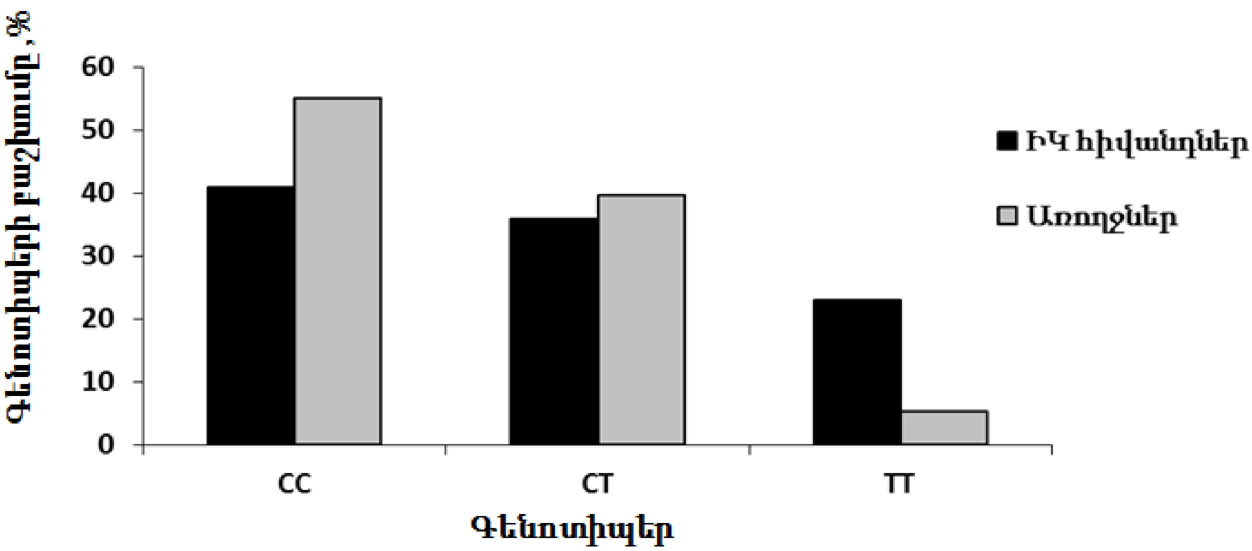
| ԵՆՊ | Ալելներ | ՄԱ-ի հաճախ. | Բաշխումն ըստ Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևի (*P*-ի արժեք) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ԻԿ հիվանդներ | Առողջներ |
| **rs1366116** | C/T | 0.053 / T | 0.12 | 0.44 |
| **rs3892909** | T/C | 0.2 / C | 0.9 | 0.48 |

Ստացված արդյունքների համաձայն, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 3.15-ում, *CPLX2* գենի rs1366116*T ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականությունը և նշված ալելը կրողների հանդիպման հաճախականությունը հիվանդների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է՝ համապատասխանաբար 1.45 (0.414 vs. 0.28; OR=1.82; 95% CI: 1.35-2.45; $P_{nom}$=6.9E-5; վիճակագրական ուժը=74.12%) և 1.35 (0.629 vs. 0.47; OR=0.5; 95% CI: 0.338-0.755; $P_{nom}$=0.0008) անգամ, ի համեմատ առողջ անձանց։ Ինչ վերաբերվում է *CPLX2* գենի ուսումնասիրված մյուս՝ rs3892909 պոլիմորֆիզմին (Նկար 3.12, 3.13 և 3.14), ապա, համաձայն մեր կողմից ստացված տվյալների, rs3892909*C ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականության և նշված ալելը կրողների քանակի վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև չի հայտնաբերվել (համապատասխանաբար 0.47 vs. 0.46; OR=1.06; 95% CI: 0.8-1.4; $P_{nom}$=0.7 և 0.721 vs. 0.72; OR=0.99; 95% CI: 0.64-1.55; $P_{nom}$=1)։

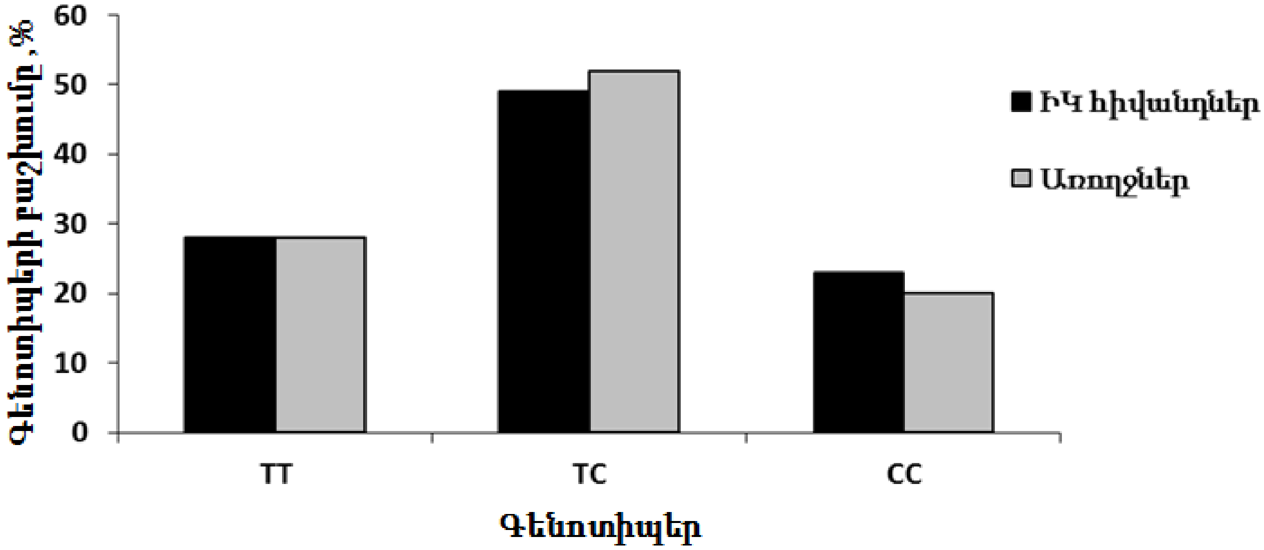
Աղյուսակ 3.15.

**Կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող *CPLX2* գենի ուսումնասիրված rs1366116 և rs3892909 պոլիմորֆիզմների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ի և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

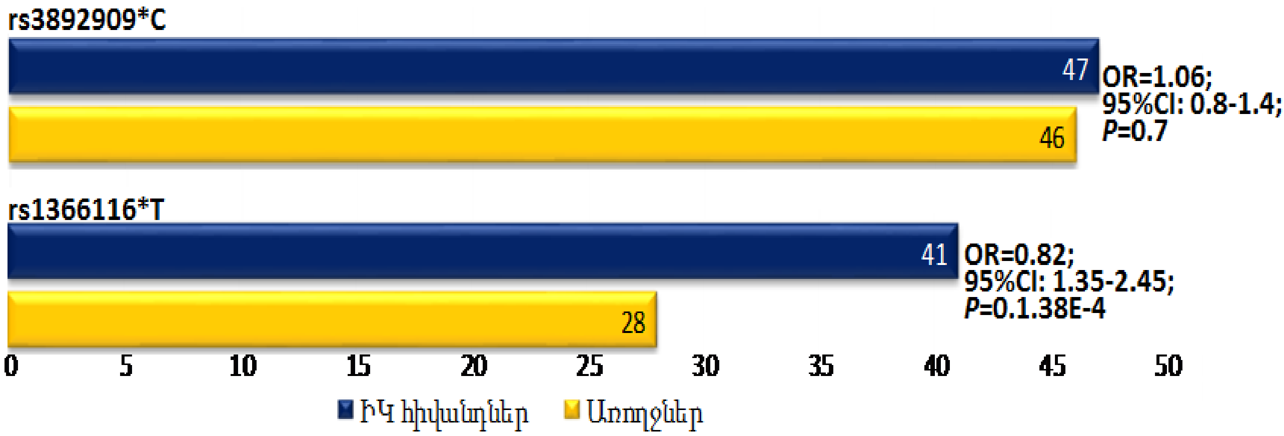
| ՆՍՊ | Հետազոտվող խմբեր | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ-ը կրողների հաճախ. (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs1366116 | Գենոտիպեր | CC | CT | TT | C | T | T |
| | ԻԿ հիվանդներ | 65(37.2) | 75(42.8) | 35(20) | 205(58.6) | 145(41.4) | 110(62.9) |
| | Առողջներ | 124(55.1) | 89 (39.6) | 12 (5.3) | 324(72) | 126(28) | 106(47) |
| | OR (95% CI) | | | 0.82 (1.35-2.45) | | 0.5 (0.34-0.76) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 6.9E-5 (1.38E-4) | | 0.0008 (0.002) | |
| rs3892909 | Գենոտիպեր | TT | TC | CC | T | C | C |
| | ԻԿ հիվանդներ | 48(28) | 85(49) | 39(23) | 181(53) | 163(47) | 124(72.1) |
| | Առողջներ | 63(28) | 117(52) | 45(20) | 243(54) | 207(46) | 162 (72) |
| | OR (95% CI) | | | 1.06 (0.8-1.4) | | 0.99 (0.64-1.55) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 0.7 (1) | | 1 (1) | |




**Նկար 3.12.** Կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող *CPLX2* գենի ուսումնասիրված rs1366116 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




**Նկար 3.13. Կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող *CPLX2* գենի ուսումնասիրված rs3892909 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**




**Նկար 3.14. *CPLX2* գենի rs3892909*C և rs1366116*T ՄԱ-ների հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

ԻԿ-ի հետ *CPLX2* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա տարիքային տարբերության ազդեցությունը պարզաբանելու համար իրականացված ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.16-ում: Համաձայն նշված վերլուծության, *CPLX2* գենի ուսումնասիրված 2 ԵՆՊ-ներից rs1366116-ը ցուցաբերել է դրական ասոցիացախա ԻԿ-ի հետ (OR=2.357; 95% CI: 1.355-4.099; $P_{nom}$=0.002):

Աղյուսակ 3.16.

**Հիվանդների մոտ տարիքային տարբերության ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ *CPLX2* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա:**

| Ցուցանիշներ | Ռեգրեսիայի գործակից (B) | Ստանդարտ սխալ (SE) | Ազատության աստիճան (df) | *P* | OR | 95% C.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **rs1366116 (1)** | 0.857 | 0.282 | 1 | 0.002 | 2.357 | 1.355-4.099 |
| **rs3892909 (1)** | 0.206 | 0.289 | 1 | 0.476 | 1.228 | 0.698-2.162 |
| **Տարիք** | 0.131 | 0.014 | 1 | 0.000 | 1.140 | 1.109-1.172 |
| **Հաստատուն** | -8.433 | 0.974 | 1 | 0.000 | 0.000 | - |

**-2 Log likelihood**=210.460

**Հոսմերի Լեմեշովի թեստ** (Chi-square=13.743; df=8; *P*=0.089)

ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *CPLX2* գենի ուսումնասիրված 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.17-ում: Համաձայն ստացված արդյունքների, նշված ԵՆՊ-ների և ԻԿ-ով հիվանդների կլինիկական բնութագրերի միջև որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել:

Այսպիսով, համաձայն ԻԿ-ով հիվանդ և առողջ անձանց գենոտիպավորման արդյունքների, *CPLX2* գենի՝ մեր կողմից ընտրված 2 ԵՆՊ-ներից մեկը՝ rs1366116, ասոցացված է ԻԿ-ի հետ, ընդ որում, T ՄԱ-ի ժառանգումը բարձրացնում է ԻԿ-ով հիվանդանալու ռիսկը: Հարկ է նշել նաև, որ *CPLX2* գենի մյուս՝ rs3892909 պոլիմորֆիզմը չի ցուցաբերել որևէ ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ: Ի դեպ, rs1366116 ԵՆՊ-ը գտնվում է *CPLX2* գենի 5′ ծայրում, իսկ rs3892909 ԵՆՊ-ը՝ 1-ին ինտրոնում:

Մեր լաբորատորիայում նախկինում կատարված աշխատանքների արդյունքում հայտնաբերվել է, որ *CPLX2* գենի rs1366116*T ՄԱ-ը հանդիսանում է ռիսկի, իսկ rs3892909*T տարբերակը՝ պաշտպանիչ գործոն շիզոֆրենիայի նկատմամբ, մինչդեռ շիզոֆրենիայով տառապողների և առողջ անձանց արյան պլազմայում կոմպլեքսին 2 սպիտակուցի մակարդակի նշանակալի տարբերություն և *CPLX2* գենի նշված պոլիմորֆիզմների ու արյան պլազմայում այդ սպիտակուցի մակարդակի միջև նշանակալի ասոցիացիա չի դիտվել [Zakharyan et al., 2014]:

Մեր լաբորատորիայում *CPLX2* գենի ֆունկցիոնալ կարգավիճակն ուսումնասիրվել է նաև ՀՏՍԽ-ի ժամանակ: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ կոմպլեքսին 2 սպիտակուցի մակարդակը նշանակալի ցածր է ՀՏՍԽ հիվանդների մոտ, իսկ *CPLX2* գենի rs1366116*T ՄԱ-ի ժառանգումը բարձրացնում է այդ հիվանդության առաջացման ռիսկը: Այնուամենայնիվ, չի հայտնաբերվել որևէ ասոցիացիա rs3892909 պոլիմորֆիզմի և ՀՏՍԽ-ի մեջև [Boyajyan et al., 2015]:

**Աղյուսակ 3.17.**

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *CPLX2* գենի 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| **Գեն / ԵՆՊ** | ***CPLX2* rs1366116** | | ***CPLX2* rs3892909** | |
|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմություն** | 42% | 23% | 27% | 33% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.094 | | 0.576 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 10+/-4.5 | 10+/-3.8 | 10+/-3.9 | 10+/-4.2 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.767 | | 0.860 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 26% | 29% | 22% | 32% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.815 | | 0.471 | |
| **Մահացություն** | 48% | 54% | 50% | 53.5% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.667 | | 0.815 | |
| **Բուժման տևողություն** | 15.6+/-8.5 | 14.8+/-8.9 | 14.5+/-7.6 | 16+/-9.24 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.765 | | 0.669 | |
| **ՀՏ-ի արդյունքներ** | 111+/-146 | 101+/-151.5 | 113+/-186 | 111+/-151 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.734 | | 0.323 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 44/56% | 55/45% | 46/54% | 53/47% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.257 | | 0.493 | |

Ամփոփելով վերը նշվածը, կարող ենք փաստել, որ *CPLX2* գենի rs1366116 ԵՆՊ-ը հայկական պոպուլյացիայում հանդիսանում է ռիսկի գործոն ոչ միայն ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման, այլ նաև շիզոֆրենիայի և ՀՏՍԽ-ի համար, որոնք, ինչպես և ԻԿ-ը, բնութագրվում են սինապտիկ պլաստիկության խախտումներով: Սա հաստատում է կոմպլեքսին 2-ի կարևոր դերը սինապտիկ պլաստիկության խանգարումների զարգացման գործընթացում:

### 3.2.2. Նետրին G1 սպիտակուցը և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող *NTNG1* և *BDNF* գեների ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

Վերջին շրջանի հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սինապտիկ պլաստիկության խախտումների հետ կապված գեներն ազդում են ինչպես ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման, այնպես էլ կաթվածից հետո վատ վերականգնման վրա [Cramer et al., 2010]: Այդ առումով հետաքրքրություն են ներկայացնում այն գեները, որոնք կոդավորում են սինապտիկ պլաստիկության մեջ ներգրավված սպիտակուցները, որոնցից են նաև նետրին G1 սպիտակուցը և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը (BDNF-Brain derived neurotrophic factor):

Նետրին G1 սպիտակուցը կոդավորող գենը՝ *NTNG1,* գտնվում է 1-ին քրոմոսոմի p ուսի վրա՝ 1p13.3 բենդում, կազմված է 341937 նուկլեոտիդային զույգից և 11 էկզոնից [Aoki-Suzuki et al., 2005 ]: Նետրին G1 սպիտակուցն իրենից ներկայացնում է աքսոնների աճի սպիտակուց, որը ներգրավված է սինապտիկ պլաստիկության գործընթացում, և, ի տարբերություն այլ նետրինների, գլիկոզիլ ֆոսֆատիդիլինոզիտոլային մնացորդով խարսխված է պլազմատիկ թաղանթին և կարգավորում է աքսոնների ու դենդրիտների աճը [Nakashiba et al., 2000]: Մասնավորապես, այդ սպիտակուցը նպաստում է տեսաթմբակեղևային աքսոնների աճին, խթանում է դրդող սինապսների առաջացմանը և մասնակցում է կեղևում ու հիպոկամպում ենթադենդրիտային սեգմենտացիային [Kim et al., 2006; Nishimura-Akiyoshi et al., 2007]:

Բացի այդ, հայտնաբերվել է, որ նետրին G1-ը ներգրավված է իմունային պատասխանի գործընթացներում, որոնք հանդիսանում են ԻԿ-ի պաթոգենեզի գլխավոր բաղադրիչ [Kaindl et al., 2012]: Այսպես, ենթադրվում է, որ այդ սպիտակուցը մասնակցում է N-մեթիլ-D-ասպարտատ ռեցեպտորների ակտիվացմանը, ինչը հանգեցնում է բորբոքային գործընթացների մոդուլյացիային և խթանում ուղեղում նեյրոնների մահվան գործընթացները [Aoki-Suzuki et al., 2005; Kaindl et al., 2012]: Ենթադրվում է, որ նետրին G1-ն արգելակում է լեյկոցիտների քեմոտաքսիսը դեպի միկրոգլիա [Karlstetter et al., 2011]: Հետաքրքիր է, որ, համաձայն վերջին շրջանի հետազոտությունների, այդ սպիտակուցը մասնակցում է գլյուտամատային նեյրոնային շղթաների առաջացմանը [Kim et al., 2006]: Ինչպես նաև, հայտնի է, որ գլյուտամատային ռեցեպտորների ազդանշանային ուղիների խախտումները ներգրավված են ԻԿ-ի պաթոգենեզում [Kristián et al., 1998]:

Ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող գենը՝ *BDNF,* գտնվում է 11-րդ քրոմոսոմի p ուսի վրա՝ 11p13 բենդում, կազմված է 67165 նուկլեոտիդային զույգից և 12 էկզոնից: Ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը նորմալ և իշեմիկ հյուսվածքներում կարգավորում է նեյրոնների գոյատևումը, մասնագիտացումը, սինապտիկ պլաստիկությունը և անոթագոյացումը [Chao, 2003; Wagner et al., 2005]: Այս աճի գործոնը կարևոր դեր ունի ԻԿ-ի ժամանակ ուղեղի նեյրոնների պլաստիկության և վերականգնման գործընթացներում և կենդանիների ԻԿ-ի մոդելների մոտ դրսևորում է նեյրոպաշտպանիչ ազդեցություն [Yamashita et al., 1997; Wagner et al., 2005]:

Վերջին տարիներին *BDNF* գենի պոլիմորֆիզմներն ուսումնասիրվել են տարբեր հիվանդությունների և դրանց ելքի հետ հնարավոր ասոցիացիաների բացահայտման նպատակով, մասնավորապես, բազմակի սկլերոզի, Ալցհեյմերի և Պարկինսոնի հիվանդությունների ժամանակ, մինչդեռ կաթվածի հետ հնարավոր ասոցիացիաների կլինիկական ուսումնասիրությունները բավականին քիչ են հանդիպում [Gao et al., 2010; Cerasa et al., 2010]:

Աշխատանքի այս փուլում հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել *NTNG1* և *BDNF* գեների համապատասխանաբար rs628117 և rs6265 պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ: Նշված ԵՆՊ-ների մասին մանրամասն տեղեկատվությունը ներկայացված է 2.3.1 ենթագլխում:

Վերը նշված պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի հետ պարզելու համար իրականացվել է հիվանդների և առողջների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորում, որից հետո ստացված տվյալները ենթարկվել են համեմատական վերլուծության: Հարկ է նշել, որ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում հիվանդների և ստուգիչ խմբում ստացված գենոտիպերի բաշխումը համապատասխանում է Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (Աղյուսակ 3.18):

**Աղյուսակ 3.18.**

**Նետրին G1 սպիտակուցը և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող համապատասխանաբար *NTNG1* և *BDNF* գեների ուսումնասիրված ԵՆՊ-ների բնութագիրը:**

| Գեն/ ԵՆՊ | Ալելներ | ՄԱ-ի հանդիպման հաճախ. | Բաշխումն ըստ Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևի (*P*-ի արժեք) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ԻԿ հիվանդներ | Առողջներ |
| ***NTNG1* rs628117** | A/G | 0.43 / G | 0.79 | 0.075 |
| ***BDNF* rs6265** | G/A | 0.19 / A | 0.16 | 0.29 |

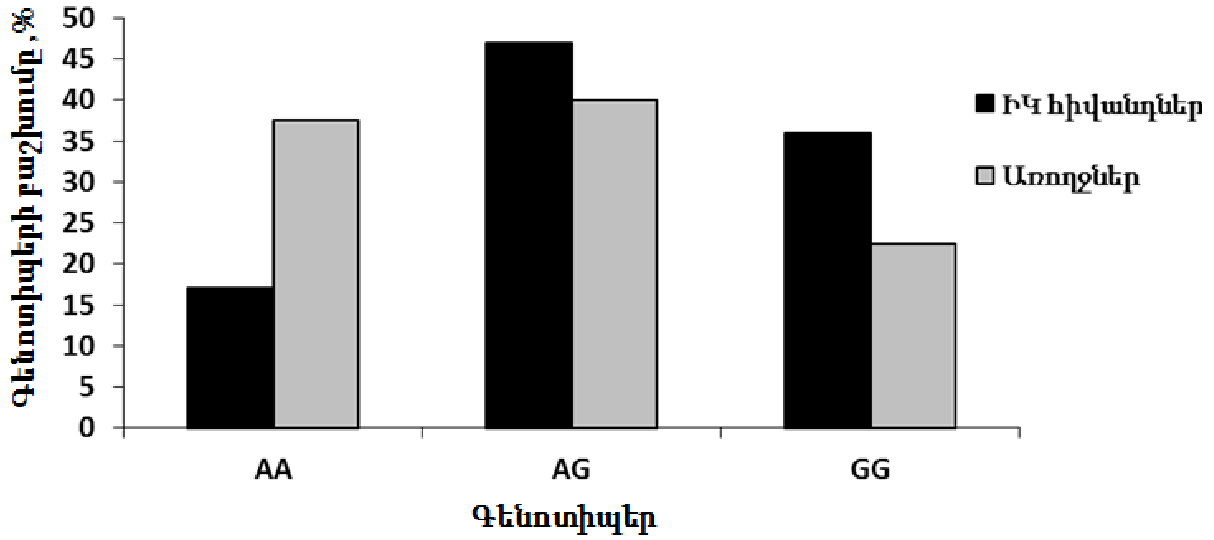
Ստացված արդյունքների համաձայն, որոնք ներկայացված են աղյուսակ 3.19-ում, *NTNG1* գենի rs628117*G ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականությունը և նշված ալելը կրողների հաճախականությունն ԻԿ-ով հիվանդների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է՝ համապատասխանաբար 1.38 (0.59 vs. 0.43; OR=1.94; 95% CI: 1.37-2.77; $P_{nom}$=0.0002; վիճակագրական ուժը=95.24%) և 1.31 (0.83 vs. 0.625; OR=0.35; 95% CI: 0.195-0.625; $P_{nom}$=0.0003; վիճակագրական ուժը=95.24%) անգամ, համեմատած առողջ անձանց հետ (Նկարներ 3.15 և 3.16):

Ինչ վերաբերվում է *BDNF* գենի rs6265 պոլիմորֆիզմին, ապա, համաձայն ստացված տվյալների (Նկարներ 3.17 և 3.18), rs6265*A ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականության և նշված ալելը կրողների քանակի վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերի միջև չի հայտնաբերվել (համապատասխանաբար 0.5 vs. 0.33; OR=1.12; 95% CI: 0.69-1.8; $P_{nom}$=0.65 և 0.34 vs. 0.35; OR=0.95; 95% CI: 0.56-1.61, $P_{nom}$=0.85):

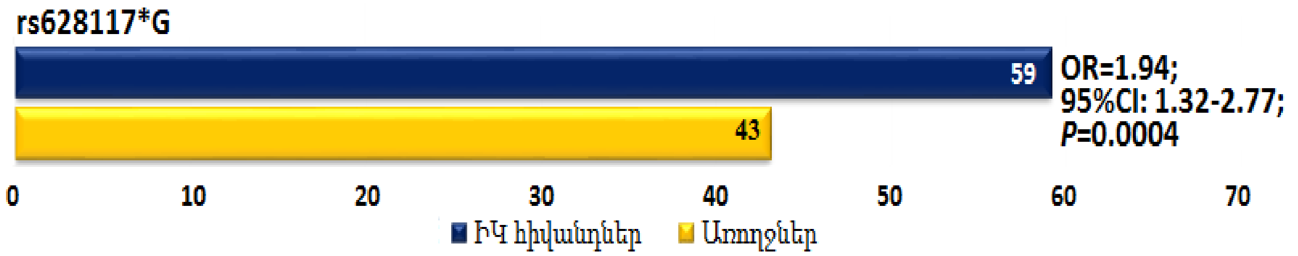
Աղյուսակ 3.19.

