

На правах рукописи

Ковалева Елена Васильевна

Использование молекулярно-генетических технологий в оценке риска возникновения ишемического инсульта и комплексных инструментальных подходов в диагностике и лечении у пациентов Западно-Сибирского региона

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

НОВОСИБИРСК – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины сибирского отделения Российской Академии Наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Доронин Борис Матвеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Коваленко Андрей Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, заведующий

доктор медицинских наук, профессор

Прокопенко Семен Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней, заведующий, главный нейрореабилитолог Сибирского федерального округа

доктор медицинских наук, профессор

Шпрах Владимир Викторович

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, главный невролог Иркутской области.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 20__ года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «___» _____ 201__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – глобальная общемировая проблема. Ежегодно заболевает инсультом 0,2% населения (2000 на 1 млн. населения), или приблизительно 15 миллионов человек. Из них треть умирает в течение последующего года (4,4 млн. смертей), треть утрачивает работоспособность и лишь треть больных полностью восстанавливается (Скворцова В.И., 2004; <http://www.strokecenter.org/>). По данным регистров инсульта, в России ежегодно происходит более 450 тысяч ОНМК (Стародубцева О.С., Бегичева С.В., 2012; Спирин Н.Н., Корнева Н.Н., 2012).

В последние годы показано, что в развитии факторов риска и возникновении сопутствующих им осложнений ОНМК большую роль играют нарушение равновесия анти- и прооксидантных систем и развитие окислительного стресса (Мартынов М.Ю. и соавт., 2010). Ряд сигнальных систем, в том числе связанных с фосфорилированием белков и их конформацией, с функционированием ионных каналов сосудистой стенки, находятся под сочетанным контролем анти- и прооксидантных систем. Эти системы влияют на активность ряда генов – в частности генов, регулирующих синтез белков адгезии и синтазу оксида азота (NO), генов, принимающих участие в воспалительном процессе и активации определенных клеточных рецепторов. Таким образом, окислительный стресс является универсальной реакцией организма на патологические процессы, и его выраженность во много определяет течение и исход заболеваний.

Исходя из изложенных сведений об окислительных метаболитах, можно предположить наличие генетически обусловленных особенностей протекания реакций окисления в клетках. Фундаментальные исследования уже имеют тому подтверждения, однако наиболее интересным представляется изучение генетических маркеров усиленного оксидантного стресса в качестве предикторов сосудистых заболеваний и ишемического инсульта. В зарубежной литературе имеются указания на ассоциации развития ИИ и более тяжелого его течения с

носителем полиморфных вариантов генов глутатион-пероксидазы GPX (Voetsch B. et al., 2007), гипоксия-индуцированного фактора HIF1a (Singh N. Et al., 2012), НАДФ-Н оксидазы p22phox (Feairheller D.L. et al., 2009), марганцевой супероксид дисмутазы MnSod (Fujimoto H. et al., 2010). Важно отметить, что носительство данных полиморфных вариантов является фактором риска не только собственно ишемических инсультов, но и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, ведущих к возникновению ОНМК.

На фоне прогресса в диагностике, лечении и реабилитации после перенесенного ишемического инсульта и ассоциированных с ним заболеваний, остается нерешенным вопрос об универсальной объективизации статуса пациента, в том числе, инструментальными методами, которые позволили бы стандартизировать предлагаемые методы лечения и восстановления утраченных функций. Самыми перспективными представляются интегральные методики исследования состояния микроциркуляторного русла, такие, как лазерная флоуметрия, пульсоксиметрия, тепловидение, плетизмография. Объединение нескольких методик в единый комплекс откроет новые перспективы в совершенствовании лечебно-диагностических мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы показано, что в развитии факторов риска инсульта и возникновении сопутствующих им осложнений большую роль играют нарушение равновесия анти- и прооксидантных систем и развитие окислительного стресса (Кравцова Е.Ю., Соснин Д.Ю., Мартынова Г.А. 2012г.). Ряд сигнальных систем, в том числе связанных с фосфорилированием белков и их конформацией, с функционированием ионных каналов сосудистой стенки, находятся под сочетанным контролем ферментов перекисного окисления. Эти системы влияют на активность ряда генов – в частности генов, регулирующих синтез белков адгезии и синтазу оксида азота эндотелиальной стенки, генов, принимающих участие в воспалительном процессе и активации определенных клеточных рецепторов. Исследования, посвященные выявлению маркеров окислительного

стресса при ишемическом инсульте, свидетельствуют о прямой связи наличия окисленных метаболитов в крови с ухудшением прогноза при различных подтипах ИИ, а также о высокой диагностической значимости таких маркеров (Мирютова, Н.Ф. ,Самойлова И.М., Барабаш Л.В., Зайцев А.А. и др.2015г.).