**Նետրին G1 սպիտակուցը կոդավորող *NTNG1* գենի ուսումնասիրված rs628117 և ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող *BDNF* գենի ուսումնասիրված rs6265 պոլիմորֆիզմների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ների և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

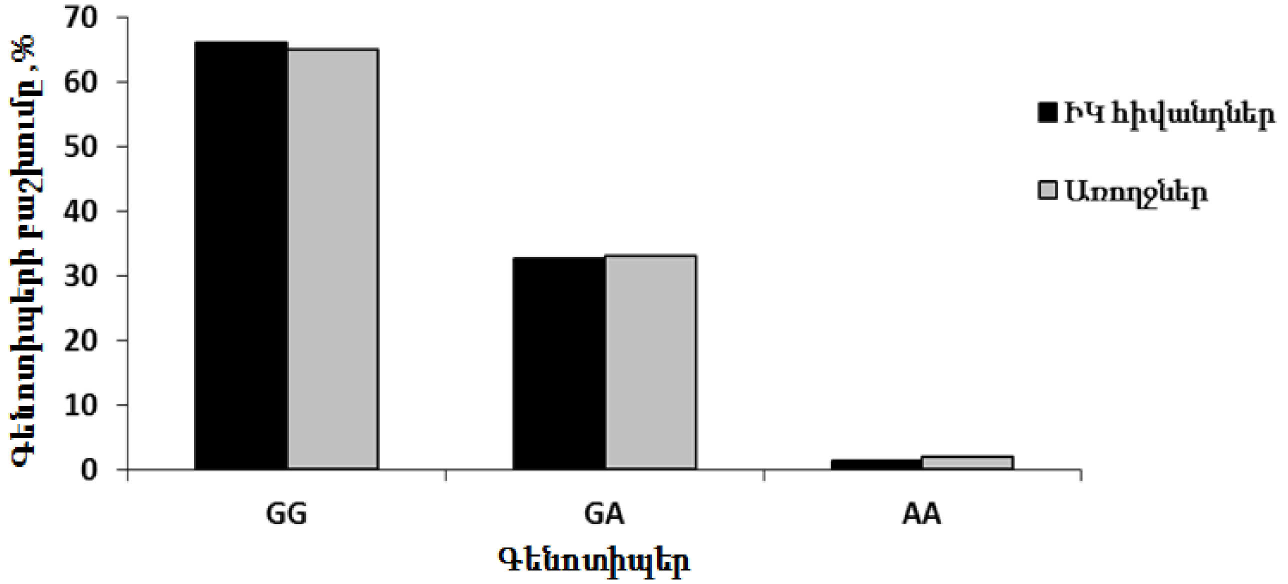
| Գեն ՆՆՊ | Հետազոտվող խմբեր (%) | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ կրողների հաճախ. (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *NTNG1* rs628117 | Գենոտիպեր | AA | AG | GG | A | G | G |
| | ԻԿ հիվանդներ | 22 (17) | 60 (47) | 45 (36) | 104 (41) | 150 (59) | 105 (83) |
| | Առողջներ | 48 (37.5) | 51 (40) | 29(22.5) | 147 (57) | 109 (43) | 80 (62.5) |
| | OR (95% CI) | | | 1.94 (1.37-2.77) | | 0.35 (0.195-0.625) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 0.0002 (0.0004) | | 0.0003 (0.0006) | |
| *BDNF* rs6265 | Գենոտիպեր | GG | GA | AA | G | A | A |
| | ԻԿ հիվանդներ | 93 (66) | 46 (32.6) | 2 (1.4) | 232 (82) | 50 (18) | 48 (34) |
| | Առողջներ | 68 (65) | 35 (33) | 2 (2) | 171 (81) | 33 (19) | 37 (35) |
| | OR (95% CI) | | | 1.12 (0.69-1.8) | | 0.95 (0.56-1.61) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 0.65 (1) | | 0.85 (1) | |



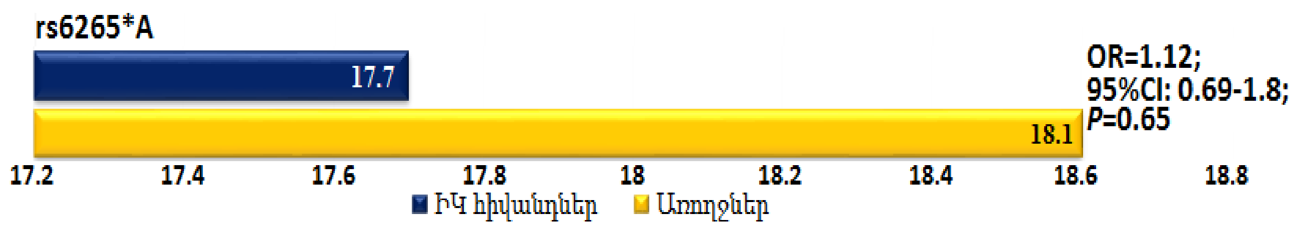

Նկար 3.15. Նետրին G1 սպիտակուցը կոդավորող *NTNG1* գենի ուսումնասիրված rs628117 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




Նկար 3.16. *NTNG1* գենի rs628117*G ՄԱ-ի հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




Նկար 3.17. Ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը կոդավորող *BDNF* գենի ուսումնասիրված rs6265 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:




Նկար 3.18. *BDNF* գենի rs6265*A ՄԱ-ի հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:

**Աղյուսակ 3.20.**

**Հիվանդների մոտ տարիքային տարբերության ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ *NTNG1* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա:**

| Ցուցանիշներ | Ռեգրեսիայի գործակից (B) | Ստանդարտ սխալ (SE) | Ազատության աստիճան (df) | *P* | OR | 95% C.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **rs628117** | - | - | 2 | 0.083 | - | - |
| **rs628117(1)** | 1.100 | 0.854 | 1 | 0.198 | 3.005 | 0.563-16.025 |
| **rs628117(2)** | 2.229 | 1.006 | 1 | 0.027 | 9.289 | 1.293-66.738 |
| **Տարիք** | 0.302 | 0.057 | 1 | 0.000 | 1.353 | 1.209-1.513 |
| **Հաստատուն** | -16.364 | 3.097 | 1 | 0.000 | 0.000 | - |

**-2 Log likelihood**=63.978
**Հոսմերի Լեմեշովի թեստ** (Chi-squar=4.385; df=8, *P*=0.821)

ԻԿ-ի հետ *BDNF* և *NTNG1* գեների պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա տարիքային տարբերության ազդեցությունը պարզաբանելու համար իրականացված ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.20-ում: Համաձայն նշված վերլուծության *NTNG1* գենի rs628117 պոլիմորֆիզմի ՄԱ-ի հոմոզիգոտ՝ GG գենոտիպով հիվանդների քանակը վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է առողջների խմբում նշված գենոտիպով մարդկանց քանակից՝ հաշվի առնելով տարիքային տարբերությունը (OR=9.289; 95% CI: 1.293-66.738; *P*=0.027):

ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *BDNF* և *NTNG1* գեների ուսումնասիրված 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.21-ում: Համաձայն ստացված արդյունքների, նշված ԵՆՊ-ների և ԻԿ-ով հիվանդների կլինիկական բնութագրերի միջև որևէ տարբերություն չի հայտնաբերվել:

Այսպիսով, համաձայն գենոտիպավորման արդյունքների, *NTNG1* գենի՝ մեր կողմից ընտրված ԵՆՊ-ը՝ rs628117, ասոցացված է ԻԿ-ի հետ, և GG գենոտիպի ժառանգումը բարձրացնում է ԻԿ-ով հիվանդանալու ռիսկը: Ինչ վերաբերվում է *BDNF* գենի rs6265 պոլիմորֆիզմին, ապա վերջինիս ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ բացակայում է:

*NTNG1* գենի rs628117 (A/G) ԵՆՊ-ը գտնվում է գենի 9-րդ ինտրոնում և գենոմի բարձր շղթայակցման անկայունություն ունեցող հատվածում: Բացի դրանից, rs628117 պոլիմորֆիզմը գտնվում է այն հապլոտիպային բլոկում, որը ներառում է *NTNG1* գենի այլընտրանքային սփլայսինգի ենթարկվող էկզոնները, ինչը վկայում է այդ պոլիմորֆիզմի հնարավոր ֆունկցիոնալության մասին [Aoki-Suzuki et al., 2005]: Չնայած այն հանգամանքի, որ վերջերս ցույց է տրվել, որ *NTNG1* գենի rs628117 պոլիմորֆիզմը ասոցացված է շիզոֆրենիայի հետ ճապոնացիների պոպուլյացիայում [Aoki-Suzuki et al., 2005; Ohtsuki et al., 2008], այնուամենայնիվ, հայկական պոպուլյացիայում շիզոֆրենիայի և նշված պոլիմորֆիզմի միջև ասոցիացիան բացակայում է [Zakharyan et al., 2011]:

**Աղյուսակ 3.21.**

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *BDNF* և *NTNG1* գեների պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| Գեն / ԵՆՊ | *BDNF* rs6265 | | *NTNG1* rs628117 | |
|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմություն** | 34.6% | 46% | 50% | 53% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.444 | | 0.857 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 9.7+/-4 | 10+/-3.6 | 10+/-4.3 | 8.5+/-4 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.807 | | 0.283 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 26.5% | 25% | 36% | 27% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.921 | | 0.572 | |
| **Մահացություն** | 47% | 58% | 63.6% | 48.5% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.507 | | 0.389 | |
| **Բուժման տևողություն** | 13.9+/-8.5 | 18+/-8.6 | 15.4+/-8.7 | 15.3+/-8.7 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.117 | | 0.924 | |
| **ՀՏ-ի արդյունքներ** | 110+/-188 | 100+/-138 | 159+/-206 | 124+/-143 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.906 | | 0.913 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 43/57% | 47/53% | 37/63% | 46/54% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.688 | | 0.478 | |

Հարկ է նշել, որ նետրին G1 սպիտակուցի՝ նորմայից տարբեր էքսպրեսիա դիտվում է մի շարք հիվանդությունների ժամանակ, որոնք բնութագրվում են սինապտիկ պլաստիկության խանգարումներով, մասնավորապես, շիզոֆրենիայի, բիպոլյար խանգարման, քունքային բլթի էպիլեպսիայի և Ռետտի համախտանիշի ժամանակ [Aoki-Suzuki et al., 2005; Ohtsuki et al., 2008; Pan et al., 2010]: Այնուամենայնիվ, այս սպիտակուցի ֆունկցիոնալ ակտիվությունն ԻԿ-ի ժամանակ դեռևս չի ուսումնասիրվել: Թերևս սա առաջին աշխատանքն է, որը ցույց է տալիս *NTNG1* գենի ներգրավվածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզում:

*BDNF* գենի rs6265 պոլիմորֆիզմը հանգեցնում է 66-րդ կոդոնում վալինի փոխարինմանը մեթիոնինով (Val66Met): Ցույց է տրվել, որ այս պոլիմորֆիզմը ասոցացված է կեղևային և հիպոկամպային պլաստիկության, ուսուցման և հիշողության որոշ ձևերի հետ [McHughen et al., 2010]: Վերջերս մի շարք հետազոտություններում հայտնաբերվել է նաև նշված պոլիմորֆիզմի ասոցիացիան օբսեսիվ-կոմպուլսիվ խանգարման [Hall et al., 2003], նյարդային անորեքսիայի [Ribasés et al., 2004], բիպոլյար խանգարման [Lohoff et al., 2005] և շիզոֆրենիայի հետ [Numata et al., 2006]: Նախկինում մեր լաբորատորիայում կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հայկական պոպուլյացիայում rs6265*A ՄԱ-ը ասոցացված է շիզոֆրենիայի և ՀՏՍԽ-ի ռիսկի հետ [Zakharyan et al., 2011; Boyajyan et al., 2015]:

Գիտական գրականության մեջ կան բազմաթիվ աշխատանքներ, որոնք վերաբերվում են կաթվածի ժամանակ Val66Met պոլիմորֆիզմի ուսումնասիրությանը: Այսպես, կլինիկական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ Met ալելը ենթաուստայնային արյունազեղման ժամանակ բացասական է ազդում վերականգնողական գործընթացների վրա [Mirowska-Guzel et al., 2005]: ԻԿ-ի հետ նշված պոլիմորֆիզմի հնարավոր ասոցիացիայի հայտնաբերմանն ուղղված հետազոտությունների արդյունքները, սակայն, հակասական են: Այսպես, ԻԿ-ով 494 հիվանդների և 346 առողջ չինացիների գենոտիպավորման արդյունքում հայտնաբերվել է, որ rs6265 ԵՆՊ-ը ոչ միայն ասոցացված է ԻԿ-ի ռիսկի հետ, այլ նաև ՄԱ-ով հոմոզիգոտ՝ AA գենոտիպը կրող հիվանդների մոտ վերականգնողական գործընթացներն ավելի վատ են ընթանում, ինչը թույլ է տալիս *BDNF* գենի rs6265 պոլիմորֆիզմը առաջարկել որպես ԻԿ-ի համար կանխագուշակող բիոմարկեր և թերապևտիկ թիրախ [Zhao et al., 2013]: Այս ԵՆՊ-ի և ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի միջև ասոցիացիա է հայտնաբերվել նաև մեկ այլ հետազոտական խմբի կողմից Արևելյան Ասիայի պոպուլյացիայում [Kim et al., 2012]: Այս առումով հարկ է նշել, որ, ի տարբերություն վերը նկարագրված հետազոտության, մեր կողմից հայկական պոպուլյացիայում ԻԿ-ի հետ rs6265 պոլիմորֆիզմի ասոցիացիա չի հայտնաբերվել: Հնարավոր է, որ այս տարբերությունը պայմանավորված է էթնիկ առանձնահատկություններով, քանի որ, համաձայն աղյուսակ 3.6-ի տվյալների, հայկական պոպուլյացիայում այս պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումը վիճակագրորեն նշանակալի տարբերվում է չինական և ճապոնական պոպուլյացիաներում դիտվող բաշխումից, սակայն չի տարբերվում եվրոպական պոպուլյացիաներում հանդիպող բաշխումից:

### 3.2.3. Նեյրոնների աճի գործոնը և դրա ռեցեպտորը կոդավորող *NGF* և *NGFR* գների ուսումնասիրությունն իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

Նեյրոնների աճի գործոնը և դրա ռեցեպտորը նեյրոտրոֆինների ընտանիքի կարևոր ներկայացուցիչներ են, որոնք հանդիսանում են սինապտիկ և մորֆոլոգիական պլաստիկության կարևոր միջնորդանյութեր, մասնակցում են նեյրոնների աճին, գոյատևմանը և տարբերակմանը [McAllister et al., 1999]:

Նեյրոնների աճի գործոնը կոդավորող գենը՝ *NGF,* գտնվում է 1-ին քրոմոսոմի p ուսի վրա՝ 1p13.2 բենդում և կազմված է 52320 նուկլեոտիդային զույգից ու 5 էկզոններից: Նեյրոնների աճի գործոնը, բացի վերը նշված ֆունկցիաներից, մասնակցում է նաև իմունային պատասխանի կարգավորմանը: Այն էքսպրեսվում է իմունային օրգանների ու բջիջների մակերևույթին՝ մասնակցելով վերջիններիս տարբերակմանը: Հայտնի է, որ բորբոքային գործընթացների ժամանակ հյուսվածքներում նեյրոնների աճի գործոնի կոնցենտրացիան փոփոխվում է: Ցույց է տրվել, որ իմունային միջնորդանյութերը խթանում են այս նեյրոտրոֆինի սինթեզը [Vega et al., 2003]: Աուտոիմունային ու բորբոքային հիվանդություններով (ռևմատիկ հիվանդություններ, ալերգիա) տառապող հիվանդների մոտ բորբոքված հյուսվածքներում ուժեղանում է նեյրոնների աճի գործոնի սինթեզը [Aloe et al., 2012]: Նեյրոնների աճի գործոնի ակտիվ, հասուն ձևն առաջանում է իր նախորդի պրոտեոլիտիկ ճեղքման հետևանքով, որը զարգացման ընթացքում և արդեն հասուն օրգանիզմում ունի ոչ միայն նեյրոտրոֆիկ, այլ նաև նախա-ապոպտոզային հատկություններ: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը և նեյրոտրոֆին-4 սպիտակուցները սիմպաթիկ նեյրոններում խթանում են ապոպտոզը՝ փոխազդելով նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորի՝ $p75^{NTR}$ հետ, իսկ նշված սպիտակուցների էքսպրեսիան կարգավորվում է նեյրոնների աճի գործոնի կողմից [Deppmann et al., 2008]:

Նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորի գենը՝ *NGFR* (*$p75^{NTR}$*), գտնվում է 17-րդ քրոմոսոմի q ուսի վրա՝ 17q21.33 բենդում և կազմված է 19727 նուկլեոտիդային զույգից ու 6 էկզոններից: ԿՆՀ-ում այս ռեցեպտորը կատարում է մի շարք ֆունկցիաներ: Այն կարևոր դեր է խաղում նեյրոգենեզում, կարգավորում է սինապտոգենեզի և ավելորդ սինապսների հեռացման գործընթացները: Այն կապվում է ոչ միայն նեյրոնների աճի գործոնի, այլ նաև այլ նեյրոտրոֆինների հետ, ինչպիսիք են ուղեղի նեյրոտրոֆիկ գործոնը, նեյրոտրոֆին-3-ը և նեյրոտրոֆին-4-ը: Այս ռեցեպտորի կենսաբանական դերը կայանում է նրանում, որ այն մասնակցում է կապպա-B կորիզային գործոնի և ապոպտոզի ուղիներին: Նյարդային համակարգի վերականգնողական գործընթացներում $p75^{NTR}$ սպիտակուցի ունեցած առանցքային դերն այս ռեցեպտորը դարձնում է կարևոր թիրախ նեյրոպաշտպանիչ և նեյրովերականգնողական թերապիաների մշակման համար [Meeker et al., 2015]:

Հաշվի առնելով նշված սպիտակուցների և դրանք կոդավորող գեների ներգրավվածությունը մի շարք նեյրոդեգեներատիվ և բորբոքային հիվանդությունների պաթոգենեզում [Cai et al., 2014], ինչպես նաև դրանց կարևոր դերը սինապտիկ պլաստիկության, բորբոքային և ապապտոզի գործընթացներում, մեր կողմից հետաքրքրություն առաջացավ ուսումնասիրել դրանց դերն ԻԿ-ի առաջացման, զարգացման և բարդացման գործում: Այդ նպատակով ընտրվել են *NGF* գենի 2 (rs6330 և rs4839435), և *NGFR* գենի 3 (rs734194, rs2072446 և rs11466155) ԵՆՊ-ներ և ուսումնասիրվել է դրանց հնարավոր ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ: Ընտրված պոլիմորֆիզմների մասին մանրամասն տեղեկատվությունը ներկայացված է 2.3.1 ենթագլխում: Հարկ է նշել, որ դրանցից երկուսը՝ *NGF* գենի rs6330 և *NGFR* գենի rs2072446 ԵՆՊ-ները հանգեցնում միսենս մուտացիայի: Ընդ որում, առաջին ԵՆՊ-ը նկարագրվում է 1-ին էկզոնում 104-րդ C/T նուկլեոտիդային փոխարինմամբ, որի արդյունքում 35-րդ ալանինային կոդոնը փոխարինվում է վալինայինով, իսկ երկրորդի դեպքում *NGFR* գենի 4-րդ էկզոնում տեղի է ունենում C/T նուկլեոտիդային փոխարինում, որը հանգեցնում է պոլիպեպտիդային շղթայում լեյցինային ամինաթթվի փոխարինմանը սերինայինով: Մնացած 3 պոլիմորֆիզմները՝ *NGF* գենի rs4839435 և *NGFR* գենի rs734194 ու rs11466155 ԵՆՊ-ները գտնվում են համապատասխանաբար 1-ին ինտրոնում, գենի 3'-ՉՏԾ-ում և 4-րդ էկզոնում:

Վերը նշված պոլիմորֆիզմների հնարավոր ասոցացիան ԻԿ-ի հետ պարզելու համար իրականացվել է հիվանդների և առողջների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորում, որից հետո ստացված տվյալները ենթարկվել են համեմատական վերլուծության: Հարկ է նշել, որ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անհատների գենոմային ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում հիվանդների և ստուգիչ խմբում ստացված գենոտիպերի բաշխումն ուսումնասիրված 5 պոլիմորֆիզմների համար համապատասխանում է Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևին (Աղյուսակ 3.22): Իսկ գենոտիպավորման արդյունքում ստացված տվյալները ներկայացված են աղյուսակներ 3.23-ում և 3.26-ում:

**Աղյուսակ 3.22.**

**Նեյրոնների աճի գործոնը և դրա ռեցեպտորը կոդավորող համապատասխանաբար *NGF* և *NGFR* գեների ուսումնասիրված ԵՆՊ-ների բնութագիրը:**

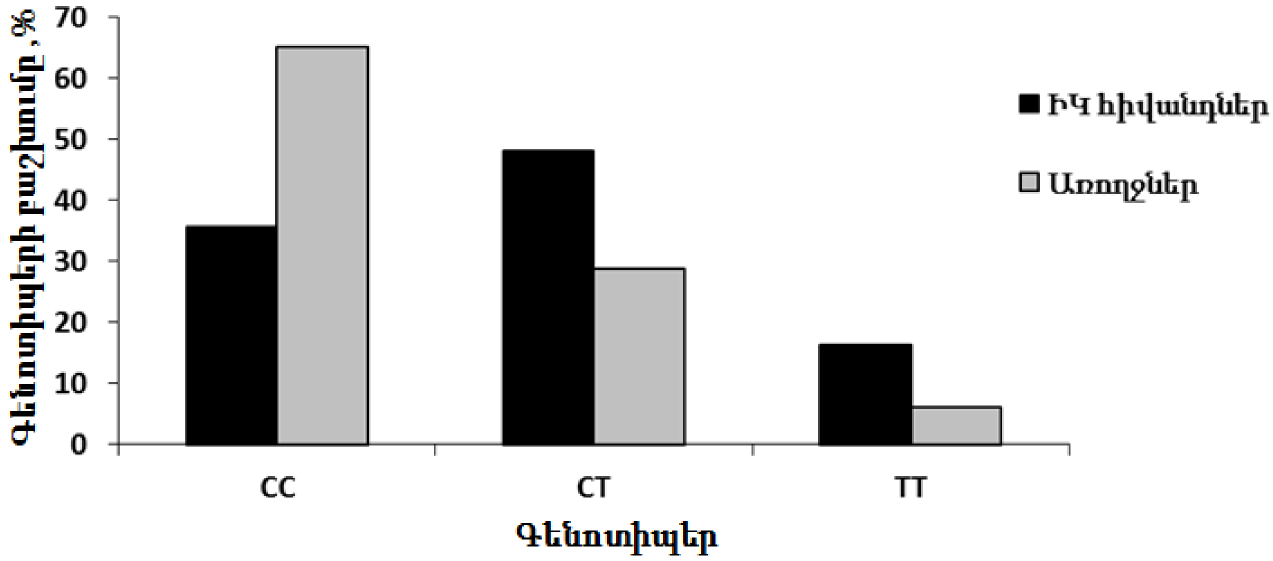
| Գեն | ԵՆՊ | Ալելներ | ՄԱ-ի հաճախ. | Բաշխումն ըստ Հարդի-Վայնբերգի հավասարակշռության բանաձևի (*P*-ի արժեք) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ԻԿ հիվանդներ | Առողջներ |
| *NGF* | **rs6330** | C/T | 0.204 / T | 0.95 | 0.07 |
| | **rs4839435** | G/A | 0.334 / A | 0.98 | 0.165 |
| *NGFR* | **rs734194** | C/T | 0.272 / T | 0.72 | 0.26 |
| | **rs2072446** | C/T | 0.29 / T | 0.99 | 0.07 |
| | **rs11466155** | T/G | 0.264 / G | 0.5 | 0.6 |

**Աղյուսակ 3.23.**

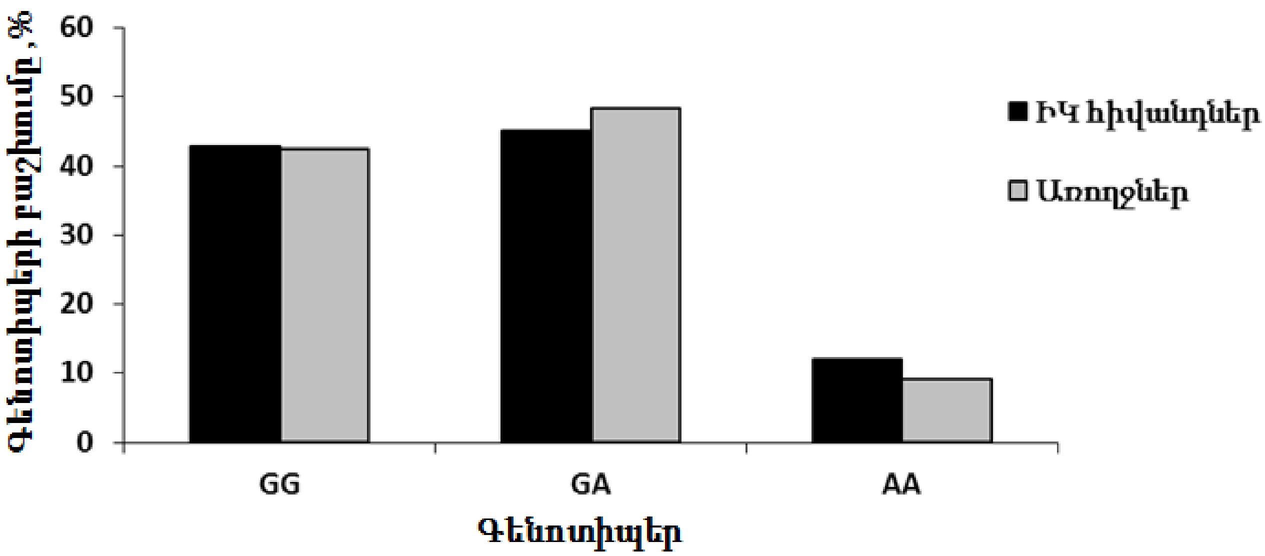
**Նեյրոնների աճի գործոնը կոդավորող *NGF* գենի ուսումնասիրված rs6330 և rs4839435 ԵՆՊ-ների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ի և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

| ԵՆՊ | Հետազոտվող խմբեր | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ-ը կրողների հաճախ. (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs6330 | Գենոտիպեր | CC | CT | TT | C | T | T |
| | ԻԿ հիվանդներ | 89(35.6) | 120(48) | 41(16.4) | 298(59.6) | 202(40.4) | 161(64.4) |
| | Առողջներ | 163(65.2) | 72(28.8) | 15(6) | 398(79.6) | 102(20.4) | 87(34.8) |
| | **OR (95% CI)** | | | 2.65 (1.996-3.5) | | 3.39 (2.35-4.89) | |
| | $\boldsymbol{P}_{nom}$ ($\boldsymbol{P}_{corr}$) | | | 7.28E-12 (1.456E-11) | | 4.82E-11 (9.64E-11) | |
| rs4839435 | Գենոտիպեր | GG | GA | AA | G | A | A |
| | ԻԿ հիվանդներ | 107(42.8) | 113(45.2) | 30(12) | 327(65.4) | 173(34.6) | 143(57.2) |
| | Առողջներ | 106(42.4) | 121(48.4) | 23(9.2) | 333(66.6) | 167(33.4) | 144(57.6) |
| | **OR (95% CI)** | | | 1.05 (0.81-1.37) | | 0.98 (0.69-1.4) | |
| | $\boldsymbol{P}_{nom}$ ($\boldsymbol{P}_{corr}$) | | | 0.45 (1) | | 1 (1) | |

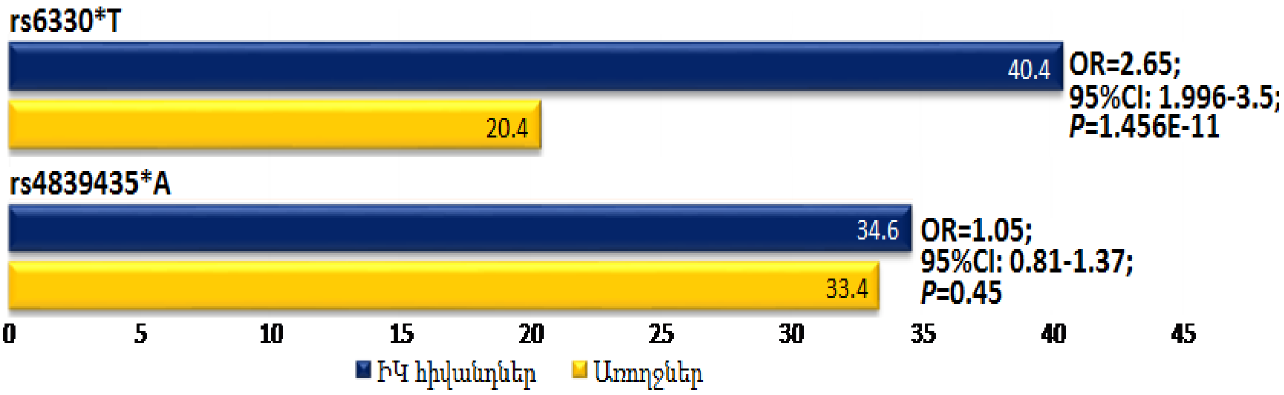
Համաձայն ստացված արդյունքների, ուսումնասիրված 5 պոլիմորֆիզմներից 3-ն ասոցացված են ԻԿ-ի հետ: Ընդ որում, *NGF* գենի rs6330 ԵՆՊ-ի T ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականությունը և այն կրողների թիվն ԻԿ-ով հիվանդների խմբում վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է՝ համեմատած առողջ անձանց հետ (համապատասխանաբար 1.98 (0.404 vs. 0.204; OR=2.65; 95% CI: 1.996-3.5; $P_{nom}$=7.28E-12; վիճակագրական ուժը=99.64%) և 1.85 (0.644 vs. 0.348; OR=3.39; 95% CI: 2.35-4.89; $P_{nom}$=4.82E-11; վիճակագրական ուժը=99.64%) անգամ: Ինչ վերաբերվում է *NGF* գենի rs4839435 պոլիմորֆիզմին (Նկարներ 3.19, 3.20 և 3.21), ապա, համաձայն ստացված արդյունքների, նշված ԵՆՊ-ի և ԻԿ-ի միջև չի հայտնաբերվել որևէ ասոցիացիա, քանի որ rs4839435*A ՄԱ-ի հաճախականության և այն կրողների քանակի վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն հիվանդների և առողջների միջև չի գրանցվել (համապատասխանաբար՝0.346 vs. 0.334; OR=1.05; 95% CI: 0.81-1.37; $P_{nom}$=0.68 և 0.572 vs. 0.576; OR=0.98; 95% CI: 0.69-1.4; $P_{nom}$=1):




**Նկար 3.19. Նեյրոնների աճի գործոնը կոդավորող *NGF* գենի ուսումնասիրված rs6330 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**




**Նկար 3.20. Նեյրոնների աճի գործոնը կոդավորող *NGF* գենի ուսումնասիրված rs4839435 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**




**Նկար 3.21.** ***NGF*** **գենի rs6330*T և rs4839435*A ՄԱ-ների հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

ԻԿ-ի հետ *NGF* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա տարիքային տարբերության ազդեցությունը պարզաբանելու համար իրականացված ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.24-ում: Համաձայն նշված վերլուծության *NGF* գենի ուսումնասիրված 2 ԵՆՊ-ներից rs6330 պոլիմորֆիզմը ցուցաբերել է դրական ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ (OR=9.433; 95% CI: 2.558-34.791; *P*=0.001):

**Աղյուսակ 3.24.**

**Հիվանդների մոտ տարիքային տարբերության ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ *NGF* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա:**

| ԵՆՊ | Ռեգրեսիայի գործակից (B) | Ստանդարտ սխալ (SE) | Ազատության աստիճան (df) | *P* | OR | 95% C.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **rs6330** | - | - | 2 | 0.000 | - | - |
| **rs6330(1)** | 1.763 | 0.432 | 1 | 0.000 | 5.830 | 2.499-13.598 |
| **rs6330(2)** | 2.244 | 0.666 | 1 | 0.001 | 9.433 | 2.558-34.791 |
| **rs4839435** | - | - | 2 | 0.197 | - | - |
| **rs4839435(1)** | -0.618 | 0.417 | 1 | 0.138 | 0.539 | 0.238-1.219 |
| **rs4839435(2)** | -1.235 | 0.836 | 1 | 0.139 | 0.291 | 0.057-1.496 |
| **Տարիք** | 0.146 | 0.016 | 1 | 0.000 | 1.157 | 1.121-1.194 |
| **Հաստատուն** | -8.049 | 0.977 | 1 | 0.000 | 0.000 | - |

**-2 Log likelihood**=187.563
**Հոսմերի Լեմեշովի թեստ** (Chi-square=8.896; df=8; *P*=0.351)

ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *NGF* գենի ուսումնասիրված 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.25-ում:

**Աղյուսակ 3.25.**

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *NGF* գենի 2 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ները կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| **Գեն / ԵՆՊ** | ***NGF* rs6330** | | ***NGF* rs4839435** | |
|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմություն** | 47.8% | 35.4% | 39% | 40.5% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.320 | | 0.921 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 9.7+/-3.8 | 10.2+/-3.8 | 9.7+/-4.3 | 10.3+/-3.4 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.476 | | 0.852 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 10.5% | 39.3% | 18% | 33% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | **0.032** | | 0.253 | |
| **Մահացություն** | 42% | 57% | 41% | 57% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.317 | | 0.313 | |
| **Բուժման տևողություն** | 16.5+/-8.5 | 14.3+/-8.8 | 13.4+/-8.5 | 16+/-8.7 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.308 | | 0.335 | |
| **ՀՏ-ի Արդյունքներ** | 72+/-128 | 188+/-234 | 99+/-193 | 102+/-149 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | **0.023** | | 0.172 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 45/55% | 43/57% | 39% | 47% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.823 | | 0.412 | |

Համաձայն ստացված արդյունքների, *NGF* rs6330*T ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն է գրանցվել կրկնվող ԻԿ-ի և ախտահարված օջախի մեծությունների դեպքում: Այսպես, T ՄԱ-ը կրողների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է ԻԿ-ի կրկնվող դեպքերի քանակը (համապատասխանաբար՝ 39.3% և 10.5%, Ֆիշերի ստույգ թեստ *P*=0.032), ինչպես նաև T ՄԱ-ը կրողների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի մեծ է ախտահարված օջախի մեծությունը (Ման-Ուիթնիի U թեստ *P*=0.023): Այս արդյունքները հաստատում են *NGF* գենի rs6330 պոլիմորֆիզմի ասոցիացիան ԻԿ-ի առաջացման, զարգացման, բարդացման հետ:

Համաձայն *NGFR* գենի գենոտիպավորման արդյունքում ստացված տվյալների (Աղյուսակ 3.26), այդ գենի rs734194 պոլիմորֆիզմի G ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականությունը և այն կրողների քանակն ԻԿ-ով հիվանդների մոտ համապատասխանաբար 2.72 (0.1 vs. 0.272; OR=3.36; 95% CI: 2.36-4.78; $P_{nom}$=2.33E-12; վիճակագրական ուժը=99.5%) և 2.42 անգամ փոքր է (0.118 vs. 0.456; OR=3.62; 95% CI: 2.42-5.42; $P_{nom}$=1.7E-10; վիճակագրական ուժը=99.5%), քան առողջների մոտ (Նկարներ 3.22 և 3.25), իսկ rs2072446*T ՄԱ-ի համար նշված ցուցանիշները, ընդհակառակը, համապատասխանաբար 1.26 (0.368 vs. 0.29; OR=1.43; 95% CI: 1.09-1.86; $P_{nom}$=0.008; վիճակագրական ուժը=58.35%) և 1.27 անգամ մեծ են (0.6 vs. 0.472; OR=1.68; 95% CI: 1.18-2.39; $P_{nom}$=0.004; վիճակագրական ուժը=58.35%) ԻԿ-ով հիվանդների խմբում (Նկարներ 3.23 և 3.25):

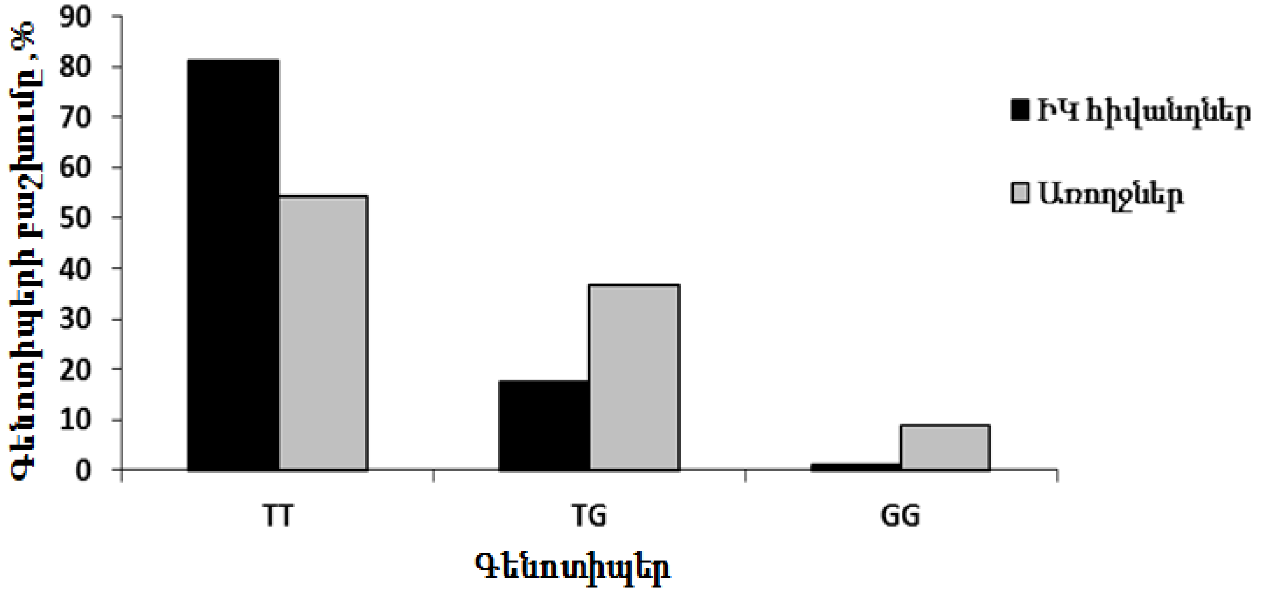
Ինչ վերաբերվում է *NGFR* գենի rs11466155 պոլիմորֆիզմին (Նկարներ 3.24 և 3.25), ապա T ՄԱ-ի հանդիպման հաճախականության և այն կրողների թվի տարբերություն երկու խմբերի միջև չի բացահայտվել (0.284 vs. 0.264; OR=1.11; 95% CI: 0.84-1.46; $P_{nom}$=0.48 և 0.496 vs. 0.452; OR=1.19; 95% CI: 0.84-1.696; $P_{nom}$=0.32):

ԻԿ-ի հետ *NGFR* գենի ուսումնասիրված 3 պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա տարիքային տարբերության ազդեցությունը պարզաբանելու համար իրականացված ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.27-ում: Համաձայն նշված վերլուծության *NGFR* գենի rs734194 ԵՆՊ-ը ցուցաբերել է բացասական ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ (OR=0.034; 95%CI: 0.002-0.543; *P*=0.017), իսկ rs2072446 ԵՆՊ-ի TT գենոտիպի ժառանգումը բարձրացնում է ԻԿ-ի զարգացման ռիսկը (OR=4.469, 95%CI: 1.293-15.454, *P*=0.018)։ Ինչ վերաբերվում է *NGFR* գենի rs11466155 պոլիմորֆիզմին, ապա այն ԻԿ-ի ռիսկի հետ ասոցացված չէ (OR=0.534; 95%CI: 0.276-1.034; *P*=0.063)։

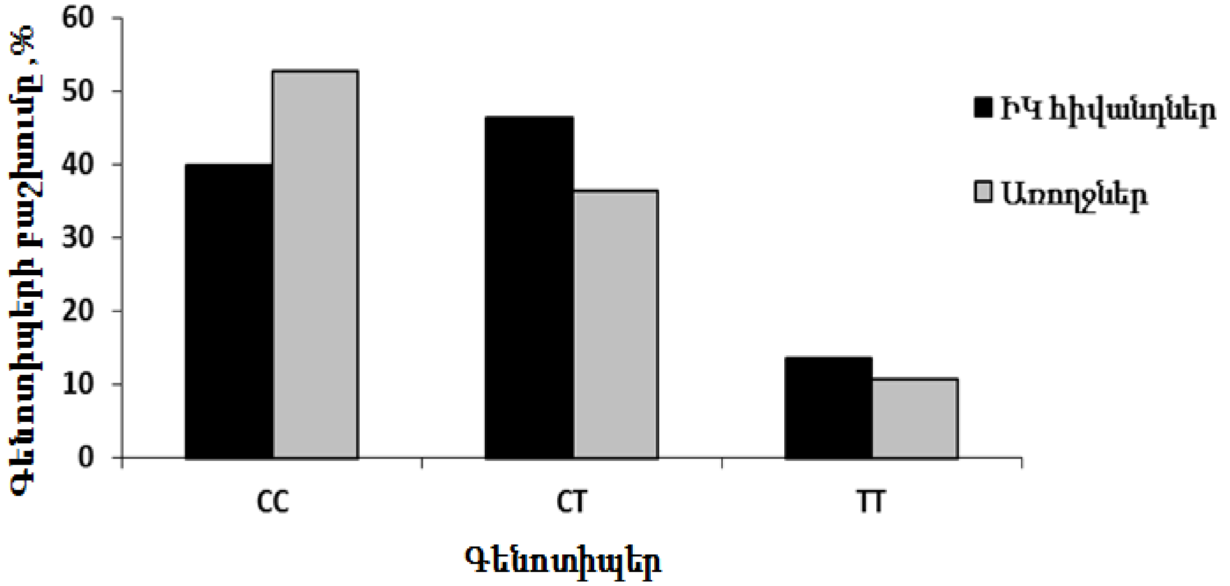
**Աղյուսակ 3.26.**

**Նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը կոդավորող *NGFR* գենի ուսումնասիրված rs734194, rs2072446 և rs11466155 պոլիմորֆիզմների գենոտիպերի բաշխումը, ՄԱ-ի և ՄԱ-ը կրողների հանդիպման հաճախականություններն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում։**

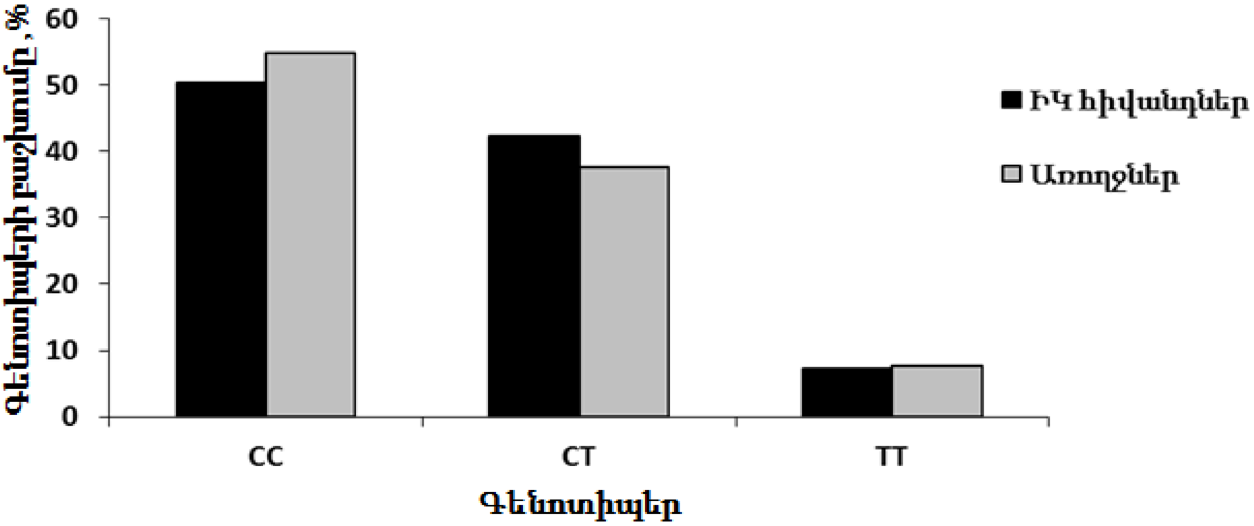
| ԵՆՊ | Հետազոտվող խմբեր | Գենոտիպերի հաճախ. (%) | | Ալելների հաճախ. (%) | | ՄԱ-ը կրողների հաճախ. (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rs734194 | Գենոտիպեր | TT | TG | GG | T | G | G |
| | ԻԿ հիվանդներ | 203(81.2) | 44(17.6) | 3(1.2) | 450(90) | 50(10) | 47(18.8) |
| | Առողջներ | 136(54.4) | 92(36.8) | 22(8.8) | 364(72.8) | 136(27.2) | 114(45.6) |
| | OR (95% CI) | | | 3.36 (2.36-4.78) | | 3.62 (2.42-5.42) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 2.33E-12 (6.99E-12) | | 1.7E-10 (5.1E-10) | |
| rs2072446 | Գենոտիպեր | CC | CT | TT | C | T | T |
| | ԻԿ հիվանդներ | 100(40) | 116(46.4) | 34(13.6) | 316(63.2) | 184(36.8) | 150(60) |
| | Առողջներ | 132(52.8) | 91(36.4) | 27(10.8) | 355(71) | 145(29) | 118(47.2) |
| | OR (95% CI) | | | 1.43 (1.09-1.86) | | 1.68 (1.18-2.39) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr.}$) | | | 0.008 (0.024) | | 0.004 (0.012) | |
| rs11466155 | Գենոտիպեր | CC | CT | TT | C | T | T |
| | ԻԿ հիվանդներ | 126(50.4) | 106(42.4) | 18(7.2) | 358(71.6) | 142(28.4) | 124(49.6) |
| | Առողջներ | 137(54.8) | 94(37.6) | 19(7.6) | 368(73.6) | 132(26.4) | 113(45.2) |
| | OR (95% CI) | | | 1.11 (0.84-1.46) | | 1.19 (0.84-1.69) | |
| | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) | | | 0.48 (1) | | 0.32 (1) | |



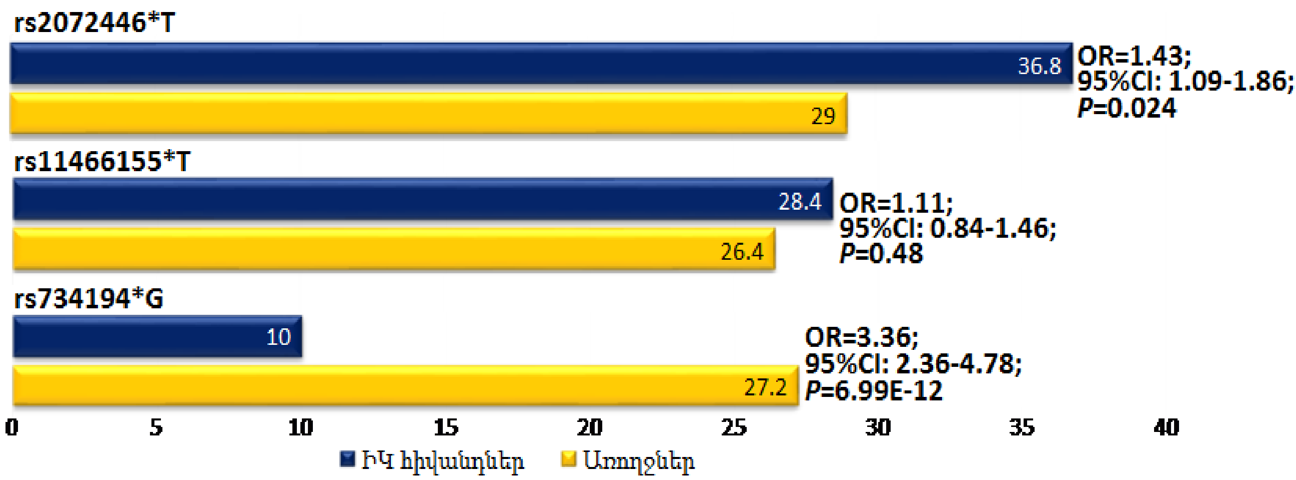

**Նկար 3.22. Նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը կոդավորող *NGFR* գենի ուսումնասիրված rs734194 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**




**Նկար 3.23. Նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը կոդավորող *NGFR* գենի ուսումնասիրված rs2072446 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**




**Նկար 3.24. Նեյրոնների աճի գործոնի ռեցեպտորը կոդավորող *NGFR* գենի ուսումնասիրված rs11466155 պոլիմորֆիզմի գենոտիպերի բաշխումն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**




**Նկար 3.25. *NGFR* գենի rs2072446*T, rs11466155*T և rs7341194*G ՄԱ-ների հաճախականությունը (%) ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում:**

ԻԿ-ով հիվանդների խմբում կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները *NGFR* գենի ուսումնասիրված 3 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների մոտ պարզաբանելու համար իրականացված վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.28-ում: Համաձայն ստացված արդյունքների, նշված ԵՆՊ-ների և ԻԿ-ով հիվանդների կլինիկական բնութագրերի միջև որևէ վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն չի հայտնաբերվել:

**Աղյուսակ 3.27.**

**Հիվանդների մոտ տարիքային տարբերության ազդեցությունն ԻԿ-ի հետ *NGFR* գենի պոլիմորֆիզմների ասոցիացիայի վրա:**

| ԵՆՊ | Ռեգրեսիայի գործակից (B) | Ստանդարտ սխալ (SE) | Ազատության աստիճան (df) | *P* | OR | 95% C.I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **rs734194** | - | - | 2 | 0.000 | - | - |
| **rs734194(1)** | -1.784 | 0.437 | 1 | 0.000 | 0.168 | 0.071-0.395 |
| **rs734194(2)** | -3.389 | 1.417 | 1 | 0.017 | 0.034 | 0.002-0.543 |
| **rs2072446** | - | - | 2 | 0.054 | - | - |
| **rs2072446(1)** | 0.469 | 0.411 | 1 | 0.253 | 1.599 | 0.715-3.577 |
| **rs2072446(2)** | 1.497 | 0.633 | 1 | 0.018 | 4.469 | 1.293-15.454 |
| **rs11466155** | -0.627 | 0.337 | 1 | 0.063 | 0.534 | 0.276-1.034 |
| **Տարիք** | 0.129 | 0.015 | 1 | 0.000 | 1.137 | 1.105-1.17 |
| **Հաստատուն** | -8.102 | 1.174 | 1 | 0.000 | 0.000 | - |

**-2 Log likelihood**=148.228
**Հոսմերի Լեմեշովի թեստ** (Chi-square=15.603; df=8; *P*=0.06)

Այսպիսով, համաձայն մեր կողմից ստացված արդյունքների, *NGF* գենի rs6330 և *NGFR* գենի rs2072446 պոլիմորֆիզմները դրական ասոցացված են ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի հետ, իսկ *NGFR* գենի rs734194 պոլիմորֆիզմի ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ բացասական է, այսինքն rs734194*G ՄԱ-ի ժառանգումը նվազեցնում է ԻԿ-ի առաջացման ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում: Ինչ վերաբերվում է *NGF* գենի rs4839435 և *NGFR* գենի rs11466155 պոլիմորֆիզմներին, ապա, համաձայն մեր կողմից ստացված տվյալների, այդ երկու պոլիմորֆիզմների ասոցիացիան ԻԿ-ի հետ բացակայում է:

Հարկ նշել նաև, որ այս ԵՆՊ-ների ՄԱ-ների հանդիպման հաճախականությունը հայկական պոպուլյացիայում հիմնականում տարբերվում է HapMap [International Haplotype Map Project; http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov] ծրագրի տվյալների բազայում առկա այլ պոպուլյացիաներից (Աղյուսակ 3.6):

Նշված պոլիմորֆիզմներն ուսումնասիրվել են մեր լաբորատորիայում նաև շիզոֆրենիայի և ՀՏՍԽ-ի ժամանակ: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ հայկական պոպուլյացիայում *NGF* գենի rs6330 և *NGFR* գենի rs11466155 ու rs2072446 պոլիմորֆիզմները ցուցաբերում են դրական, իսկ *NGF* գենի rs4839435 և *NGFR* գենի rs734194 պոլիմորֆիզմները՝ բացասական ասոցիացիա շիզոֆրենիայի հետ, իսկ այդ երկու գեների կողմից կոդավորվող սպիտակուցների մակարդակներն արյան մեջ նշանակալի ցածր են շիզոֆրենիայով հիվանդների խմբում [Zakharyan et al., 2014]: Հայտնաբերվել է, որ *NGF* գենի rs6330*T ՄԱ-ի ժառանգումը բարձրացնում է ՀՏԱԽ-ի ռիսկը, իսկ *NGF* գենի rs4839435*A և *NGFR* գենի rs734194*G ՄԱ-ները հանդիսանում են պաշտպանիչ գործոններ այդ հիվանդության նկատմամբ, մինչդեռ *NGFR* գենի rs11466155 ԵՆՊ-ի ասոցիացիան ՀՏԱԽ-ի հետ բացակայում է [Boyajyan et al., 2015]:

**Աղյուսակ 3.28.**

**ԻԿ-ով հիվանդների խմբում *NGFR* գենի 3 պոլիմորֆիզմների ՄԱ-ը կրողների և չկրողների միջև կլինիկական բնութագրերի տարբերությունները:**

| **Գեն / ԵՆՊ** | ***NGFR* rs11466155** | | ***NGFR* rs734194** | | ***NGFR* rs2072446** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Խմբեր** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** | **ՄԱ չկրողներ** | **ՄԱ կրողներ** |
| **Ընտանեկան պատմություն** | 42% | 31.4% | 37.5% | 36.4% | 28% | 41% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.379 | | 0.944 | | 0.332 | |
| **Գլազգոյի միավոր** | 9.9+/-4 | 10+/-3.8 | 9.7+/-3.95 | 10.6+/-3.7 | 10.5+/-3.7 | 9.7+/-3.9 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.795 | | 0.385 | | 0.330 | |
| **Կրկնվող ԻԿ** | 30.4% | 21.7% | 29% | 22% | 28.6% | 27.5% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.507 | | 0.688 | | 0.954 | |
| **Մահացություն** | 56.5% | 43.5% | 47% | 67% | 57% | 50% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.382 | | 0.303 | | 0.730 | |
| **Բուժման տևողություն** | 15.8+/-9.4 | 14.2+/-8 | 14.8+/-8.4 | 16.9+/-9.8 | 14+/-7.7 | 15+/-8.8 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.652 | | 0.498 | | 0.834 | |
| **ՀՏ-ի արդյունքներ** | 93.4+/-145 | 113+/-197 | 111.6+/-187 | 104.6+/-154.5 | 73+/-161 | 128+/-185 |
| Ման-Ուիթնիի U թեստ *P* | 0.693 | | 0.954 | | 0.146 | |
| **Սեռ իգ./ար.** | 44/56% | 45/55% | 43/57% | 50/50% | 43.5/56.5% | 44/56% |
| Ֆիշերի ստույգ թեստ *P* | 0.953 | | 0.528 | | 0.901 | |

Նշված պոլիմորֆիզմներն ուսումնասիրվել են նաև այլ հետազոտական խմբերի կողմից, այլ հիվանդությունների ժամանակ: Այսպես, ցույց է տրվել, որ *NGF* գենի rs6330 պոլիմորֆիզմն ասոցացված է բազմակի սկլերոզի [Akkad et al., 2008], տագնապի [Lang et al., 2008] և Ալցհեյմերի հիվանդության հետ [Nagata et al., 2011]: Հայտնի է, որ նեյրոնների աճի գործոնի մակարդակը պլազմայում կախված է ինչպես դրա ռեցեպտորի *NTRK1* գենից, այնպես էլ այդ գենի ֆունկցիոնալ տարբերակներից, այդ թվում rs6330 ԵՆՊ-ից: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ վերջիններս ներգրավված են ասթմայի ժամանակ դիտվող ալերգիկ բորբոքային գործընթացներում [Szczepankiewicz et al., 2013]: Մեկ այլ հետազոտության համաձայն, rs6330*T ՄԱ-ը կրող տղամարդկանց մոտ թափառող նյարդի ցածր ակտիվությամբ ուղեկցվող տագնապի հիվանդության զարգացման ռիսկը նշանակալի բարձր է, և սիրտ-անոթային ու տագնապի հիվանդությունների միջև գոյություն ունի սեռ-կախյալ գենետիկական կապ [Chang et al., 2014]:

Գիտական գրականության մեջ կան բազմաթիվ աշխատանքներ *NGFR* գենի rs2072446 ֆունկցիոնալ ԵՆՊ-ի տարբեր հիվանդությունների հետ հնարավոր ասոցիացիայի բացահայտման վերաբերյալ: Ցույց է տրվել, որ այդ պոլիմորֆիզմն ասոցացված է Ալցհեյմերի հիվանդության [Cozza et al., 2008], դեպրեսիվ խանգարման [Fujii et al., 2011] և ասթմայի հետ [Szczepankiewicz et al., 2013]: *NGFR* գենի rs734194*G ՄԱ-ը չինացիների պոպուլյացիայում ասոցացված է Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման ցածր ռիսկի հետ [Cheng et al., 2012]: Մեկ այլ հետազոտական խմբի կողմից ցույց է տրվել, որ նշված պոլիմորֆիզմն ասոցացված է օբսեսիվ-կոմպուլսիվ խանգարման հետ [Gassó et al., 2015]: Ինչ վերաբերվում է *NGF* գենի rs4839435 և *NGFR* գենի rs11466155 պոլիմորֆիզմներին, ապա գիտական գրականության մեջ բավականին քիչ աշխատանքներ կան դրանց վերաբերյալ [Zakharyan et al., 2014; Boyajyan et al., 2015 ]:

## 3.3. Ուսումնասիրված պոլիմորֆիզմների միջև շղթայակցման անհավասարակշռության և հապլոտիպերի վերլուծությունը

Վերջին տարիներին մարդու գենետիկայով զբաղվող գիտնականներն սկսել են մեծ ուշադրություն դարձնել ընդհանուր հիվանդություններին, որոնք հանդիպում են պոպուլյացիայի մեծ մասի մոտ և ունեն բարդ գենետիկական բնույթ: Արդյունքում մեծ հետաքրքրություն առաջացավ նաև ՇԱ նկատմամբ, ինչը պայմանավորված էր այն հանգամանքով, որ ասոցիացիայի ուսումնասիրությունները տալիս են նշանակալիորեն ավելի մեծ հնարավորություն հիվանդության ընդհանուր գեների քարտեզագրման համար, քան շղթայակցման ավանդական ուսումնասիրությունները, ինչպես նաև ՇԱ-ը ամենահեշտ մոտեցումն է GWAS-ի համար: Այդ հետաքրքրությունն ավելի մեծացավ մարդու գենոմի սեկվենավորման ասպարեզում հաջողություններից հետո, երբ հայտնաբերվեցին մեծ քանակությամբ ԵՆՊ-ներ [Sachidanandam et al., 2001]:

Տվյալ լոկուսում գտնվող երկու մուտացիաների միջև ՇԱ կարող է առաջանալ պոպուլյացիոն գենետիկական տարբեր գործընթացների արդյունքում: Այսպես, որևէ պատճառով առաջած նոր մուտացիան ցուցաբերում է խիստ դրական անհավասարակշռություն այն կրող հապլոտիպի հետ և բացասական անհավասարակշռություն պոպուլյացիայում այլ հապլոտիպերի հետ: Գենետիկական հոսքը, պոպուլյացիաների ենթաբաժանումը կամ խառնումը և սելեկցիան նույնպես կարող են առաջացնել անհավասարակշռություն տարբեր լոկուսների միջև: Գենետիկական շղթայակցումը սովորաբար ծառայում է որպես մի կարևոր մեխանիզմ, որը սերունդների ընթացքում պոպուլյացիայում պահպանում է անհավասարակշռությունն անկախ այն հանգամանքից, թե ինչպես է այն ներմուծվել պոպուլյացիա [Hill & Robertson, 1968; Luo et al. 1997]: Ռեկոմբինացիայի աստիճանի և ցրվածության աստիճանի կամ հեռավորության միջև կապը թույլ է տալիս պոպուլյացիայի վրա հիմնված ՇԱ վերլուծությունը կիրառել նաև հիվանդության գեների քարտեզավորման համար [Chakraborty & Weiss, 1988; Spileman et al., 1993; Hill & Weir, 1994; Jorde, 1995; Collins & Morton, 1998; de la Chapelle & Wright, 1998; Laan & Paabo, 1998; George et al., 1999]: Այսպես, պոպուլյացիայի վրա հիմնված ՇԱ վերլուծությունը կիրառվել է այնպիսի մուտանտ գեների քարտեզավորման համար, որոնք մարդու մոտ առաջացնում են մի շարք ժառանգական խանգարումներ, ինչպիսիք են միոտոնիկ դիստրոֆիան [Harley et al., 1991], դիաստրոֆիկ դիսպլազիան [Hastbacka et al., 1992] և որոշ միոպաթիաներ [Eisenberg et al, 1999]:

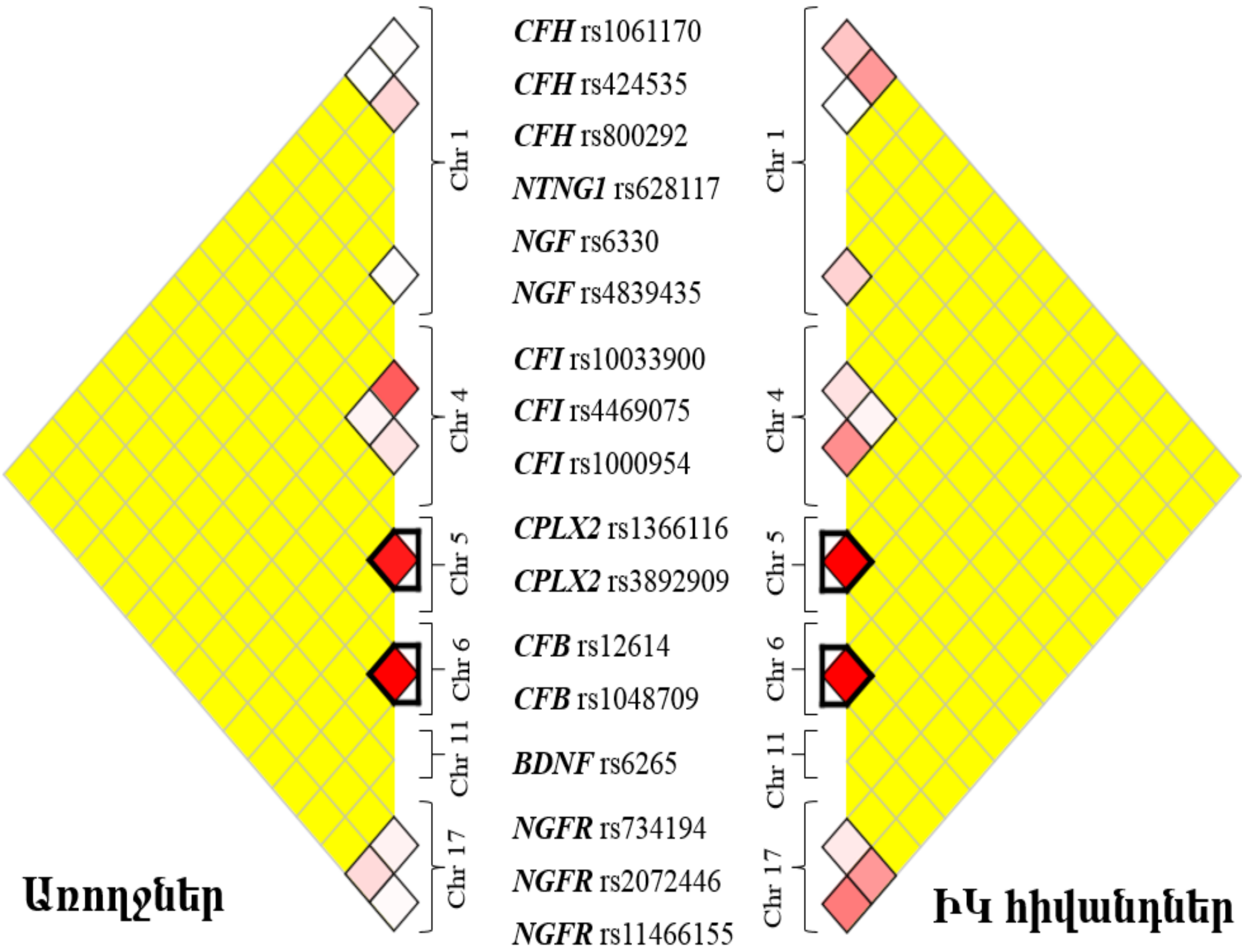
Վերջին տարիներին բավականին շատ հետազոտություններ են տարվում մարդկանց պոպուլյացիաներում ՇԱ աստիճանը որոշելու համար, որոնք հիմնված են հիմնականում հայտնաբերված ԵՆՊ-ների վրա: ԵՆՊ-ների միջև ՇԱ հետազոտությունների մեջ ներառվել են հիմնականում Եվրոպական կամ Եվրոպական ծագման, Սարդինական, Ֆինլանդական և Իսլանդական պոպուլյացիաները, որտեղ նմուշների քանաքը տատանվում է 10-ից մինչև 1000 անձ, իսկ ՇԱ հեռավորությունները տատանվում են գենի ուսումնասիրությունից մինչև ամբողջական մեծ հատվածների, նույնիսկ քրոմոսոմի ուսումնասիրություն [Patil et al., 2001; Ardlie et al., 2002]:

Հարկ է նշել, որ ՇԱ-ը տարբեր է տարբեր պոպուլյացիաների մոտ: Մասնավորապես, Եվրոպական պոպուլյացիայում գրանցվում է նուկլեոտիդների ավելի քիչ բազմազանություն և ավելի մեծ ՇԱ, քան Աֆրիկյան պոպուլյացիայում [Reich et al., 2001; Frisse et al., 2001; Goddard et al., 2000; Kidd et al., 2000]: Տարբեր է նաև ՇԱ ուժը և հեռավորությունը գենոմի տարբեր հատվածների միջև:

Հաշվի առնելով վերը նշվածը, աշխատանքի հաջորդ փուլում իրականացվել է ուսումնասիրված պոլիմորֆիզմների ՇԱ վերլուծություն: Վիճակագրական վերլուծության արդյունքում ստացված տվյալները ներկայացված են նկար 3.18-ում:

Համաձայն Գաբրիելի մեթոդով ստացված արդյունքների, մեր կողմից հայտնաբերվել են ՇԱ երկու բլոկներ, որոնցից առաջինը գտնվում է 5-րդ քրոմոսոմի վրա և կազմված է *CPLX2* գենի rs1366116 և rs3892909 պոլիմորֆիզմներից, իսկ երկրորդը գտնվում է 6-րդ քրոմոսոմի վրա և կազված է *CFB* գենի rs12614 և rs1048709 պոլիմորֆիզմներից:

ՇԱ-ը որոշվել է՝ կիրառելով *D*′ վիճակագրությունը՝ բոլոր նմուշներից ստացված տվյալների հիման վրա: Աղյուսակներ 3.29-ում և 3.30-ում ներկայացված են ՇԱ վերլուծության արդյունքները, համապատասխանաբար, *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 և *CFB* գենի rs12614/rs1048709 պոլիմորֆիզմներն ընդգրկող ՇԱ երկու բլոկների համար:




**Նկար 3.18. Գաբրիելի մեթոդով հայտնաբերված ՇԱ բլոկներն առողջ անձանց և ԻԿ-ով հիվանդների խմբերում:**

ՇԱ վերլուծությունից հետո իրականացվել է ԻԿ-ի հետ *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 և *CFB* գենի rs12614/rs1048709 բլոկների հապլոտիպերի ասոցիացիայի վերլուծություն, որի արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 3.31-ում: Համաձայն ստացված արդյունքների, *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 բլոկի CT հապլոտիպի հանդիպման հաճախականությունն ԻԿ-ով հիվանդների մոտ վիճակագրորեն նշանակալի փոքր է առողջների համեմատ (0.16 vs. 0.24; OR=0.437; 95% CI: 0.249-0.766; $P_{nom}$=0.004): Այս ցուցանիշը մնացել է վիճակագրորեն նշանակալի նաև Բոնֆերոնիի ճշգրտումից հետո ($P_{corr}$=0.01): Ինչ վերաբերվում է *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 բլոկի մյուս երեք՝ CC, TT և TC հապլոտիպերին, ապա ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների միջև չի հայտնաբերվել որևէ վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն:

**Աղյուսակ 3.29.**
**Կոմպլեքսին 2 սպիտակուցը կոդավորող *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 ԵՆՊ-ների ՇԱ վերլուծության արդյունքում ստացված *D'* ու *r²* արժեքները:**

| $r^2$ / \|*D'*\| | **rs1366116** | **rs3892909** |
|---|---|---|
| **rs1366116** | | 0.41895 |
| **rs3892909** | 0.98128 | |

**Աղյուսակ 3.30.**
**Կոմպլեմենտի B գործոնը կոդավորող *CFB* գենի rs12614/rs1048709 ԵՆՊ-ների ՇԱ վերլուծության արդյունքում ստացված *D'* ու *r²* արժեքները:**

| $r^2$ / \|*D'*\| | **rs12614** | **rs1048709** |
|---|---|---|
| **rs12614** | | 0.21799 |
| **rs1048709** | 1.0 | |

ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անձանց մոտ երկրորդ՝ *CFB* գենի rs12614/rs1048709 բլոկի հապլոտիպերի հանդիպման հաճախականությունների տարբերության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ TG հապլոտիպը վիճակագրորեն նշանակալի հաճախ է հանդիպում ԻԿ-ով հիվանդների մոտ (0.19 vs. 0.13; OR=1.772; 95% CI: 1-3.137; $P_{nom}$ =0.016; $P_{corr}$=0.04), համեմատած առողջ անձանց հետ, իսկ *CFB* գենի rs12614/rs1048709 բլոկի մյուս երեք հապլոտիպերի դեպքում չի հայտնաբերվել որևէ վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն հիվանդների և առողջների միջև:

Այսպիսով, ՇԱ վերլուծության արդյունքում հայտնաբերվել են շղթայակցման երկու բլոկներ: Ավելին, հապլոտիպերի ասոցիացիայի վերլուծության արդյունքների համաձայն, առաջին բլոկի՝ *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 CT հապլոտիպի ժառանգումն իջեցնում է, իսկ երկրորդ բլոկի՝ *CFB* գենի rs12614/rs1048709 TG հապլոտիպի ժառանգումը, ընդհակառակը, բարձրացնում է ԻԿ-ի զարգացման ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում:

Հարկ է նշել նաև, որ Գաբրիելի մեթոդով հայտնաբերված ՇԱ երկու բլոկները, որոնք կազմված են *CPLX2* գենի rs1366116/rs3892909 և *CFB* գենի rs12614/rs1048709 ԵՆՊ-ներից, գտնվում են, համապատասխանաբար, 5-րդ և 6-րդ քրոմոսոմների վրա:

**Աղյուսակ 3.31.**

**Հապլոտիպերի ասոցացիայի վերլուծությունն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անձանց խմբերում:**

| Բլոկ | Հապլո-տիպ | Հաճախ. (%) Ընդհա-նուր | ԻԿ հիվանդներ | Առողջներ | OR (95% CI) | $P_{nom}$ ($P_{corr}$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Բլոկ 1 *CPLX2* գեն rs1366116 / rs3892909** | **CC** | 0.47 | 0.46 | 0.48 | 0.726 (0.395-1.334) | 0.3 (1) |
| | **TT** | 0.32 | 0.37 | 0.26 | 1.525 (0.901-2.58) | 0.115 (0.4) |
| | **CT** | 0.2 | 0.16 | 0.24 | 0.437 (0.249-0.766) | 0.004 (0.01) |
| | **TC** | 0.002 | 0 | 0.005 | 0 (0) | 0.94 (1) |
| **Բլոկ 2 *CFB* գեն rs12614 / rs1048709** | **CG** | 0.77 | 0.74 | 0.8 | 1.369 (0.445-4.21) | 0.582 (1) |
| | **TG** | 0.165 | 0.19 | 0.13 | 1.772 (1-3.137) | 0.016 (0.048) |
| | **TA** | 0.06 | 0.06 | 0.06 | 1.302 (0.575-2.946) | 0.525 (1) |

Համաձայն գրականության մեջ առկա տվյալների, 5-րդ քրոմոսոմի 5q ուսում տեղակայված է ԻԿ-ի նկատմամբ հակվածությունը պայմանավորող լոկուս: Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ այս քրոմոսոմային հատվածում տեղակայված են 2-ից ավելի գեներ, որոնք պայմանավորում են կաթվածի նկատմամբ նախատրամադրվածությունը: Ընդ որում, դրանցից ամենամեծ դերը պատկանում է ֆոսֆոդիէսթերազա 4D սպիտակուցը կոդավորող *PDE4D* գենի պոլիմորֆ ալելներին ու հապլոտիպերին [Nilsson-Ardnor et al., 2005; Bevan et al., 2008]: Համաձայն մեր աշխատանքի արդյունքների, *CPLX2* գենի rs1366116*T ՄԱ-ը և rs1366116/rs3892909 CT հապլոտիպն ասոցացված են ԻԿ-ի հետ, իսկ *CPLX2* գենը գտնվում է 5q35.2 լոկուսում:

Վերջին շրջանի հետազոտություններում հայտնաբերվել է ԻԿ-ի ռիսկի հետ ասոցացված *SUPT3H/CDC5L* գենային հատվածը, ինչպես նաև միջգենային ԵՆՊ-ներ, որոնք գտնվում են 6p21.1 լոկուսում [Holliday at al., 2012]: Հարկ է նշել, որ 6p21.33 լոկուսում է տեղակայված նաև մեր *CFB* գենը: Եվ, համաձայն մեր հետազոտության արդյունքների, *CFB* գենի rs12614/rs1048709 TG հապլոտիպի ժառանգումը բարձրացնում է ԻԿ-ի զարգացման ռիսկը հայկական պոպուլյացիայում:

# ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Կաթվածը գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման հետևանքով առաջացած տարբեր գործընթացների համախտանիշ է: Այդ գործընթացներն ունեն ինչպես ընդհանուր ռիսկի գործոններ, այնպես էլ ռիսկի գենետիկական գործոնների տարբեր պրոֆիլներ: Կաթվածների մեծամասնությունն ունեն սպորադիկ բնույթ և չեն համապատասխանում ժառանգման մենդելյան օրինաչափություններին: Վերջին տասնամյակում երկվորյակային, ընտանեկան պատմության և կենդանական մոդելների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սպորադիկ կաթվածը պայմանավորված է գենետիկական գործոններով [Markus, 2013]: Կաթվածի առաջացմանը և զարգացմանը մասնակցող գեների հայտնաբերումը դժվարեցնում են գենետիկական գործոնների ոչ լրիվ պենետրանտությունը, բնակչության ստրատիֆիկացիան և յուրաքանչյուր գենի ֆենոտիպի վրա ունեցած փոքր ազդեցությունը [Orlacchio & Bernardi, 2006]:

Այսպիսով, հայտնի է, որ ԻԿ-ը բազմագենային բնույթ ունեցող հիվանդություն է, և դրա առաջացման, զարգացման և բարդացման գործընթացներում ներգրավված են բազմաթիվ գեներ [Markus, 2011], որոնց բացահայտմանն ուղղված հետազոտությունները դեռևս նոր են զարգանում:

ԻԿ-ի առաջացման, զարգացման և բարդացման գործում կարևոր դեր են խաղում համակարգային և տեղային բորբոքային պատասխանի անկառավարելի գերակտիվացումը և սինապտիկ պլաստիկության խանգարումները, որոնք կարևոր դեր ունեն աթերոսկլերոզի գործընթացում, հատկապես ԻԿ-ի պաթոգենեզում: Այսպես, հայտնի է, որ բորբոքումը մասնակցում է ԻԿ-ի նկատմամբ նախատրամադրվածության առաջացմանը և ազդում է ԻԿ-ի հետևանքով ուղեղի ախտահարման մակարդակի վրա [Shenhar-Tsarfaty et al., 2008]: Վերջին տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԻԿ-ի նկատմամբ նախատրամադրվածության ձևավորման մեջ ընդգրկված են բորբոքային համակարգի և սինապտիկ պլաստիկության բաղադրիչների գեները կոդավորող և կարգավորող (պրոմոտոր, ինտրոններ և այլն) հատվածների պոլիմորֆ տեղամասերը [Bis et al., 2014; Fagerness et al., 2009; Ferrari et al., 2007]:

Հարկ է նշել, որ գրականության մեջ հանդիպող տվյալների մեծամասնությունը ստացված է ԻԿ-ի մոդելներում՝ փործարարական կենդանիների հետ կատարված փորձերի արդյունքում [Akita et al., 2003; DeSimoni et al., 2003; Stahl et al., 2003; Zhao et al., 2003; Atkinson et al., 2006; Di Napoli et al., 2006; Mocco et al., 2006a; Mocco et al., 2006b; Peng et al., 2006; Hurn et al., 2007; Cervera et al., 2010; Ishikawa et al., 2012]: Սակայն, ինչպես հայտնի է, կենդանիների մոտ ստացված ԻԿ-ի մոդելները այդքան էլ ճիշտ չեն արտացոլում մարդու մոտ այդ հիվանդության ժամանակ տեղի ունեցող պաթոլոգիական գործընթացները [Akhtar, 2015]: Մինչ այժմ այդ մոդելների վրա փործարկված և կլինիկական կիրառման համար առաջարկված ոչ մի դեղամիջոց դեռևս դրական արդյունքներ չի տվել մարդկանց մոտ ԻԿ-ի թերապիայի ժամանակ [Bhardwaj et al., 2006]: Այդ ամենը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ԻԿ-ի պաթոգենեզի ուսումնասիրման համար, բացի կենդանիների մոդելներից, անհրաժեշտ է հետազոտությունների մեջ ներառել նաև ԻԿ-ով հիվանդներին:

Այսպիսով, ներկայումս խիստ անհրաժեշտ է ԻԿ-ի ուսումնասիրությանն ուղղված հետազոտություններում ներառել ԻԿ-ով հիվանդներ:

Այդ առումով, տվյալ աշխատանքի արդյունքները զգալիորեն հարստացնում և հստակեցնում են մարդու մոտ ԻԿ-ի առաջացման և զարգացման հետ ասոցացված բորբոքային պատասխանի և սինապտիկ պլաստիկության խախտումների մոլեկուլագենետիկական մեխանիզմների վերաբերյալ ժամանակակից պատկերացումները:

Տվյալ աշխատանքում հիմնականում ուշադրություն է դարձվել ԻԿ-ի էթիոպաթոգենեզին բնորոշ այնպիսի գործընթացների մոլեկուլագենետիկական մեխանիզմների ուսումնասիրությանը, ինչպիսիք են կոմպլեմենտի համակարգը [Fagerness et al., 2009] և սինապտիկ պլաստիկությունը [Bis et al., 2014]: Մասնավորապես, հետազոտվել է կոմպլեմենտի համակարգի և սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչների սպիտակուցները կոդավորող գեների հնարավոր ներգրավվածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզի նկատմամբ ժառանգական նախատրամադրվածության մեջ:

Առաջին անգամ ցույց է տրվել կոմպլեմենտի այլընտրանքային ուղու և սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչները կոդավորող *CFH*, *NTNG1*, *NGF* և *NGFR* գեների պոլիմորֆ հատվածների ասոցիացիան ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի հետ: Հետազոտության մեջ ընդգրկված 17 պոլիմորֆիզմներից 15-ն առաջին անգամ են ուսումնասիրվել ԻԿ-ի ժամանակ: Հետազոտության արդյունքներն ապացուցում են վերը նշված գեների ներգրավվածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզում:

Ամփոփելով 8 գեների 17 պոլիմորֆ հատվածների հետազոտության արդյունքները, հարկ է նշել, որ առաջին անգամ հայերի մոտ կոմպլեմենտի H գործոնը, կոմպլեքսին 2-ը, նետրին G1-ը, նեյրոնների աճի գործոնը և դրա ռեցեպտորը կոդավորող գեները մասնակցում են ԻԿ-ի առաջացմանն ու զարգացմանը: Մասնավորապես, *CFH* գենի rs800292*A ՄԱ-ը ցուցաբերում է բացասական ասոցիացիա ԻԿ-ի ռիսկի հետ, ինչպես նաև Գլազգոյի միավորի և բուժման տևողության հետ: *CFI* գենի rs10033900*C ՄԱ-ն ասոցացված է ԻԿ-ի հետևանքով առաջացած ախտահարված օջախի մեծության հետ: Նշված արդյունքները ևս մեկ անգամ հաստատում են կոմպլեմենտի համակարգի, մասնավորապես կոմպլեմենտի գործոնների ներգրավվածությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզում:

Համաձայն ԻԿ-ով հիվանդների և առողջ անձանց գենոտիպավորման արդյունքում ստացված տվյալների, մեր կողմից առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ *NTNG1* գենի rs628117 ԵՆՊ-ի GG գենոտիպի ժառանգումը բարձրացնում է ԻԿ-ով հիվանդանալու ռիսկը, *NGF* գենի rs6330 պոլիմորֆիզմը ցուցաբերում է դրական ասոցիացիա ԻԿ-ի ռիսկի և ախտահարված օջախի մեծության հետ, ինչպես նաև կրկնվող ԻԿ-ի դեպքերի քանակը մեծ է *NGF* գենի rs6330*T ՄԱ-ը կրողների մոտ: Ինչպես նաև *NGFR* գենի rs734194 ԵՆՊ-ը ցուցաբերում է բացասական ասոցիացիա ԻԿ-ի հետ, իսկ rs2072446 ԵՆՊ-ի TT գենոտիպի ժառանգումը բարձրացնում է ԻԿ-ի զարգացման ռիսկը: Այս արդյունքները հաստատում են սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչների մասնակցությունն ԻԿ-ի պաթոգենեզին:

Իրականացված ՇԱ վերլուծության արդյունքում առաջին անգամ ԻԿ-ով հիվանդների և առողջների խմբերում հայտնաբերվել են 2 շղթայակցման բլոկներ, որոնցից մեկը ներառում է *CPLX2* գենի rs3892909 և rs1366116, իսկ մյուսը՝ *CFB* գենի rs12614 և rs1048709 ԵՆՊ-ները: Իսկ հապլոտիպերի ասոցիացիայի վերլուծության արդյունքում առաջին անգամ հայտնաբերվել են *CPLX2* գենի rs3892909 և rs1366116

ԵՆՊ-ների CT և *CFB* գենի rs12614/rs1048709 ԵՆՊ-ների TG հապլոտիպերը, որոնք ասոցացված են ԻԿ-ի ռիսկի հետ, ընդ որում CT հապլոտիպի ժառանգումը նվազեցնում է ԻԿ-ի ռիսկը, իսկ TG հապլոտիպը, ընդհակառակը, ասոցացված է ԻԿ-ի զարգացման բարձր ռիսկի հետ:

Այսպիսով, մեր կողմից ստացված տվյալները վկայում են ԻԿ-ի ժամանակ բորբոքային գործընթացների, մասնավորապես, կոմպլեմենտի համակարգի, և սինապտիկ պլաստիկության կարգավորիչների կարևոր դերի մասին, իսկ աշխատանքի արդյունքում հայտնաբերված առանձին պոլիմորֆիզմները և դրանց հապլոտիպերը, որոնք ցուցաբերել են ԻԿ-ի զարգացման ռիսկի, ինչպես նաև որոշ կլինիկական բնութագրերի հետ ասոցիացիա, կարող են հետագայում ծառայել որպես ԻԿ-ի զարգացման անհատական ռիսկի մարկերներ:

# ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Կոմպլեմենտի համակարգի գեներում եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմներն ասոցացված են ինչպես իշեմիկ կաթվածի ռիսկի նվազման հետ (*CFH* գենի rs800292 պոլիմորֆիզմ), այնպես էլ հիվանդության կլինիկական ընթացքի ցուցանիշների հետ: Այսպես, *CFH* գենի rs800292 պոլիմորֆիզմը կապված է հիվանդության ժամանակ դիտվող գիտակցության խանգարման և կոմատոզ վիճակի ցածր աստիճանի, ինչպես նաև հիվանդների արագ վերականգնման հետ, իսկ *CFI* գենի rs10033900*C մինորային ալելն ասոցացված է իշեմիկ կաթվածի ժամանակ դիտվող ախտահարված օջախի մեծության հետ:

2. Սինապտիկ պլաստիկության գործընթացներում ներգրավված գեներն ասոցացված են ինչպես իշեմիկ կաթվածի առաջացման բարձր ռիսկի (*CPLX2* գենի rs1366116, *NTNG1* գենի rs628117 և *NGF* գենի rs6330 պոլիմորֆիզմներ), այնպես էլ ռիսկի նվազման (*NGFR* գենի rs734194 պոլիմորֆիզմ) հետ: Ընդ որում, *NGF* գենի rs6330 պոլիմորֆիզմն ասոցացված է ուղեղում ախտահարված օջախի մեծության հետ և դրա ժառանգումը մեծացնում է իշեմիկ կաթվածի կրկնվելու ռիսկը:

3. Իշեմիկ կաթվածով հիվանդների և առողջների խմբերում հայտնաբերվել են 2 շղթայակցման բլոկներ, որոնցից մեկը ներառում է *CPLX2* գենի rs3892909 և rs1366116, իսկ մյուսը՝ *CFB* գենի rs12614 և rs1048709 պոլիմորֆիզմները: Ընդ որում, *CPLX2* գենի rs3892909 և rs1366116 պոլիմորֆիզմների CT հապլոտիպի ժառանգումն իջեցնում է իշեմիկ կաթվածով հիվանդանալու ռիսկը, իսկ *CFB* գենի rs12614 և rs1048709 պոլիմորֆիզմների TG հապլոտիպն ասոցացված է իշեմիկ կաթվածի զարգացման բարձր ռիսկի հետ:

# ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Айвазян В.А., Бояджян А.С., Манукян Л.А., Аветисян Г.В., Григорян Г.С. Компоненты системы комплемента С3 и фактор В в крови больных с острым ишемическим инсультом. // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. - 2005. - N 15. - С. 57-60.
2. Бондаренко Е.А., Тупицына Т.В., Сломинский П.А., Шетова И.М., Шамалов Н.А., Боцина А.Ю., Скворцова В.И., Лимборская С.А. Полиморфизм гена фосфодиэстеразы 4Д (PDE4D) у больных острым инсультом г. Москвы. // Генетика. - 2010. - N6. - С. 861–864.
3. Бояджян А.С., Манукян Л.А., Григорян Г.С., Айвазян В.А., Цаканова Г.В., Аветисян Г.В., Овсепян Л.П., Аракелова Э.А., Деведжян А.Г., Хоецян А.Г., Мкртчян Г.М. Функциональная активность классического и альтернативного путей активации комплемента в крови у больных ишемическим инсультом. // Кровь. - 2007. - Т. 1, N5. - С. 41-45.
4. Семченко В.В., Степанов С.С, Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск. - 2008. С. 408. http://neurologic.ru/library/problema-neiroplastichnosti-v-nevrologii/.
5. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J.L., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. // Stroke. - 1993. - V.24, N1. - p. 35-41.
6. Akhtar A. The flaws and human harms of animal experimentation. // Camb Q Healthc Ethics. - 2015. - 24.- V.4. - p. 407-419.
7. Akita N., Nakase H., Kaido T., Kanemoto Y., Sakaki T. Protective effect of C1 esterase inhibitor on reperfusion injury in the rat middle cerebral artery occlusion model. // Neurosurgery. - 2003. - V.52, N2. - p. 395-400.
8. Akkad D.A., Kruse N., Arning L., Gold R., Epplen J.T. Genomic NGFB variation and multiple sclerosis in a case control study. // BMC Med Genet. - 2008. - V.9. - p. 107-115.

9. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. // J Transl Med. - 2012. - V.10. - p. 239-254.
10. Aoki-Suzuki M., Yamada K., Meerabux J., Iwayama-Shigeno Y., Ohba H., Iwamoto K., Takao H., Toyota T., Suto Y., Nakatani N., Dean B., Nishimura S., Seki K., Kato T., Itohara S., Nishikawa T., Yoshikawa T. A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia. // Biol Psychiatry. - 2005. - V.57, N4. - p. 382-393.
11. Arakelyan A., Boyajyan A., Hovsepyan T., Hambardzumyan M., Arakelova E. Systemic inflammatory response in human ischemic stroke. // The New Armenian Medical Journal. - 2010. - V.4, N1. - p. 20-21.
12. Arakelyan A., Zakharyan R., Hambardzumyan M., Petrkova J., Olsson M.C., Petrek M., Boyajyan A. Functional genetic polymorphisms of monocyte chemoattractant protein 1 and C-C chemokine receptor type 2 in ischemic stroke. // J Interferon Cytokine Res. - 2014. – V.34, N2. - p. 100-105.
13. Ardlie K.G., Kruglyak L., Seielstad M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. // Nat Rev Genet. 2002. – V.3, N4. - p. 299-309.
14. Arenillas J.F., Massot A., Alvarez-Sabín J., Fernandez-Cadenas I., del Rio-Espinola A., Chacon P., Quintana M., Molina C.A., Rovira A., Montaner J. C-reactive protein gene C1444T polymorphism and risk of recurrent ischemic events in patients with symptomatic intracranial atherostenoses. // Cerebrovasc Dis. - 2009. – V.28, N1. - p. 95-102.
15. Atkinson J.P., Liszewski M.K., Richards A., Kavanagh D., Moulton E.A. Hemolytic uremic syndrome: an example of insufficient complement regulation on self-tissue. // Ann N Y Acad Sci. - 2005. – V.1056 - p. 144–152.
16. Banerjee I., Gupta V., Ahmed T., Faizaan M., Puneet A., Ganesh S. Inflammatory system gene polymorphism and the risk of stroke: A case-control study in an Indian population. // BrainResBull. - 2008. – V.75. - p. 158–65.
17. Bhardwaj A., Alkayed N.j., Kirsch J.R. and Traystman R.J. Acute stroke: Bench to bedside. // Boca Raton. - CRC Press. 2006. - 515 pp.

18. Benard M., Raoult E., Vaudry D., Leprince J., Falluel-Morel A., Gonzalez B., Galas L., Vaudry H., Fontaine M. Role of complement anaphylatoxin receptors (C3aR, C5aR) in the development of the rat cerebellum. // Mol Immunol. - 2008. – V.45. - p. 3767-3774.
19. Benoit M.E., Tenner A.J. Complement protein C1q-mediated neuroprotection is correlated with regulation of neuronal gene and microRNA expression. // J Neurosci. - 2011. - V.31, N9. - p. 3459-3469.
20. Bevan S., Dichgans M., Gschwendtner A., Kuhlenbaumer G., Ringelstein E.B., Markus H.S. Variation in the PDE4D gene and ischemic stroke risk. A systematic review and meta-analysis on 5200 cases and 6600 controls. // Stroke. - 2008. – V.39, N.7. – p. 1966-1971.
21. Bevan S., Markus H.S. Genetic profiles in ischaemic stroke. // Curr Atheroscler Rep. - 2013. – V.15, N8. - p. 342-350.
22. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P., Malik R., Paul N.L., Jackson C., Farrall M., Rothwell P.M., Sudlow C., Dichgans M., Markus H.S. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. // Stroke. - 2012. – V.43, N12. - p. 3161-3167.
23. Bis J.C., DeStefano A., Liu X., Brody J.A., Choi S.H., Verhaaren B.F., Debette S., Ikram M.A., Shahar E., Butler K.R. Jr, Gottesman R.F., Muzny D., Kovar C.L., Psaty B.M., Hofman A., Lumley T., Gupta M., Wolf P.A., van Duijn C., Gibbs R.A., Mosley T.H., Longstreth W.T. Jr, Boerwinkle E., Seshadri S., Fornage M. Associations of NINJ2 sequence variants with incident ischemic stroke in the Cohorts for Heart and Aging in Genomic Epidemiology (CHARGE) consortium. // PLoS One. - 2014. - V.9, N.6. – p. 8.
24. Bolliger M.F., Martinelli D.C., Sudhof T.C. The cell-adhesion G protein-coupled receptor BAI3 is a high-affinity receptor for C1q-like proteins. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2011. – V.108, N6. - p. 2534-2539.
25. Boyajyan A., Avetyan D., Hovhannisyan L., Mkrtchyan G. Genetics of posttraumatic stress disorder: candidate genes and their implication in the disease-associated

molecular pathomechanisms. // Durbano F. A Fresh Look at Anxiety Disorders. - EU: InTech, - 2015. - Chapter 4. - p. 65-88.

26. Boyajjyan A., Ayvazyan V., Manukyan L. Involvement of alternative and classical pathways of complement activation in the pathogenesis of ischemic stroke. // Clin.Biochem. - 2005. – V.38, N9. - p. 857-858.
27. Boyajjyan A., Ghazaryan H., Stepanyan A., Zakharyan R. Genetic polymorphisms of CFH in schizophrenia and ischemic stroke. // Molecular Immunology. – 2013. – V.56, N3. – p.294.
28. Broderick L., Gandhi C., Mueller J., Putnam C., Shayan K., Giclas P., Peterson K., Aceves S., Sheets R., Peterson B., Newbury R., Hoffman H., Bastian J. Mutations of complement factor I and potential mechanisms of neuroinflammation in acute hemorrhagic leukoencephalitis. // J Clin Immunol. - 2013. – V.33, N1. - p. 162-171.
29. Brown C.E., Aminoltejari K., Erb H., Winship I.R., Murphy T.H. In vivo voltage-sensitive dye imaging in adult mice reveals that somatosensory maps lost to stroke are replaced over weeks by new structural and functional circuits with prolonged modes of activation within both the peri-infarct zone and distant sites. // J Neurosci. - 2009. – V.29 - p. 1719-1734.
30. Bunce M., O'Neil C.M., Barnado M.C., Krausa P., Browning M.J., Morris P.J. Phototyping: comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB3, DRB4, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCRSSP). // Tissue Antigens. - 1995. – V.46. - p. 355-367.
31. Cai J., Hua F., Yuan L., Tang W., Lu J., Yu S., Wang X., Hu Y. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. // Biomed Res Int. - 2014. - V.2014. 12.
32. Calabresi P., Centonze D., Pisani A., Cupini L., Bernardi G. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. // Lancet Neurol. - 2003. - V.2, N10. - p. 622–629.
33. Caplan L. R. Stroke Classification: A Personal View. // Stroke. - 2011. – V.42, Suppl.1. - p. 3-6.

34. Carmichael S.T., Archibeque I., Luke L., Nolan T., Momiy J., Li S. Growth-associated gene expression after stroke: evidence for a growth-promoting region in peri- infarct cortex. // Exp Neurol. -2005. – V.193, N2. - p. 291-311.
35. Carmichael S.T., Wei L., Rovainen C.M., Woolsey T.A. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. // Neurobiol Dis. - 2001. – V.8, N5. - p. 910-922.
36. Carroll M.C., Campbell R.D., Bentley D.R., Porter R.R. A molecular map of the human major histocompatibility complex class III region linking complement genes C4, C2 and factor B. // Nature. - 1984. - V.307, N5948. - p. 237-41.
37. Cerasa A., Tongiorgi E., Fera F., Gioia M.C., Valentino P., Liguori M., Manna I., Zito G., Passamonti L., Nisticò R., Quattrone A. The effects of BDNF Val66Met polymorphism on brain function in controls and patients with multiple sclerosis: an imaging genetic study. // Behav Brain Res. - 2010. – V.207, N2. - p. 377-86.
38. Cervera A., Planas A.M., Justicia C., Urra X., Jensenius J.C., Torres F., Lozano F., Chamorro A. Genetically-defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. // Plos One. - 2010. - V.5, N2. - 10.
39. Chakraborty R., Weiss K.M. Admixture a tool for finding linked genes and detecting that difference from allelic association between loci. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1988. – V.8, N23. - p. 9119– 9123.
40. Chamorro A., Revilla M., Obach V., Vargas M., Planas A.M. The -174G/C polymorphism of the interleukin 6 gene is a hallmark of lacunar stroke and not other ischemic stroke phenotypes. // Cerebrovascular Diseases. - 2005. – V.19, N2. - p. 91–95.
41. Chang C.C., Fang W.H., Chang H.A., Chen T.Y., Huang S.Y. Sex-specific association between nerve growth factor polymorphism and cardiac vagal modulation. // Psychosom Med. - 2014. – V.76, N8. - p. 638-643.
42. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. // Nat Rev Neurosci. - 2003. – V.4, N4. - p. 299-309.

43. Chen G.Z., Shan X.Y., Cheng G.P., Tao H.M. Cyclooxygenase-2 genetic polymorphism and stroke subtypes in Chinese. // J Mol Neurosci. - 2013. – V.51, N2. - p. 467-473.

44. Cheng H.C., Sun Y., Lai L.C., Chen S.Y., Lee W.C., Chen J.H., Chen T.F., Chen H.H., Wen L.L., Yip P.K., Chu Y.M., Chen W.J., Chen Y.C. Genetic polymorphisms of nerve growth factor receptor (NGFR) and the risk of Alzheimer's disease. // J Negat Results Biomed. - 2012. – V.11, N5. - p. 5-14.

45. Cho H. Complement regulation: physiology and disease relevance. // Korean J Pediatr. - 2015. – V.58, N7. - p. 239-244.

46. Chu Y., Jin X., Parada I., Pesic A., Stevens B., Barres B., Prince D.A. Enhanced synaptic connectivity and epilepsy in C1q knockout mice. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2010. – V.107, N17. - p. 7975-7980.

47. Cipriani V., Matharu B.K., Khan J.C., Shahid H., Hayward C., Wright A.F., Armbrecht A.M., Dhillon B., Harding S.P., Bishop P.N., Bunce C., Clayton D.G., Moore A.T., Yates J.R. No evidence of association between complement factor I genetic variant rs10033900 and age-related macular degeneration. // Eur J Hum Genet. - 2012. – V.20, N1. - p. 1-2.

48. Clarkson A.N., Huang B.S., Macisaac S.E., Mody I., Carmichael S.T. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. // Nature. - 2010. – V.468, N7321. - p. 305-309.

49. Cole D.S., Morgan B.P. Beyond lysis: how complement influences cell fate. // Clin. Sci. - 2003. - V.104, N5. - p. 455-466.

50. Collins A., Morton N.E. Mapping a disease locus by allelic association. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. - V.95, N4. - p. 1741–1745.

51. Costa C., Zhao L., Shen Y., Su X., Hao L., Colgan S.P., Stahl G.L., Zhou T., Wang Y. Role of complement component C5 in cerebral ischemia/reperfusion injury. // Brain. - 2006. – V.1100, N1. - p. 142-151.

52. Cozza A., Melissari E., Iacopetti P., Mariotti V., Tedde A., Nacmias B., Conte A., Sorbi S., Pellegrini S. SNPs in neurotrophin system genes and Alzheimer's disease in an Italian population. // J Alzheimers Dis. – 2008. – V.15, N1. - p. 61-70.

53. Cramer S.C. Brain repair after stroke. // N Engl J Med. - 2010. – V.362, N.19. – p. 1827-1829.
54. Cui G., Wang H., Li R., Zhang L., Li Z., Wang Y., Hui R., Ding H., Wang D.W. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. // J Neuroinflammation. - 2012. – V.9. - p. 235-246.
55. Dancause N., Barbay S., Frost S.B., Plautz E.J., Chen D., Zoubina E.V., Stowe A.M., Nudo R.J. Extensive cortical rewiring after brain injury. // J Neurosci. - 2005. – V.25, N44. - p. 10167- 10179.
56. de la Chapelle A., Wright F.A. Linkage disequilibrium mapping in isolated populations: the example of Finland revis ited. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. – V.95, N21. - p. 12416–12423.
57. Deppmann C.D., Mihalas S., Sharma N., Lonze B.E., Niebur E., Ginty D.D. A model for neuronal competition during development. // Science. - 2008. – V.320, N5874. - p. 369-373.
58. DeSimoni M., Storini C., Barba M., Catapano L., Arabia A., Rossi E., Bergamaschini L. Neuroprotection by complement (C1) inhibitor in mouse transient brain ischaemia. // J. Cerebral Blood Flow Metabolism. - 2003. - V.23, N2. - p. 232-239.
59. DiNapoli M., Arakelyan A., Boyajyan A., Godoy A., Papa F. The acute phase inflammatory response in stroke: systemic inflammation and neuroinflammation. // Pitzer J.A. Progress in Inflammation Research. // USA. Nova Science Publishers Inc. - 2006. - Chapter III.- p.95-145.
60. Eisenberg I., Thiel C., Levi T., Sanilevich A., Shemesh M. Fine-structure mapping of the hereditary inclusion body myopathy locus. // Genomics. - 1999. – V.55, N1. - p. 43–48.
61. Ermini L., Goodship T.H., Strain L., Weale M.E., Sacks S.H., Cordell H.J. Common genetic variants in complement genes other than CFH, CD46 and the CFHRs are not associated with aHUS. // Mol. Immunol. - 2011. – V.49, N4. - p. 640-648.

62. Fagerness J.A., Maller J.B., Neale B.M., Reynolds R.C., Daly M.J., Seddon J.M. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. // Eur J Hum Genet. - 2009. – V.17, N1. - p. 100-104

63. Fernández-Cadenas I., Del Río-Espínola A., Giralt D., Domingues-Montanari S., Quiroga A., Mendióroz M., Ruíz A., Ribó M., Serena J., Obach V., Freijo M.M., Martí-Fábregas J., Delgado P., Montaner J. IL1B and VWF variants are associated with fibrinolytic early recanalization in patients with ischemic stroke. // Stroke. - 2012. – V.43, N10. - p. 2659-2665.

64. Ferrari J., Rieger S., Endler G., Greisenegger S., Funk M., Scholze T., Lang W., Lalouschek W., Mannhalter C. The Thr715Pro polymorphism of the P-selectin gene is not associated with ischemic stroke risk. // Stroke. - 2007. – V.38, N2. - p. 395-397.

65. Forneris F., Ricklin D., Wu J., Tzekou A., Wallace R.S., Lambris J.D., Gros P. Structures of C3b in complex with factors B and D give insight into complement convertase formation. // Science. - 2010. - V.330, N6012. - p. 1816-1820.

66. Frahm C., Haupt C., Weinandy F., Siegel G., Bruehl C., Witte O.W. Regulation of GABA transporter mRNA and protein after photothrombotic infarct in rat brain. // J Comp Neurol. - 2004. - V.478, N2. - p. 176-188.

67. Frisse L., Hudson R.R., Bartoszewicz A., Wall J.D., Donfack J., Di Rienzo A. Gene conversion and different population histories may explain the contrast between polymorphism and linkage disequilibrium levels. // Am. J. Hum. Genet. - 2001. - V.69, N4. - p. 831–843.

68. Fujii T., Yamamoto N., Hori H., Hattori K., Sasayama D., Teraishi T., Hashikura M., Tatsumi M., Okamoto N., Higuchi T., Kunugi H. Support for association between the Ser205Leu polymorphism of p75(NTR) and major depressive disorder. // J Hum Genet. - 2011. – V.56, N11. - p. 806-809.

69. Gabriel S.B., Schaffner S.F., Nguyen H., Moore J.M., Roy J., Blumenstiel B., Higgins J., DeFelice M., Lochner A., Faggart M., Liu-Cordero S.N., Rotimi C., Adeyemo A., Cooper R., Ward R., Lander E.S., Daly M.J., Altshuler D. The structure of haplotype blocks in the human genome. // Science. - 2002. – V.296, N5576. - p. 2225-2229.

70. Gao H.H., Gao L.B., Wen J.M. Correlations of MCP-1 -2518A>G polymorphism and serum levels with cerebral infarction risk: a meta-analysis. // DNA Cell Biol. - 2014. – V.3, N8. - p. 522-530.
71. Gao L., Díaz-Corrales F.J., Carrillo F., Díaz-Martín J., Caceres-Redondo M.T., Carballo M., Palomino A., López-Barneo J., Mir P. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and clinical features in Parkinson's disease. // Acta Neurol Scand. - 2010. – V.122, N1. - p. 41-45.
72. Gassó P., Ortiz A.E., Mas S., Morer A., Calvo A., Bargalló N., Lafuente A., Lázaro L. Association between genetic variants related to glutamatergic, dopaminergic and neurodevelopment pathways and white matter microstructure in child and adolescent patients with obsessive-compulsive disorder. // J Affect Disord. - 2015. – V.186. - p. 284-92.
73. Gavrilyuk V., Kalinin S., Hilbush B.S., Middlecamp A., McGuire S., Pelligrino D., Weinberg G., Feinstein D.L. Identification of complement 5a-like receptor (C5L2) from astrocytes: characterization of anti-inflammatory properties. // J Neurochem. - 2005. - V.92, N5. - p. 1140-1149.
74. George V., Tiwari H.K., Zhu X., Elston R.C. A test of transmission/disequilibrium for quantitative trait loci in pedigree data, by multiple regression. // Am. J. Hum. Genet. - 1999. – V.65, N1. - p. 236–245.
75. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Mackey R.H., Magid D.J., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R. 3rd, Moy C.S., Mussolino M.E., Neumar R.W., Nichol G., Pandey D.K., Paynter N.P., Reeves M.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. // Circulation. - 2014. – V.129, N3. - p. 399-410.

76. Goicoechea de Jorge E., Harris C.L., Esparza-Gordillo J., Carreras L., Arranz E.A., Garrido C.A., López-Trascasa M., Sánchez-Corral P., Morgan B.P., Rodríguez de Córdoba S. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2007. – V.104, N1. - p. 240-245.
77. Gold B., Merriam J.E., Zernant J., Hancox L.S., Taiber A.J., Gehrs K., Cramer K., Neel J., Bergeron J., Barile G.R., Smith R.T. AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R. Variation in factor B (BF) and complement component 2(C2) genes is associated with age-related macular degeneration. // Nat Genet. - 2006. – V.38, N4. - p. 458-462
78. Greisenegger S., Zehetmayer S., Bauer P., Endler G., Ferrari J., Lang W., Janisiw M., Steiner L., Cheng S., Lalouschek W., Mannhalter C. Polymorphisms in Inflammatory Genes and the Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: Results of a Multilocus Genotyping Assay. // Clin Chem. - 2009. – V.55, N1. - p. 134-138.
79. Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Manolescu A., Styrkarsdottir U., Helgadottir A., Gschwendtner A. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. // Ann Neurol. - 2008. – V.64, N4. - p. 402–409.
80. Gu L., Su L., Wu G., Chen Q., Yan Y., Xie J., Tan J., Liang B., Tang N. Association between TNF-δ 238G/A polymorphisms and the risk of ischemic stroke. // Int J Neurosci. - 2013. – V.123, N1. - p. 1-6.
81. Guo J., Yu L., Zhang J., Chen N., Zhou M., He L. CRP gene polymorphism predicts post-stroke functional outcome in Han Chinese. // Acta Neurol Scand. - 2014. – V.129, N4. - p. 263-268.
82. Hageman G.S., Anderson D.H., Johnson L.V., Hancox L.S., Taiber A.J., Hardisty L.I. Hageman J.L., Stockman H.A., Borchardt J.D., Gehrs K.M., Smith R.J., Silvestri G., Russell S.R., Klaver C.C., Barbazetto I., Chang S., Yannuzzi L.A., Barile G.R., Merriam J.C., Smith R.T., Olsh A.K., Bergeron J., Zernant J., Merriam J.E., Gold B., Dean M., Allikmets R. A common haplotype in the complement regulatory gene factor

H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2005. – V.102, N20. - p. 7227-7232.

83. Hakobyan S., Tortajada A., Harris C.L., de Córdoba S.R., Morgan B.P. Variant-specific quantification of factor H in plasma identifies null alleles associated with atypical hemolytic uremic syndrome. // Kidney Int. - 2010. – V.78, N8. - p. 782-788.
84. Hall D., Dhilla A., Charalambous A., Gogos J.A., Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. // Am J Hum Genet. - 2003. – V.73, N2. - p. 370-376.
85. Hamzi K., Tazzite A., Nadifi S. Large-scale meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: Five genes involving 152,797 individuals. // Indian J Hum Genet. - 2011. – V.17, N3. - p. 212-217.
86. Harley H.G., Brook J.D., Floyd J., Crow S., Thibault M.C., Harper P.S., Shaw D.J. Detection of linkage disequilibrium between the myotonic dystrophy locus and a new polymorphic DNA marker. // Am. J. Hum. Genet. - 1991. – V.49, N1. - p. 68–75.
87. Hastbacka J., de la Chapelle A., Kaitil I., Sistonen P., Weaver A., Lander E. Linkage disequilibrium mapping in isolated founder populations: diastrophic dysplasia in Finland. // Nat. Genet. -1992. – V.2, N3. - p. 204– 211.
88. Hata R., Maeda K., Hermann D., Mies G., Hossmann K.A. Evolution of brain infarction after transient focal cerebral ischemia in mice. // J Cereb Blood Flow Metab. - 2000. – V.20, N6. - p. 937-946.
89. Helgadottir A., Manolescu A., Thorleifsson G., Gretarsdottir S., Jonsdottir H., Thorsteinsdottir U., Samani N.J., Gudmundsson G., Grant S.F., Thorgeirsson G., Sveinbjornsdottir S., Valdimarsson E.M., Matthiasson S.E., Johannsson H., Gudmundsdottir O., Gurney M.E., Sainz J., Thorhallsdottir M., Andresdottir M., Frigge M.L., Topol E.J., Kong A., Gudnason V., Hakonarson H., Gulcher J.R., Stefansson K. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. // Nat Genet. - 2004. – V.36, N3. - p. 233-239.