В последние годы выявлен ряд генетических маркеров повышенного риска возникновения ишемического инсульта, однако фактически они ассоциированы с заболеваниями, течение которых осложняет инсульт, и его подтипами. Однако, определить патофизиологический подтип ИИ не всегда представляется возможным, кроме того, универсальные диагностические маркеры значительно увеличивают профилактическую ценность и позволяют проводить диагностику в группах с различной степенью риска. Таким образом, исходя из патофизиологических представлений об окислительном стрессе во время сосудистой катастрофы, актуально исследование генетических маркеров – полиморфных вариантов генов системы окислительного стресса – в качестве предикторов развития ишемического инсульта, а также разработка технологии

Цель исследования

Разработать подходы к профилактике, диагностике, реабилитации после ОНМК на основе молекулярно-генетических исследований для определения риска возникновения ОНМК, принципов персонализированной медицины в программах реабилитации, учёта патогенетических изменений в микроциркуляторном русле.

Задачи исследования:

1. Создать Базу данных ДНК пациентов Западно-Сибирского региона, перенесших ишемический инсульт.
2. Изучить носительство полиморфизмов генов HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox у жителей Западно-Сибирского региона, перенесших ишемический инсульт.

3. Оценить взаимосвязь риска развития острых нарушений мозгового кровообращения с полиморфизмами генов HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox.

4. Разработать диагностический комплекс и методологию исследований на основе одновременной динамической регистрации состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, флоуметрии, пульсоксиметрии, инфракрасной плетизмографии, лазерной и электронейромиографии.

5. Изучить особенности микроциркуляции в конечностях у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем реабилитационном периодах.

6. Провести сравнительный анализ эффективности реабилитационных мероприятий при использовании стандартной диагностической программы и программы, дополненной регистрацией микроциркуляторных нарушений на универсальном диагностическом комплексе.

Научная новизна.

Впервые исследована частота встречаемости аллельных вариантов генов HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox и этногенетические особенности их распределения в популяции Западно-Сибирского региона.

Оценена взаимосвязь риска развития ОНМК с полиморфизмами генов перекисного окисления липидов (ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox), показано отсутствие статистически достоверной корреляции, что позволяет исключить указанные гены из обязательных молекулярно-генетических исследований для выявления риска возникновения ОНМК.

Впервые показано достоверное повышение риска возникновения ишемического инсульта у носителей полиморфного аллеля T гена HIF1a C1772T.

Впервые проведённые исследования, - одновременная динамическая регистрация состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, инфракрасной плетизмографии, лазерной

флоуметрии, пульсоксиметрии и электронейромиографии - выявили характерологические нарушения микроциркуляции (очаговые, диффузные, тотальные) в поражённых конечностях в остром и раннем реабилитационном периодах после перенесённого ишемического инсульта.

Практическая значимость.

Создана База данных ДНК пациентов Сибирского региона, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (1700 образцов).

Впервые разработаны рекомендации по использованию молекулярно-генетической технологии для персонализированной ранней диагностики высокого риска развития ишемического инсульта.

Разработан диагностический комплекс для одновременной динамической регистрации состояния микроциркуляции в конечностях с использованием дистантной матричной термографии, инфракрасной плетизмографии, лазерной флоуметрии, пульсоксиметрии и электронейромиографии.

Проводимая комплексная оценка нарушений микроциркуляции после перенесённого ОНМК при помощи универсального диагностического комплекса позволяет объективизировать динамические изменения кровоснабжения поражённых конечностей в ходе лечения и реабилитационных мероприятий, что является дополнительным критерием эффективности реабилитации.

Используемые дополнительные критерии эффективности реабилитационных мероприятий позволяют учитывать наблюдаемые изменения микроциркуляции для внесения корректив в программу лечения и реабилитации с учётом выявленных особенностей. Применение на практике данного подхода соответствует принципам персонализированной медицины и приводит к увеличению эффективности реабилитационных мероприятий, улучшая прогноз раннего реабилитационного периода.

Разработана методология исследований. Данный комплекс может применяться в клинической практике для оценки состояния микроциркуляции в конечностях при других (не неврологических) патологиях.

Методология и методы исследования

Методологически и теоретически исследование базировалось на работах отечественных и зарубежных авторов в области неврологии, реабилитологии, эпидемиологии, молекулярной генетики, лучевых методов диагностики, медицинской физики, организации здравоохранения. В ходе исследования применялись системный подход и методы статистического анализа.

При проведении исследования использовались различные диагностические методы: сбор анамнеза, клиническое, неврологическое обследование пациентов с ишемическим инсультом и пациентов группы контроля по общепринятым методикам, молекулярно-генетическое тестирование на наличие носительства однонуклеотидных мутаций генов перекисного окисления липидов, выполнение исследования состояния микроциркуляторного русла в паретичных конечностях при помощи универсального диагностического комплекса, включающего пульсоксиметрию, плетизмографию, лазерную доплеровскую флоуметрию, дистантную термографию.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты молекулярно-генетического исследования групп с ишемическим инсультом и контрольной, а также сравнительный анализ между подгруппами с различным течением периода реабилитации показали, что носительство полиморфизма гена HIF1a является статистически достоверным, значимым маркером высокого риска развития ишемического инсульта.

2. Молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов перекисного окисления липидов (ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox) не могут быть использованы для оценки степени риска возникновения ОНМК у жителей Западно-Сибирского региона.

3. Разработанная структура универсального диагностического комплекса и методология его применения у пациентов, перенесших ОНМК обеспечивают получение объективных данных о состоянии микроциркуляции в режиме реального времени, являются неинвазивными, безопасными, хорошо

воспроизводимыми и открывают новые перспективы в количественной диагностике нарушений микроциркуляции конечностей, в частности, после ИИ. Методики удобны, просты в применении, и могут быть рекомендованы для рутинного применения в комплексе диагностики и реабилитации после ИИ.

4. Выявлено, что при лечении согласно персонализированному алгоритму улучшения в микроциркуляторном русле наблюдаются у достоверно большего числа пациентов. Улучшения подтверждены при обследовании по каждому компоненту универсального диагностического комплекса. Использование предлагаемых критериев оценки состояния микроциркуляции конечностей у пациентов после перенесённого ИИ существенно улучшает результаты реабилитации в раннем реабилитационном периоде.

Апробация работы.

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Казань, 2014 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2015 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2016 г.), Международной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д. К. Беляева, «Беляевские чтения» (Новосибирск, 2017 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Биотехнология – медицине будущего» (Новосибирск, 2017 г.), XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019г.).

Апробация диссертации состоялась на объединённом заседании сотрудников лаборатории стволовой клетки, лаборатории технологий управления здоровьем, инвазивных медицинских технологий, восстановительной медицины, проблем репродукции и персонализированной медицины ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН 3 июня 2019 года, протокол № 6.

Публикации.

Основные положения диссертационной работы отражены в 13 научных работах, из них 11 статей опубликованы в рецензируемых журналах из списка ВАК.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты научного исследования внедрены в практику работы взрослого отделения неврологии и реабилитации Центра персонализированной медицины, лаборатории персонализированной медицины ФГБУН ИХБФМ СО РАН. Результаты диссертационной работы «Использование молекулярно-генетических технологий в оценке риска возникновения ишемического инсульта и комплексных инструментальных подходов в диагностике и лечении у пациентов Западно-Сибирского региона» активно применяются в процессе практического обучения, а также при подготовке выпускных квалификационных работ студентов 5-6 курсов Института медицины и психологии Новосибирского Государственного Университета.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы (74 отечественных и 118 иностранных источников). Диссертация содержит 33 таблицы и 13 рисунков.

Личный вклад автора.

Автором были выполнены следующие этапы работ: анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, комплексное обследование, включая исследование неврологического статуса, сбор клинического материала и анализ 746 историй болезни, интерпретация сведений, получаемых при помощи универсального диагностического комплекса, анализ

результатов молекулярно-генетического исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии.