90. Hermann D.M., Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation. // Lancet Neurol. - 2012. – V.11, N4. - p. 369-380.
91. Hermann DM, Peruzzotti-Jametti L, Schlechter J, Bernstock JD, Doeppner TR, Pluchino S. Neural precursor cells in the ischemic brain - integration, cellular crosstalk, and consequences for stroke recovery. // Front Cell Neurosci. - 2014. – V.8. - p. 291-300.
92. Hess G., Aizenman C.D., Donoghue J.P. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. // J Neurophysiol. - 1996. – V.75, N5. - p. 1765-1778.
93. Hill W.G., Robertson A. Linkage disequilibrium in finite populations. // Theor. Appl. Genet. - 1968. – V.38, N6. - p. 226–231.
94. Hill W.G., Weir B.S. Maximum likelihood estimation of gene location by linkage disequilibrium. // Am. J. Hum. - 1994. – V.54, N4. - p. 705–714.
95. Hindorff L.A., Sethupathy P., Junkins H.A., Ramos E.M.,Mehta J.P., Collins F.S., Manolio T.A. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. // Proc. Natl. Acad. Sci.USA. -2009. - V. 106. - p. 9362–9367.
96. Hines R.M., Davies P.A., Moss S.J., Maguire J. Functional regulation of GABAA receptors in nervous system pathologies. // Curr Opin Neurobiol. - 2012. – V.22, N3. - p. 552-558.
97. Holliday E.G., Maguire J.M., Evans T.J., Koblar S.A., Jannes J., Sturm J.W., Hankey G.J., Baker R., Golledge J., Parsons M.W., Malik R., McEvoy M., Biros E., Lewis M.D., Lincz L.F.,Peel R., Oldmeadow C., Smith W., Moscato P., Barlera S., Bevan S., Bis J.C., Boerwinkle E., Boncoraglio G.B., Brott T.G., Brown R.D. Jr, Cheng Y.C., Cole J.W., Cotlarciuc I., Devan W.J., Fornage M., Furie K.L., Grétarsdóttir S., Gschwendtner A., Ikram M.A., Longstreth W.T. Jr, Meschia J.F., Mitchell B.D., Mosley T.H., Nalls M.A., Parati E.A., Psaty B.M., Sharma P., Stefansson K., Thorleifsson G., Thorsteinsdottir U., Traylor M., Verhaaren B.F., Wiggins K.L., Worrall B.B., Sudlow

C., Rothwell P.M., Farrall M., Dichgans M., Rosand J.,Markus H.S., Scott R.J., Levi C., Attia J. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. // Nat Genet. - 2012. – V.44, N10. - p. 1147–1151.

98. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. // Surgical Neurology. - 2006. - V.66, N3. - p. 232-245.

99. Hughes A., Mullan G., Bradley D. Complement factor B polymorphism 32W protects against age-related macular degeneration. // Mol Vis. - 2011. – V.17. - p. 983-988.

100. Hurn P.D., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Kaler L.J., Vandenbark A.A., Offner H. T and B cell deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. // J. Cereb. Blood Flow & Metab. - 2007. - V.27, N11. - p.1798-1805.

101. ICD-10 - International statistical classification of diseases and related health problems (Edition: 10). Geneva: World Health Organization.- 1992.

102. 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. – V.360, N17. - p. 1718–1728.

103. Ishikawa S., Hirata A., Nakabayashi J., Iwakiri R., Okinami S. Neuroprotective effect of small interfering RNA targeted to caspase-3 on rat retinal ganglion cell loss induced by ischemia and reperfusion injury. // Curr. Eye Res. - 2012. – V.37, N10. - p. 907-913.

104. Jahn R., Scheller R.H. SNAREs—engines formembranefusion. // Nat Rev Mol Cell Biol. - 2006. – V.7, N9. - p. 631–643.

105. Järlestedt K., Rousset C.I., Ståhlberg A., Sourkova H., Atkins A.L., Thornton C., Barnum S.R., Wetsel R.A., Dragunow M., Pekny M., Mallard C., Hagberg H., Pekna

M. Receptor for complement peptide C3a: a therapeutic target for neonatal hypoxic-ischemic brain injury. // FASEB J. - 2013. – V.27, N9. - p. 3797-3804.

106. Jauneau A.C., Ischenko A., Chatagner A., Benard M., Chan P., Schouft M.T., Patte C., Vaudry H., Fontaine M. Interleukin-1beta and anaphylatoxins exert a synergistic effect on NGF expression by astrocytes. // J Neuroinflammation. - 2006. – V.3. - p. 8-18.

107. Jenkins W.M, Merzenich M.M. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. // Progr Brain Res. - 1987. – V. 71. - p. 249–266.

108. Jin J., Li W., Peng L., Chen J., Li R., Wu P., Tan S. Relationship between interleukin-10 1082A/G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. // PLoS One. - 2014. – V.9, N4. 10.

109. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. // Stroke. - 2000. – V.31, N1. - p. 223-30.

110. Jorde L.B. Linkage disequilibrium as a gene mapping tool. // Am. J. Hum. Genet. - 1995. – V.56, N1. - p. 11–14.

111. Kaindl A.M., Degos V., Peineau S., Gouadon E., Chhor V., Loron G., Le Charpentier T., Josserand J., Ali C., Vivien D., Collingridge G.L., Lombet A., Issa L., Rene F., Loeffler J.P., Kavelaars A., Verney C., Mantz J., Gressens P. Activation of microglial N-methyl-D-aspartate receptors triggers inflammation and neuronal cell death in the developing and mature brain. // Ann Neurol. - 2012. – V.72, N4. - p. 536-549.

112. Kardys I., Klaver C., Despriet D., Bergen A., Uitterlinden A., Hofman A., Oostra B., Van Duijn C., de Jong P., Witteman J. A common polymorphism in the complement factor H gene is associated with increased risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. – V.47, N8. - p. 1568-1575.

113. Karlstetter M., Lippe E., Walczak Y., Moehle C., Aslanidis A., Mirza M., Langmann T. Curcumin is a potent modulator of microglial gene expression and migration. // J Neuroinflammation. - 2011. - V.8. - p. 125-137.

114. Kaur I., Katta S., Reddy R.K., Narayanan R., Mathai A., Majji A.B., Chakrabarti S. The involvement of complement factor B and complement component C2 in an indian

cohort with age-related macular degeneration. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2010. – V.51, N.1. - p. 59–63.

115. Kidwell C.S. MRI biomarkers in acute ischemic stroke: a conceptual framework and historical analysis. // Stroke. - 2013. – V.44, N2. - p. 570-578.

116. Kilarski L.L., Achterberg S., Devan W.J., Traylor M., Malik R., Lindgren A., Pare G., Sharma P., Slowik A., Thijs V., Walters M., Worrall B.B., Sale M.M., Algra A., Kappelle L.J., Wijmenga C., Norrving B., Sandling J.K., Rönnblom L., Goris A., Franke A., Sudlow C., Rothwell P.M., Levi C., Holliday E.G., Fornage M., Psaty B., Gretarsdottir S., Thorsteinsdottir U., Seshadri S., Mitchell B.D., Kittner S., Clarke R., Hopewell J.C., Bis J.C., Boncoraglio G.B., Meschia J., Ikram M.A., Hansen B.M., Montaner J., Thorleifsson G., Stefanson K., Rosand J., de Bakker P.I., Farrall M., Dichgans M., Markus H.S., Bevan S. Meta–analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. // Neurology. - 2014. - V.83, N8. - p. 678–685.

117. Kim J.M., Stewart R., Park M.S., Kang H.J., Kim S.W., Shin I.S., Kim H.R., Shin M.G., Cho K.H.,Yoon J.S. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort. // PLoS One. -2012. – V.7, N12. 9.

118. Kim S., Burette A., Chung H.S., Kwon S.K., Woo J., Lee H.W., Kim K., Kim H., Weinberg R.J., Kim E. NGL family PSD-95-interacting adhesion molecules regulate excitatory synapse formation. // Nat Neurosci. - 2006. – V.9, N10. - p. 1294-1301.

119. Kondo N., Bessho H., Honda S., Negi A. Additional evidence to support the role of a common variant near the complement factor I gene in susceptibility to age-related macular degeneration. // Eur J Hum Genet. - 2010. – V.18, N6. - p. 634-635.

120. Kotlęga D., Białecka M., Kurzawski M., Droździk M., Ciećwież S., Gołąb-Janowska M., Nowacki P. Risk factors of stroke and -717A>G (rs2794521) CRP gene polymorphism among stroke patients in West Pomerania province of Poland. // Neurol Neurochir Pol. - 2014. – V.48, N1. - p. 30-34.

121. Kristián T., Siesjö B.K. Calcium in ischemic cell death. // Stroke. – 1998. – V.29, N3. – p. 705-718.

122. Laan M., Paabo S. Mapping genes by drift generated linkage disequilibrium. // Am. J. Hum. Genet. - 1998. – V.63, N2. - p. 654–656.

123. Laine M., Jarva H., Seitsonen S., Haapasalo K., Lehtinen M.J., Lindeman N., Anderson D.H., Johnson P.T., Järvelä I., Jokiranta T.S., Hageman G.S., Immonen I., Meri S. Y402H polymorphism of complement factor H affects binding affinity to C-reactive protein. // J. Immunol. - 2007. – V.178, N6. - p. 3831-3836.

124. Lalouel J.M., Rohrwasser A. Power and replication in case-control studies. // Am. J. Hypertens. - 2002. - V.15, N2. - p. 201-205.

125. Lang U.E., Hellweg R., Bajbouj M., Gaus V., Sander T., Gallinat J. Gender-dependent association of a functional NGF polymorphism with anxiety-related personality traits. // Pharmacopsychiatry. - 2008. – V.41, N5. - p. 196-199.

126. Laufer J., Katz Y., Passwell J.H. Extrahepatic synthesis of complement proteins in inflammation. // Mol. Immunol. - 2001. - V.38, N23. - p. 221-229.

127. Leveziel N., Yu Y., Reynolds R., Tai A., Meng W., Caillaux V., Calvas P., Rosner B., Malecaze F., Souied E.H., Seddon J.M. Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2012. – V.53, N8. - p. 5004-5009.

128. Li J., Liu M., Zong J., Tan P., Wang J., Wang X., Ye Y., Liu S., Liu X. Genetic variations in IL1A and IL1RN are associated with the risk of preeclampsia in Chinese Han population. // Sci Rep. - 2014. – V.4. - p. 5250-5256.

129. Li N., He Z., Xu J., Liu F., Deng S., Zhang H. Association of PDE4D and IL-1 gene polymorphism with ischemic stroke in a Han Chinese population. // Brain Res Bull. - 2010. – V.81, N1. - p. 38-42

130. Li Y., Chen F., Zhou L., Coulter D., Chen C., Sun Z., Chen J., Pan H., Wu Y., Zhou J., Ba L., Zhao J., Shen H. COC use, ACE/AGT gene polymorphisms, and risk of stroke. // Pharmacogenet Genomics. - 2010. – V.20, N5. - p. 298-306.

131. Liu J., Wang L.N. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. // Cochrane Database Syst Rev. - 2014. – V.8. - p. 1-12.

132. Lohoff F.W., Sander T., Ferraro T.N., Dahl J.P., Gallinat J., Berrettini W.H. Confirmation of association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. - 2005. – V.139B, N1. - p. 51-3.

133. Lövkvist H., Olsson S., Höglund P., Melander O., Jern C., Sjögren M., Engström G., Smith J.G., Hedblad B., Andsberg G., Delavaran H., Jood K., Kristoffersson U., Luthman H., Norrving B., Lindgren A. A large-sample assessment of possible association between ischaemic stroke and rs12188950 in the PDE4D gene. // Eur J Hum Genet. - 2012. – V.20, N7. - p. 783-789.

134. Lu P., Jones L.L., Snyder E.Y., Tuszynski M.H. Neural stem cells constitutively secrete neurotrophic factors and promote extensive host axonal growth after spinal cord injury. // Exp Neurol. - 2003. – V.181, N2. - p. 115-129.

135. Luo Z.W., Thompson R., Woolliams J.A. A population genetics model of marker-assisted selection. // Genetics. - 1997. – V.146, N3. - p. 1173– 1183.

136. Ma A., Pan X., Xing Y., Wu M., Wang Y., Ma C. Elevation of serum CXCL16 level correlates well with atherosclerotic ischemic stroke. // Arch Med Sci. - 2014. – V.10, N1. - p. 47-52.

137. Ma Y., Tang R.K., Yang X., Peng G.G., Liu Y., Wang X.M., Wu B.H., Yu J.M. Lack of an association between interleukin-6 gene promoter polymorphisms (-174G/C, -572G/C) and ischemic heart disease and/or ischemic stroke: a meta-analysis. // Hum Immunol. - 2011. – V.72, N8. - p. 641-651.

138. Maguire J., Thakkinstian A., Levi C., Lincz L., Bisset L., Sturm J., Scott R., Whyte S., Attia J. Impact of COX-2 rs5275 and rs20417 and GPIIIa rs5918 polymorphisms on 90-day ischemic stroke functional outcome: a novel finding. // J Stroke Cerebrovasc Dis. - 2011. – V.20, N2. - p. 134-144.

139. Markus H.S. Stroke genetics. // Hum Mol Genet. – 2011. – V.20, NR2. - p. 124-131.

140. Markus H.S. Wellcome Trust genome-wide association study of ischemic stroke. // Stroke. - 2013. – V.44, Suppl. 6. - p. 20-22.
141. Marousi S., Ellul J., Antonacopoulou A., Gogos C., Papathanasopoulos P., Karakantza M. Functional polymorphisms of interleukin 4 and interleukin 10 may predict evolution and functional outcome of an ischaemic stroke. // Eur J Neurol. - 2011. – V.18, N4. - p. 637-643.
142. Matsushita T., Umeno J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Ashikawa K., Amitani H., Ninomiya T., Hata J., Doi Y., Kitazono T., Iida M., Nakamura Y., Kiyohara Y., Kubo M. Association study of the polymorphisms on chromosome 12p13 with atherothrombotic stroke in the Japanese population. // J Hum Genet. - 2010. – V.55, N3. - p. 473–476.
143. Mattson M., Duan W., Pedersen W.A., Culmsee C. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases. // Apoptosis. - 2001. - V.6, N12. - p. 69-81.
144. Maximov A., Tang J., Yang X., Pang Z.P., Sudhof T.C. Complexin controls the force transfer from SNARE complexes to membranes in fusion. // Science. - 2009. – V.323, N5913. - p. 516–521.
145. Mayilyan K.R., Weinberger D.R., Sim R.B. The complement system in schizophrenia. // Drug News Perspect. - 2008. - V.21, N4. - p. 200-210.
146. McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C. Neurotrophins and synaptic plasticity. // Annu Rev Neurosci. - 1999. – V.22. - p. 295-318.
147. McHughen S.A., Rodriguez P.F., Kleim J.A., Kleim E.D., Marchal Crespo L., Procaccio V., Cramer S.C. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. // Cereb Cortex. . - 2010. – V.20, N5. - p. 1254-1262.
148. Meeker R.B., Williams K.S. The p75 neurotrophin receptor: at the crossroad of neural repair and death. // Neural Regen Res. - 2015. – V.10, N5. - p. 721-725.
149. Meschia J.F., Brott T.G., Brown R.D.Jr. Phosphodiesterase 4D and 5-lipoxygenase activating protein in ischemic stroke. // Ann. Neurol. - 2005. – V.58, N3. - p. 351-361.
150. Miki A., Kondo N., Yanagisawa S., Bessho H., Honda S., Negi A. Common variants in the complement factor H gene confer genetic susceptibility to central serous chorioretinopathy. // Ophthalmology. - 2014. - V.121, N5. - p. 1067-1072.

151. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. // Nucleic Acids Res. - 1988. – V.16, N3. – p. 1215.

152. Milton A.G., Aykanat V.M., Hamilton-Bruce M.A., Nezic M., Jannes J., Koblar S.A. Association of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene and cardioembolic stroke in an Australian cohort. // Int J Stroke. - 2011. – V.6, N6. – p. 480-486.

153. Mirowska-Guzel D., Gromadzka G., Czlonkowski A., Czlonkowska A. BDNF -270 C>T polymorphisms might be associated with stroke type and BDNF -196 G>A corresponds to early neurological deficit in hemorrhagic stroke. // J Neuroimmunol. - 2012. – V.249, N1-2. – p. 71-75.

154. Mocco J., Mack W.J., Ducruet A.F., Sosunov S.A., Sughrue M.E., Hassid B.G., Nair M.N,. Laufer I., Komotar R.J., Claire M., Holland H., Pinsky D.J., Connolly E.S. Jr. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. // Circ Res. – 2006b. – V.99, N2. – p. 209-217.

155. Mocco J., Wilson D.A., Komotar R.J., Sughrue M.E., Coates K., Sacco R.L., Elkind M.S., Connolly E.S. Jr. Alterations in plasma complement levels after human ischemic stroke. // Neurosurgery. – 2006a. – V.59, N1. – p. 28-33.

156. Mollnes T.E., Song W.C., Lambris J.D. Complement in inflammatory tissue damage and disease. // Trends Immunol. Today. - 2002. - V.23, N2. - p. 61-64.

157. Montes T., Tortajada A., Morgan B.P., Rodríguez de Córdoba S., Harris C.L. Functional basis of protection against age-related macular degeneration conferred by a common polymorphism in complement factor B. // Proc Natl Acad Sci USA . - 2009. – V.106, N11. – p. 4366-4371.

158. Morgan B.P., Daha M., Meri S., Nicholson-Weller A. Into the third century of complement research. // Immunol. Today. - 2000. - V.21, N12. - p. 603-605.

159. Morita A., Nakayama T., Soma M. Association study betweenC-reactive protein genes and ischemic stroke in Japanese subjects. // Am J Hypertens. - 2006. – V.19, N6. – p. 593–600.

160. Mukherjee P., Thomas S., Pasinetti G.M. Complement anaphylatoxin C5a neuroprotects through regulation of glutamate receptor subunit 2 in vitro and in vivo. // J Neuroinflammation. - 2008. - V.5. – p. 5-12.

161. Nagata T., Shinagawa S., Nukariya K., Nakayama R., Nakayama K., Yamada H. Association between nerve growth factor gene polymorphism and executive dysfunction in Japanese patients with early-stage Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment. // Dement Geriatr Cogn Disord. - 2011. – V.32, N6. – p. 379-386.

162. Nakashiba T., Ikeda T., Nishimura S., Tashiro K., Honjo T., Culotti J.G., Itohara S. Netrin-G1: a novel glycosyl phosphatidylinositol-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. // J Neurosci. - 2000. – V.20, N17. – p. 6540-6550.

163. Nauta A.J., Roos A., Daha M.R. A Regulatory role for complement in innate immunity and autoimmunity. // Int. Arch. Allergy Immunol. - 2004. - V.134, N4. - p. 310-323.

164. Nicaud V., Francomme C., Ruidavets J.B., Luc G., Arveiler D., Kee F., Evans A., Morrison C., Blankenberg S., Cambien F., Tiret L. Lack of association between complement factor H polymorphisms and coronary artery disease or myocardial infarction. // J. Mol. Med. (Berl). - 2007. – V.85, N7. – p. 771-775.

165. Nilsson S.C., Sim R.B., Lea S.M., Fremeaux-Bacchi V., Blom A.M. Complement factor I in health and disease. // Mol Immunol. - 2011. – V.48, N14. – p. 1611-1620.

166. Nilsson-Ardnor S., Wiklund P.G., Lindgren P., Nilsson A.K., Janunger T., Escher S.A., Hallbeck B., Stegmayr B., Asplund K., Holmberg D. Linkage of ischemic stroke to the PDE4D region on 5q in a Swedish population. // Stroke. - 2005. – V.36, N8. – p. 1666-1671.

167. Nishimura-Akiyoshi S., Niimi K., Nakashiba T., Itohara S. Axonal netrin-Gs transneuronally determine lamina-specific subdendritic segments. // Proc Natl Acad Sci USA. - 2007. – V.104, N7. – p. 14801-14806.

168. Numata S., Ueno S., Iga J., Yamauchi K., Hongwei S., Ohta K., Kinouchi S., Shibuya-Tayoshi S., Tayoshi S., Aono M., Kameoka N., Sumitani S., Tomotake M., Kaneda Y.,

Taniguchi T., Ishimoto Y., Ohmori T. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. // Neurosci Lett. - 2006. – V.401, N1-2. - p. 1-5.

169. O'Barr S.A., Caguioa J., Gruol D., Perkins G., Ember J.A., Hugli T., Cooper N.R. Neuronal expression of a functional receptor for the C5a complement activation fragment. // J Immunol. - 2001. – V.166, N6. - p. 4154-4162.

170. Ohtsuki T., Horiuchi Y., Koga M., Ishiguro H., Inada T., Iwata N., Ozaki N., Ujike H., Watanabe Y., Someya T., Arinami T. Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. // Neurosci Lett. - 2008. – V.435, N3. – p. 194-197.

171. Olsson S., Holmegaard L., Jood K., Sjögren M., Engström G., Lövkvist H., Blomstrand C., Norrving B., Melander O., Lindgren A., Jern C. Genetic variation within the interleukin-1 gene cluster and ischemic stroke. // Stroke. - 2012. – V.43, N9. – p. 2278-2282.

172. Olsson S., Stokowska A., Holmegaard L., Jood K., Blomstrand C., Pekna M., Jern C. Genetic variation in complement component C3 shows association with ischaemic stroke. // Eur J Neurol. - 2011. - V.18, N10. – p. 1272-1274.

173. Orlacchio A., Bernardi G. Research actuality in the genetics of stroke. // Clin Exp Hypertens. - 2006. – V.28, N3-4. – p. 191-197.

174. Pan Y., Liu G., Fang M., Shen L., Wang L., Han Y., Shen D., Wang X. Abnormal expression of netrin-G2 in temporal lobe epilepsy neurons in humans and a rat model. // Exp Neurol. - 2010. - V.224, N2. – p. 340-346.