Степень достоверности и апробация результатов.

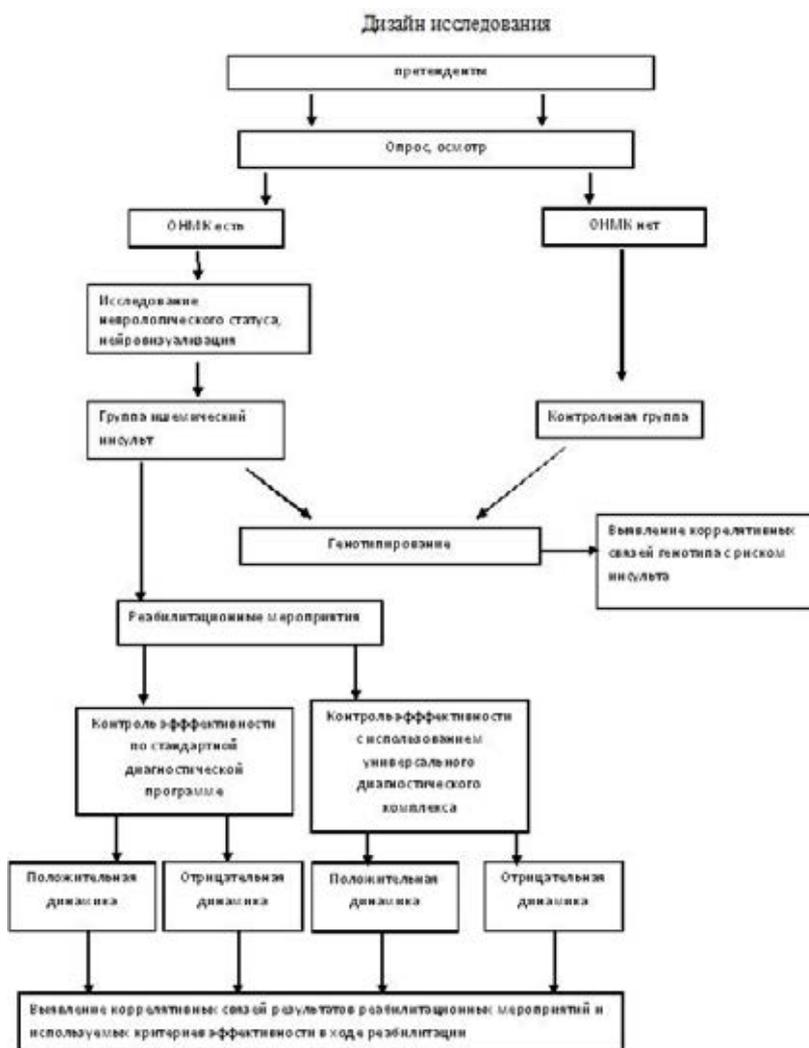
Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом образцов клинического материала с использованием современных методов и методических подходов, соответствующих поставленным задачам. Выводы, сформулированные в диссертации, подтверждены клинико-лабораторными данными, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 746 пациентов (404 мужчины и 342 женщины), средний возраст $67,9 \pm 0,42$ года, с ишемическим инсультом, подтвержденным методами лучевой диагностики, обратившихся в Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Городскую клиническую больницу №1 г. Новосибирска, Центральную клиническую больницу г. Бердска в период с 2008 по 2015 г. Критерием исключения из исследования служило наличие у пациента тяжелой соматической патологии (почечной и/или сердечно-сосудистой), онкологической патологии, беременности.

Объективизация оценки неврологического статуса пациентов будет осуществлена посредством шкал Бартел, Ренкина, SS-QOL, индекса мобильности РИВЕРМИД.

Изучение влияния носительства редких аллелей на прогноз ишемического инсульта будет выполнено при сравнении частот встречаемости аллельных вариантов генов между подгруппами пациентов, сформированными после повторного осмотра.



Молекулярно-генетическое исследование крови.

Для молекулярно-генетического исследования взята венозная кровь путем пункции кубитальной вены. Образцы ДНК для генотипирования получены методом фенол-хлороформной экстракции из цельной венозной крови, стабилизированной 2,5% раствором ЭДТА в отношении 10:1, в полном соответствии с протоколом. Выделение ДНК проводилось с помощью фенол-хлороформной экстракции (Bendeck M.P., 2002). Молекулярно-генетическое исследование будет включать полиморфные варианты генов: HIF1a, ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22phox.

Генотипирование однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК.

Забор материала и все исследования проводили в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы

проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.2003 года; у всех пациентов получено письменное информированное согласие для проведения исследования.

Клинические методы исследования.

На каждого участника исследования заполнялась электронная тематическая карта, в которой фиксировались параметры: ФИО, возраст, пол, национальность; наличие генеалогических и клинических факторов риска (сопутствующая патология, курение, прием алкоголя); перечень обследований, проведенных пациенту в связи с диагностикой ОНМК; консервативная терапия на момент включения в исследование; реабилитационные мероприятия (электростимуляция, физиотерапия, массаж, ЛФК, стабиллоплатформа). Также, оценивался неврологический статус по указанным шкалам в момент включения в исследование и через 6 месяцев для оценки динамики заболевания.

Структура универсального диагностического комплекса

Для комплексной оценки состояния больных после перенесенного ишемического инсульта, кроме стандартного исследования неврологического статуса при помощи шкал, были применены специальные инструментальные методики, позволяющие количественно определять состояние микроциркуляторного русла и нейро-мышечную проводимость, как в здоровых, так и в поражённых конечностях:

1) электронейромиография (ЭНМГ) – регистрация электрических потенциалов мышц и нервов в покое и в ответ на различные стимулы;

2) инфракрасная плетизмография (ИПГ) – диагностический метод оценки состояния сосудистого тонуса, при котором производятся измерения различных параметров кровотока – скорости, объемных характеристик, в том числе дается заключение о состоянии микроциркуляции в сегменте исследуемой конечности;

3) лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – метод исследования микроциркуляции в конкретной области, основанный на выделении ритмических составляющих гемодинамических потоков в тканях. Программное обеспечение

позволяет исследовать и оценивать механизм активной и пассивной модуляции тканевого кровотока, общий уровень периферической перфузии, выявить особенности состояния и регуляции кровотока в микроциркуляторном русле.

Мы дополнили стандартный протокол обязательным проведением дистантного термографического исследования высокого разрешения при поступлении пациента на курс реабилитационного лечения по поводу остаточных явлений перенесённого ОНМК.

На рисунке 1 представлен общий вид универсального диагностического комплекса в рабочем состоянии. Комплекс состоит из тепловизора, закреплённого на штативе, двух лазерных доплеровских флоуметров, пульсоксиметра, кардиомонитора, рабочее место врача оборудовано тремя персональными компьютерами.

Во время работы на универсальном диагностическом комплексе также осуществляли мониторинг основных показателей жизнедеятельности – артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации кислорода.

Тепловизионные исследования в неврологической практике. В рамках выполнения исследовательских работ нами была осуществлена разработка протокола диагностического поиска нарушений терморельефа в здоровых и поражённых конечностях у больных в период реабилитационного курса лечения после перенесённого инсульта.



Рис. 1. Общий вид универсального диагностического комплекса во время работы с пациентом.

Был применён “Тепловизор компьютерный для исследования в реальном масштабе времени ТКВр-ИФП “СВИТ”, предоставленный Институтом физики полупроводников им. А.В. Ржанова Сибирского отделения РАН. Тепловизионное дистантное исследование применялось в составе комплексной программы диагностики состояния микроциркуляции у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения на различных сроках реабилитации.

Учитывая полученные при проведении дистантной термографии высокого разрешения у пациентов в различные сроки после перенесенного ОНМК новые данные, позволяющие судить о состоянии микроциркуляции в пораженных конечностях, исследования на универсальном диагностическом комплексе проводили согласно разработанному Протоколу исследования терморельефа кожных покров конечностей у пациентов, перенесших ОНМК, с помощью тепловизора ТКВр-ИФП «СВИТ» (ИФПП СО РАН, г. Новосибирск), модифицированному для проведения указанных выше методик исследования – лазерная доплеровская флоуметрия, электромиография, инфракрасная плетизмография.

Показаниями для проведения исследований считали:

- наличие перенесённого ОНМК любой локализации и тяжести в анамнезе;
- наличие пареза верхних и/или нижних конечностей в результате перенесённого ОНМК.