175. Patil N., Berno A.J., Hinds D.A., Barrett W.A., Doshi J.M., Hacker C.R., Kautzer C.R., Lee D.H., Marjoribanks C., McDonough D.P., Nguyen B.T., Norris M.C., Sheehan J.B., Shen N., Stern D., Stokowski R.P., Thomas D.J., Trulson M.O., Vyas K.R., Frazer K.A., Fodor S.P., Cox D.R. Blocks of limited haplotype diversity revealed by high resolution scanning of human chromosome 21. // Science. - 2001. – V.294, N.5547. – p. 1719–1722.

176. Pavlovski D., Thundyil J., Monk P.N., Wetsel R.A., Taylor S.M., Woodruff T.M. Generation of complement component C5a by ischemic neurons promotes neuronal apoptosis. // FASEB J. - 2012. - V.26, N9. – p. 3680-3690.
177. Pedersen E.D., Loberg E.M., Vege E., Daha M.R., Maehlen J., Mollnes T.E. In situ deposition of complement in human acute brain ischaemia. // Scand J Immunol. - 2009. - V.69, N6. – p. 555-562.
178. Peng P.L., Zhong X., Tu W., Soundarapandian M.M., Molner P., Zhu D., Lau L., Liu S. ADAR2-dependent RNA editing of AMPA receptor subunit GluR2 determines vulnerability of neurons in forebrain ischemia. // Neuron. - 2006. - V.49, N5. - p. 719-733.
179. Peng Z., Zhan L., Chen S., Xu E. Association of transforming growth factor-β1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: a case-control study. // Lipids Health Dis. - 2011. – V.10. – p. 100.
180. Pisalyaput K., Tenner A.J. Complement component C1q inhibits beta-amyloid- and serum amyloid P-induced neurotoxicity via caspase- and calpain-independent mechanisms. // J Neurochem. - 2008. - V.104, N3. – p. 696-707.
181. Qian D., Kan M., Weng X., Huang Y., Zhou C., Yu G., Wang T., Zhou D., Zhang Z., Zhang D., Tang W., Liu Y. Common variant rs10033900 near the complement factor I gene is associated with age-related macular degeneration risk in Han Chinese population. // Eur J Hum Genet. - 2014. – V.22, N12. – p. 1417-1419.
182. Rahpeymai Y., Hietala M., Wilhelmsson U., Fotheringham A., Davies I., Nilsson A., Zwirner J., Wetsel R., Gerard C., Pekny M. Complement: a novel factor in basal and ischemia-induced neurogenesis. // EMBO J. - 2006. - V.25, N6. – p. 1364- 1374.
183. Reich D.E., Cargill M., Bolk S., Ireland J., Sabeti P.C., Richter D.J., Lavery T., Kouyoumjian R., Farhadian S.F., Ward R., Lander E.S. Linkage disequilibrium in the human genome. // Nature. - 2001. - V.411, N6834. – p. 199–204.
184. Ribasés M., Gratacòs M., Fernández-Aranda F., Bellodi L., Boni C., Anderluh M., Cavallini M.C., Cellini E., Di Bella D., Erzegovesi S., Foulon C., Gabrovsek M., Gorwood P., Hebebrand J., Hinney A., Holliday J., Hu X., Karwautz A., Kipman A.,

Komel R., Nacmias B., Remschmidt H., Ricca V., Sorbi S., Wagner G., Treasure J., Collier D..A, Estivill X. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. // Hum Mol Genet. - 2004. – V.13, N12. – p. 1205-1212.

185. Richardson A.J., Islam F.M., Guymer R.H., Baird P.N. Analysis of rare variants in the complement component 2 (C2) and factor B (BF) genes refine association for age-related macular degeneration (AMD). // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2009. - V.50, N2. – p. 540-543.

186. Rossini P.M., Dal Forno G. Neuronal post-stroke plasticity in the adult. // Restor Neurol Neurosci. - 2004. – V.22, N3-5. – p. 193-206.

187. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C., Kakol J.M., Stein L.D., Marth G., Sherry S., Mullikin J.C., Mortimore B.J., Willey D.L., Hunt S.E., Cole C.G., Coggill P.C., Rice C.M., Ning Z., Rogers J., Bentley D.R., Kwok P.Y., Mardis E.R., Yeh R.T., Schultz B., Cook L., Davenport R., Dante M., Fulton L., Hillier L., Waterston R.H., McPherson J.D., Gilman B., Schaffner S., Van Etten W.J., Reich D., Higgins J., Daly M.J., Blumenstiel B., Baldwin J., Stange-Thomann N., Zody M.C., Linton L., Lander E.S., Altshuler D. International SNPMap Working Group. A map of the human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. // Nature. - 2001. - V.409, N6822. – p. 928–933.

188. Sakamoto M., Fujisawa Y., Nishioka K. Physiologic role of the complement system in host defense, disease, and malnutrition. // Nutrition. - 1998. - V.14, N4. - p. 391-398.

189. Salanti G., Amountza G., Ntzani E.E., Ioannidis J.P. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. // Eur. J. Hum. Genet. - 2005. - V.13, N7. - p. 840-848.

190. Sambrook J., Russell D.W. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 3rd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.

191. Sarecka-Hujar B., Zak I., Emich-Widera E., Kopyta I., Pilarska E., Pienczk-Reclawowicz K. Association analysis of the E-selectin 98G>T polymorphism and the risk of childhood ischemic stroke. // Cell Biochem Funct. - 2010. - V.28, N7. – p. 591-596.

192. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R., Ransohoff R.M., Greenberg M.E., Barres B.A., Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. // Neuron. - 2012. - V.74, N4. – p. 691-705.

193. Shao M., Yi X., Chi L., Lin J., Zhou Q., Huang R. Ischemic stroke risk in a southeastern Chinese population: Insights from 5-lipoxygenase activating protein and phosphodiesterase 4D single-nucleotide polymorphisms. // J Formos Med Assoc. - 2014. - V.114, N5. – p. 422-429.

194. Shenhar-Tsarfaty S., Assayag E.B., Bova I., Shopin L., Berliner S., Shapira I., Bornstein N.M. Early signaling of inflammation in acute ischemic stroke: clinical and rheological implications. // Thromb Res. - 2008. – V.122, N2. – p. 167-173.

195. Shimada I.S., Peterson B.M., Spees J.L. Isolation of locally derived stem/progenitor cells from the peri-infarct area that do not migrate from the lateral ventricle after cortical stroke. // Stroke. - 2010. – V.41, N9. – p. 552-560.

196. Shinjyo N., Ståhlberg A., Dragunow M., Pekny M., Pekna M. Complement-derived anaphylatoxin C3a regulates in vitro differentiation and migration of neural progenitor cells. // Stem Cells. - 2009. - V.27, N11. – p. 2824-2832.

197. Sim R.B., Laich A. Serine proteases of the complement system. // Biochem. Soc. Trans. - 2000. - V.28, N5. - p. 545-550.

198. Smith E.E., Saver J.L., Alexander D.N., Furie K.L., Hopkins L.N., Katzan I.L., Mackey J.S, Miller E.L., Schwamm L.H., Williams L.S. Clinical Performance Measures for Adults Hospitalized With Acute Ischemic Stroke: Performance Measures for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. // Stroke. - 2014. - V.45, N11. - p. 3472-3498.

199. Spileman R.S., McGinnis R.E., Ewens W.J. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insu lin-dependent diabetes mellitus (IDDM). // Am. J. Hum. Genet. - 1993. – V.52, N3. - p. 506–516.

200. Stahl G.L., Xu Y., Hao L., Miller M., Buras J.A. Role for the alternative complement pathway in ischemia/reperfusion injury. // Amer. J. Pathol. - 2003. - V.162, N2. - p. 361-362.
201. Stevens B., Allen N.J., Vazquez L.E., Howell G.R., Christopherson K.S., Nouri N., Micheva K.D., Mehalow A.K., Huberman A.D., Stafford B., Sher A., Litke A.M., Lambris J.D., Smith S.J., John S.W., Barres B.A. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. // Cell. - 2007. - V.131, N6. - p. 1164-1178.
202. Szczepankiewicz A., Rachel M., Sobkowiak P., Kycler Z., Wojsyk-Banaszak I., Schöneich N., Szczawińska-Popłonyk A., Bręborowicz A. Neurotrophin serum concentrations and polymorphisms of neurotrophins and their receptors in children with asthma. // Respir Med. - 2013. - V.107, N1. - p. 30-36.
203. Szeplaki G., Szegedi R., Hirschberg K., Gombos T., Varga L., Karadi I., Entz L., Szeplaki Z., Garred P., Prohaszka Z., Fust G. Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes. // Atherosclerosis. - 2009. - V.204, N1. - p. 315-320.
204. Tao H.M., Chen G.Z., Cheng G.P., Shan X.Y. The haplotype of the TGFβ1 gene associated with cerebral infarction in Chinese. // Can J Neurol Sci. - 2012. - V.39, N5. - p. 626-631.
205. Tereshchenko I.P., Petrkova J., Mrazek F., Lukl J., Maksimov V.N., Romaschenko A.G., Voevoda M.I., Petrek M. The macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene polymorphism in Czech and Russian patients with myocardial infarction. // Clin Chim Acta. - 2009. - V.402, N1-2. - p. 199-202.
206. Thomas A., Gasque P., Vaudry D., Gonzalez B., Fontaine M. Expression of a complete and functional complement system by human neuronal cells in vitro. // Int Immunol. - 2000. – V.12, N7. - p. 1015–1023.
207. Thompson I.A., Liu B., Sen H.N., Jiao X., Katamay R., Li Z., Hu M., Hejtmancik F., Nussenblatt R.B. Association of complement factor H tyrosine 402 histidine genotype with posterior involvement in sarcoid-related uveitis. // Am. J. Ophthalmol. - 2013. - V.155, N6. - p. 1068-1074.

208. Titov B.V., Barsova R.M., Martynov M.I., Nikonova A.A., Favorov A.V., Gusev E.I., Favorova O.O. Polymorphic variants of genes encoding interleukin-6 and fibrinogen, the risk of ischemic stroke and fibrinogen levels. // Mol Biol (Mosk). - 2012. – V.46, N1. - p. 93-102.

209. Told R., Palkovits S., Haslacher H., Frantal S., Schmidl D., Boltz A., Lasta M., Kaya S., Werkmeister R.M., Garhofer G., Schmetterer L. Alterations of choroidal blood flow regulation in young healthy subjects with complement factor H polymorphism. // PloS One. - 2013. - V.8, N4. - 6.

210. Tortajada A., Montes T., Martínez-Barricarte R., Morgan B.P., Harris C.L., de Córdoba S.R. The disease-protective complement factor H allotypic variant Ile62 shows increased binding affinity for C3b and enhanced cofactor activity. // Hum Mol. Genet. - 2009. – V.18, N18. - p. 3452- 3461.

211. Traylor M., Farrall M., Holliday E.G., Sudlow C., Hopewell J.C., Cheng Y.C., Fornage M., Ikram M.A., Malik R., Bevan S., Thorsteinsdottir U., Nalls M.A., Longstreth W., Wiggins K.L., Yadav S., Parati E.A., Destefano A.L., Worrall B.B., Kittner S.J., Khan M.S., Reiner A.P., Helgadottir A., Achterberg S., Fernandez-Cadenas I., Abboud S., Schmidt R., Walters M., Chen W.M., Ringelstein E.B., O'Donnell M., Ho W.K., Pera J., Lemmens R., Norrving B., Higgins P., Benn M., Sale M., Kuhlenbäumer G. Australian Stroke Genetics Collaborative, Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Hofman A., Mosley T.H., Mitchell B.D., Furie K., Clarke R., Levi C., Seshadri S., Gschwendtner A, Boncoraglio GB, Sharma P, Bis JC, Gretarsdottir S, Psaty BM, Rothwell PM, Rosand J, Meschia JF, Stefansson K, Dichgans M; International Stroke Genetics Consortium. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. // Lancet Neurol. - 2012. - V.11, N11. - p. 951-962.

212. Traylor M., Mäkelä K.M., Kilarski L.L., Holliday E.G., Devan W.J., Nalls M.A., Wiggins K.L., Zhao W., Cheng Y.C., Achterberg S., Malik R., Sudlow C., Bevan S., Raitoharju E, METASTROKE, International Stroke Genetics Consortium, Wellcome Trust CaseConsortium 2 (WTCCC2), Oksala N., Thijs V., Lemmens R., Lindgren A., Slowik

A., Maguire J.M., Walters M., Algra A., Sharma P., Attia J.R., Boncoraglio G.B., Rothwell P.M., de Bakker P.I., Bis J.C., Saleheen D., Kittner S.J., Mitchell B.D., Rosand J., Meschia J.F., Levi C., Dichgans M., Lehtimäki T., Lewis C.M., Markus H.S. A novel MMP12 locus is associated with large artery atherosclerotic stroke using a genome–wide age–at–onset informed approach. // PLoS Genet. - 2014. – V.10, N7. 11.

213. Trompet S., Pons D., DE Craen A.J., Slagboom P., Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Cobbe S.M., Bollen E.L., Buckley B.M., Ford I., Hyland M., Gaw A., Macfarlane P.W., Packard C.J., Norrie J., Perry I.J., Stott D.J., Sweeney B.J., Twomey C., Westendorp R.G., Jukema J.W. Genetic variation in the interleukin-10 gene promoter and risk of coronary and cerebrovascular events: the PROSPER study. // Ann NY Acad Sci. - 2007. – V.1100. - p. 189–198.

214. Van Beek J., Bernaudin M., Petit E., Gasque P., Nouvelot A., MacKenzie E.T., Fontaine M. Expression of receptors for complement anaphylatoxins C3a and C5a following permanent focal cerebral ischemia in the mouse. // Exp Neurol. - 2000. – V.161, N1. - p. 373- 382.

215. Veerhuis R., Nielsen H.M., Tenner A.J. Complement in the brain. // Mol Immunol. - 2011. - V.48, N14. - p. 1592-1603.

216. Vega J.A., García-Suárez O., Hannestad J., Pérez-Pérez M., Germanà A. Neurotrophins and the immune system. // J Anat. - 2003. - V.203, N1. - p. 1-19.

217. Volankis J.E., Frank M.M. The human complement system in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1998. - 656p.

218. Volcik K.A, Ballantyne C.M., Coresh J., Folsom A.R., Wu K.K., Boerwinkle E. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. // Atherosclerosis. - 2006. – V.186, N1. - p. 74-79.

219. Volcik K.A., Ballantyne C.M., Braun M.C., Coresh J., Mosley T.H., Boerwinkle E. Association of the complement factor H Y402H polymorphism with cardiovascular disease is dependent upon hypertension status: The ARIC study. // Am J Hypertens. - 2008. – V.21, N5. - p. 533-538.

220. Wagner N., Wagner K.D., Theres H., Englert C., Schedl A., Scholz H. Coronary vessel development requires activation of the TrkB neurotrophin receptor by the Wilms' tumor transcription factor Wt1. // Genes Dev. - 2005. – V.19, N21. - p. 2631-2642.
221. Wang J., Yang M.M., Li Y.B., Liu G.D., Teng Y., Liu X.M. Association of CFH and CFB Gene Polymorphisms with Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. // Mediators Inflamm. - 2013. – V.2013. 7.
222. Wang Q., Ding H., Tang J.R., Zhang L., Xu Y.J., Yan J.T., Wang W., Hui R.T., Wang C.Y., Wang D.W. C-reactive protein polymorphisms and genetic susceptibility to ischemic stroke and hemorrhagic stroke in the Chinese Han population. // Acta Pharmacol Sin. - 2009. – V.30, N3. - p. 291-298.
223. Wang X., Cheng S., Brophy V.H., Erlich H.A., Mannhalter C., Berger K., Lalouschek W., Browner W.S., Shi Y., Ringelstein E.B., Kessler C., Luedemann J., Lindpaintner K., Liu L., Ridker P.M., Zee R.Y., Cook N.R. RMS Stroke SNP Consortium. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. // Stroke. - 2009. – V.40, N3. - p. 683-695.
224. WHO MONICA Project Principal Investigators: The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. // J Clin Epidemiol. - 1988. – V.41, N2. - p. 105-114.
225. Williams F.M., Carter A.M., Hysi P.G., Surdulescu G., Hodgkiss D., Soranzo N., Traylor M., Bevan S., Dichgans M., Rothwell P.M., Sudlow C., Farrall M., Silander K., Kaunisto M., Wagner P., Saarela O., Kuulasmaa K., Virtamo J., Salomaa V., Amouyel P., Arveiler D., Ferrieres J., Wiklund P.G., Ikram M.A., Hofman A., Boncoraglio G.B., Parati E.A., Helgadottir A., Gretarsdottir S., Thorsteinsdottir U., Thorleifsson G., Stefansson K., Seshadri S., DeStefano A., Gschwendtner A., Psaty B., Longstreth W., Mitchell B.D., Cheng Y.C., Clarke R., Ferrario M., Bis J.C., Levi C., Attia J., Holliday E.G., Scott R.J., Fornage M., Sharma P., Furie K.L., Rosand J., Nalls M., Meschia J., Mosely T.H., Evans A., Palotie A., Markus H.S., Grant P.J., Spector T.D. Ischemic

stroke is associated with the ABO locus: the EuroCLOT study. // Ann Neurol. - 2013. – V.73, N1. - p. 16–31.

226. Winship I.R., Murphy T.H. In vivo calcium imaging reveals functional rewiring of single somatosensory neurons after stroke. // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. - 2008. – V.28, N26. - p. 6592-6606.
227. Woodruff T.M., Costantini K.J., Crane J.W., Atkin J.D., Monk P.N., Taylor S.M., Noakes P.G. The complement factor C5a contributes to pathology in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. // J Immunol. - 2008. - V.181, N12. - p. 8727-8734.
228. Worrall B.B., Chen D.T., Brown R.D., Brott T.G., and Meschia J.F. A survey of the SWISS researchers on the impact of sibling privacy protections on pedigree recruitment. // Neuroepidemiology. - 2005. - V.25, N1. - p. 32-41.
229. Xing C., Arai K., Lo E.H., Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. // Int J Stroke. - 2012. – V.7, N5. - p. 378-385.
230. Xu Q., Yang J.W., Cao Y., Zhang L.W., Zeng X.H., Li F., Du S.Q., Wang L.P., Liu C.Z. Acupuncture improves locomotor function by enhancing GABA receptor expression in transient focal cerebral ischemia rats. // Neurosci Lett. - 2015. - V.588. - p. 88-94.
231. Yadav S., Hasan N., Marjot T., Khan M.S., Prasad K., Bentley P., Sharma P. Detailed analysis of gene polymorphisms associated with ischemic stroke in South Asians. // PLoS One. - 2013. – V.8, N3. 8.
232. Yamashita K., Wiessner C., Lindholm D., Thoenen H., Hossmann K.A. Post-occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of the middle cerebral artery in rat. // Metab Brain Dis. - 1997. – V.12, N4. - p. 271-280.
233. Yang M.M., Lai T.Y., Tam P.O., Chiang S.W., Ng T.K., Liu K., Pang C.P. Association of C2 and CFB polymorphisms with anterior uveitis. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2012. – V.53, N8. - p. 4969-4674.
234. Yoon D., Park S.K., Kang D., Park T., Park J.W. Meta-analysis of homogeneous subgroups reveals association between PDE4D gene variants and ischemic stroke. // Neuroepidemiology. - 2011. – V.36, N4. - p. 213-222.

235. Yuzaki M. Cbln and C1q family proteins: new transneuronal cytokines. // Cell Mol Life Sci. - 2008. - V.65, N11. - p. 1698-1705.
236. Yuzaki M. Synapse formation and maintenance by C1q family proteins: a new class of secreted synapse organizers. // Eur J Neurosci. 2010. – V.32, N2. - p. 191-197.
237. Zakharyan R., Atshemyan S., Boyajyan A. Risk and protective effects of the complexin-2 gene and gene-environment interactions in schizophrenia. // Recent Adv DNA Gene Seq. - 2014. – V.8, N1. - p. 30-34.
238. Zakharyan R., Atshemyan S., Gevorgyan A., Boyajyan A. Nerve growth factor and its receptor in schizophrenia. // BBA Clinical. - 2014. - V.1. - p. 24–29.
239. Zakharyan R., Boyajyan A., Arakelyan A., Gevorgyan A., Mrazek F., Petrek M., Functional variants of the genes involved in neurodevelopment and susceptibility to schizophrenia in an Armenian population. // Hum Immunol. - 2011. – V.72, N9. - p. 746-748.
240. Zareparsi S., Branham K.E., Li M., Shah S., Klein R.J., Ott J., Hoh J., Abecasis G.R., Swaroop A. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. // Am. J. Hum. Genet. - 2005. - V.77, N1. - p. 149-153.
241. Zee R.Y., Cheng S., Hegener H.H., Erlich H.A., Ridker P.M. Genetic variants of arachidonate 5lipoxygenaseactivating protein, and risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested casecontrol approach. // Stroke. - 2006. - V. 37, N8. - p. 2007–2011.
242. Zee R.Y., Cook N.R., Cheng S., Reynolds R., Erlich H.A., Lindpaintner K., Ridker P.M.: Polymorphism in the P-selectin and interleukin-4 genes as determinants of stroke: a population-based, prospective genetic analysis. // Hum Mol Genet. - 2004. – V.13, N4. - p. 389-396.
243. Zetterberg M., Landgren S., Andersson M.E., Palmér M.S., Gustafson D.R., Skoog I. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with Alzheimer's disease. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. // Genet. - 2008. – V.147B, N6. - p. 720-726.

244. Zhang R., Guo X., Li X., Liu W., Peng Y., Han X., Tian J., Sun L., Liu Y. Arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) gene rs4073259 polymorphism not associated with ischemic stroke in the Northeastern Chinese Han population. // Clin Neurol Neurosurg. - 2014. – V.119. - p. 64-69.

245. Zhao D.X., Feng J., Cong S.Y., Zhang W. Association of E-selectin gene polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese Han population. // J Neurosci Res. - 2012. - V.90, N9. - p. 1782-1787.

246. Zhao H., Yenari M.A., Cheng D., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Bcl-2 overexpression protects against neuron loss within the ischemic margin following experimental stroke and inhibits cytochrome c translocation and caspase 3 activity. // J. Neurochem. - 2003. - V.85, N4. - p. 1026-1036.

247. Zhao J., Wu H., Zheng L., Weng Y., Mo Y. Brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism predicts 90-day outcome of ischemic stroke in Chinese: a novel finding. // Brain Res. - 2013. – V.1537 - p. 312-318.

248. Zipfel P.F., Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. // Nat Rev Immunol. - 2009. – V.9, N10. - p. 729-740.