Противопоказаниями для проведения исследований считали:

- нестабильное состояние или ухудшение состояния пациента;
- неустойчивость пациента в вертикальном положении;
- выраженный тремор конечностей.

Проведённые нами клинические исследования в части определения безопасности тепловизионного исследования (ТВИ) в группах пациентов не выявили каких-либо противопоказаний для использования данного метода в клинической практике в группах пациентов, определённых Протоколом. Исследование является неинвазивным, не требует специальной подготовки

пациента. Разработанный диагностический протокол позволяет получить развернутую дополнительную информацию о состоянии микроциркуляции в паретичных конечностях, получить новые данные о ее состоянии после перенесенного ОНМК. Применение исследований на диагностическом комплексе очень информативно для визуализации нарушений микроциркуляции, их количественной оценки, а также составления плана лечения и реабилитации после ОНМК.

Статистические методы. Полученные результаты подвергались статистической обработке с вычислением средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывалась с использованием критерия Стьюдента, величины нормированного отклонения Z и F – распределения вероятности. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Расчет производился с использованием пакета статистических программ “STATISTICA 6.0”.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга и анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а также оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Расчет показателя отношения шансов (OR – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval) и p -значения проводилась с помощью онлайн-калькулятора, доступного по ссылке: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты молекулярно-генетического анализа ДНК пациентов

Сибирского региона

Взаимосвязь риска развития ОНМК с полиморфизмами генов системы перекисного окисления липидов. После проведения молекулярно-генетического тестирования частоты встречаемости генотипов по редким аллелям изучаемых генов определены прямым подсчетом в соответствии с разделением на

клинические группы – пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (ИИ), а также контрольная группа. Распределения аллелей всех генов соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, $p > 0,1$.

При рассмотрении распределений частот встречаемости генотипов, обращает внимание большее число пациентов с гомозиготным генотипом по редкому аллелю Т гена MnSOD в группе контроля, 29,7%, против 22,1% среди пациентов с ИИ. Однако для гетерозиготных генотипов отмечена обратная тенденция – в группе с ИИ его носителей больше на 4,1%.

Таблица 1. Результаты статистического анализа частоты встречаемости полиморфизма С1772Т HIF1a.

Н И F	Аллель Т				
	Аллель [С] <-> [Т]	Гетерозигота [СС] <-> [СТ]	Гомозигота [СС+] <-> [ТТ]	Носительство аллеля [СС] <-> [СТ+ТТ]	Общий риск для аллеля Т
	Odds_ratio=1.800 C.I.=[1.170-2.767] chi2=7.32 p=0.00680 (P)	Odds_ratio=1.952 C.I.=[1.222-3.117] chi2=8.03 p=0.00460	Odds_ratio=1.394 C.I.=[0.195-9.977] chi2=0.11 p=0.73944	Odds_ratio=1.922 C.I.=[1.215-3.040] chi2=7.98 p=0.00474	Odds_ratio=1.702 chi2=7.25 p=0.00711
Н И F	Аллель С				
	Аллель [Т] <-> [С]	Гетерозигота [ТТ] <-> [СТ]	Гомозигота [ТТ] <-> [СС]	Носительство аллеля [СС+СТ] <-> [ТТ]	Общий риск для аллеля С
	Odds_ratio=0.556 C.I.=[0.361-0.855] chi2=7.32 p=0.00680 (P)	Odds_ratio=1.400 C.I.=[0.188-10.421] chi2=0.11 p=0.74150	Odds_ratio=0.717 C.I.=[0.100-5.132] chi2=0.11 p=0.73944	Odds_ratio=0.789 C.I.=[0.110-5.640] chi2=0.06 p=0.81302	Odds_ratio=0.581 chi2=7.25 p=0.00711

Также, для редкого аллеля Т гена HIF1a выявлено большее количество носителей гетерозиготного генотипа в группе с ИИ, чем в контрольной группе, 18,6% против 10,5%, соответственно. Частоты встречаемости гомозиготного генотипа между группами не различаются.

Для частот встречаемости генотипов прочих рассмотренных генов – GPX, p22phox, BDNF, ApoE – значимых отличий обнаружено не было, разница между группами составляет не более 2-3% во всех случаях.

В результате статистического анализа частоты встречаемости показано, что носительство полиморфного аллеля Т гена HIF1a статистически значимо увеличивает риск развития ишемического инсульта с OR=1,603, p=0,01058. Для гетерозиготных носителей аллеля Т риск развития ишемического инсульта выше в 1,952 раза (p=0,00460), а для гетеро- и гомозигот по редкому аллелю ТТ – в 1,922 (p=0,00474) раза по сравнению с обладателями дикого генотипа СС. Значение общего риска для данного аллеля составляет OR=1,702, p=0,00711, что указывает на наличие коррелятивных связей полиморфного варианта гена HIF1a и высокого риска развития ишемического инсульта. Результаты статистического анализа представлены в таблице 1.

Коррелятивные связи частоты встречаемости полиморфизмов генов и особенностей течения реабилитационного периода у больных после ОНМК. При сравнении частот встречаемости полиморфных аллелей генов MnSOD, ApoE, GPX-1, p22phox, HIF1a, статистически значимых различий не обнаружено. Распределение относительно риска ишемического инсульта близко к единице во всех случаях, уровень значимости p более 0,1. Таким образом, коррелятивных связей носительства редких аллелей генов MnSOD, ApoE, GPX-1, p22phox, HIF1a и особенностей течения периода реабилитации после ишемического инсульта не выявлено.

При сравнительном анализе распределения редкого аллеля гена нейротрофического фактора мозга BDNF выявлена тенденция ассоциации с положительной неврологической динамикой в реабилитационном периоде у его

носителей, отношение шансов для носителей аллеля, в том числе, гомозиготных, составляет 1,484. Однако, статистически значимых различий не обнаружено, уровень значимости $p > 0,05$, что не позволяет рассматривать BDNF как достоверный диагностический маркер.

В изученной популяции Западно-Сибирского региона выявлены этногенетические конституциональные особенности распределения факторов высокого риска развития ишемического инсульта. По результатам исследования определен единственный полиморфизм гена гипоксия-индуцированного фактора HIF1a C1772T, имеющий статистически значимое влияние на увеличение риска развития ОНМК по ишемическому типу. При условии принадлежности пациентов к популяции Западно-Сибирского региона, молекулярно-генетическое исследование носительства аллельных вариантов гена HIF1a рекомендовано для рутинного скринингового обследования пациентов при выявлении факторов риска ишемического инсульта.

Анализ результатов лечения пациентов после перенесённого ишемического инсульта при использовании стандартной программы реабилитации и персонализированной программы с использованием лечебно-диагностического комплекса

На основании описанного алгоритма проведения диагностических процедур сформированы группы исследования через 6 месяцев после проведенного лечения. Распределение средних значений баллов шкал в группах исследования приведено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение средних значений баллов неврологических шкал в группах с ишемическим инсультом.

Группа	Рэнкин	Бартел	РИВЕРМИД	SS-QOL
Группа 1	3,04 ± 0,03*	55,59 ± 0,63*	54,04 ± 0,62*	7,27 ± 0,10
Группа 2	2,54 ± 0,04*	60,64 ± 0,48*	56,30 ± 0,77*	8,36 ± 0,10

* - статистически значимые различия между группами 1 и 2, $p < 0,000001$.

Проведен анализ полученных данных оценки неврологического статуса каждого пациента между группами 1 и 2 с использованием каждой шкалы в отдельности. Для шкалы Рэнкина разница между средними значениями в группах составила 0,5 балла, причем в группе 2 оценка по этой шкале ниже. Выявленные различия статистически достоверны: t-критерий = 10,127, $p < 0,000001$. При оценке статуса по шкале Бартел в группе 2 (с улучшением) прирост в среднем составил около 5 баллов – 55,59 в группе 1 и 60,64 в группе 2. Различия также статистически достоверны – t-критерий = -6,446, $p < 0,000001$. Таким образом, по двум основным критериям распределения пациентов в группы 1 и 2 выявлены достоверные различия по количеству баллов, что свидетельствует о значимых отличиях между группами.

В ходе работы сформированы 3 группы исследования для проведения сравнительного анализа эффективности лечебно-диагностических мероприятий. Группу контроля составили 500 человек без нарушений мозгового кровообращения и кардиологической патологии. Пациенты с ОНМК были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с отрицательной динамикой в неврологическом статусе или ее отсутствием, 2-я – пациенты с улучшением. Оценка проводилась спустя 6 месяцев после перенесенного ишемического инсульта по разработанной автором методике на основании неврологических шкал. Гендерно-возрастная характеристика групп представлена в таблице 3. Группы сопоставимы по полу и возрасту, $p > 0,1$.

Таблица 3. Гендерно-возрастная характеристика групп исследования.

Клинические группы	Гендерная характеристика	Средний возраст, лет
Группа 1	172 женщины (51,04%) 165 мужчин (48,96%)	67,38±0,87
Группа 2	170 женщин (41,56%) 239 мужчин (58,44%)	67,55±0,76
Группа контроля	340 женщин (68%) 160 мужчин (32%)	54,42±0,55

С целью комплексного обследования пациентов, верификации диагноза, выявления количественных характеристик нарушений микроциркуляции и нейромышечной проводимости, в обеих группах пациентов с ОНМК проведено обследование в соответствии с диагностическим алгоритмом. Нейровизуализация проведена в 100% случаев. Количество обследованных пациентов в группах представлено в таблице 4.

Таблица 4. Методы инструментального обследования пациентов, перенесших ишемический инсульт, и распределение количества обследованных в группах.

Методы исследования		Группа 1	%	Группа 2	%
Верификация ишемического инсульта	МРТ	219	65,0	308	75,3
	МСКТ	124	36,8	101	24,7
	В том числе, МРТ + МСКТ	6	1,8	0	0
Электронеуромиография		51	15,1	83	20,3
Дистантное тепловидение		68	20,2	98	24,0
Инфракрасная плетизмография		52	15,4	76	18,6
Лазерная доплеровская флоуметрия		61	18,1	90	22,0

Разработанная программа оценки состояния микроциркуляции у неврологических больных с использованием инфракрасной плетизмографии, лазерной доплеровской флоуметрии, дистантного тепловизионного исследования и электронеуромиографии использована для обследования 151 пациента с ишемическим инсультом. Из них 67 женщин (44,4%) и 84 мужчин (55,6%). Средний возраст 67,6 лет. Сроки давности инсультов от 1 месяца до 5 лет. Длительность наблюдения составила: в течение 3-х лет наблюдались 52 человека (34,4%), они прошли от 3 до 6-х курсов реабилитационного лечения. Длительность наблюдения 2 года - 64 человека (42,4%), пациенты получили от 1 до 4-х курсов реабилитационного лечения. Длительность наблюдения 1 год: 48

человек (31,8%), количество реабилитационных курсов – 1-2. Из 151 больных 24 человека прекратили реабилитационное лечение в связи с различными обстоятельствами (смерть, социальные и бытовые факторы) (15,9%).

В результате проведенного реабилитационного лечения положительная неврологическая динамика отмечалась у 92,1 % пациентов – 139 человек. Расценивалась она в виде:

- нарастания силы в паретичных конечностях у 70,9 % пациентов – 107 человек;

- уменьшения вестибулоатактических нарушений у 43,7 % пациентов - 66 человек;

- улучшения когнитивных функций у 15,2% пациентов - 23 человека;

- уменьшения расстройств чувствительности парализованных конечностей – 45,7% - 69 человек;

- сочетания улучшения состояния в нескольких сферах – 80,8% - 122 человека.

У 12 пациентов (7,9%) – динамики не наблюдалось. По нашим наблюдениям это связано с изначально сниженными интеллектуально - мнестическими функциями, со снижением способности к обучаемости.

Кроме клинических и функциональных методов исследования, использовалось тестирование пациентов по неврологическим шкалам. Функциональные шкалы включают измерения инвалидизации или зависимости в повседневной жизненной активности и измерение функциональной независимости. Эти шкалы позволяют объективизировать динамику симптомов и функциональных нарушений, оценить эффективность реабилитационных мероприятий. По шкале Бартела, среднее количество баллов пациентов, наблюдавшихся в течение 3-х лет составили, 87 б. У пациентов, проходящих лечение 2 года, – 63 б. У пациентов после первого года лечения - 38б. Исходный средний уровень баллов по шкале Бартела у наших пациентов – 18б. По шкале Рэнкина, пациенты после 3-х лет наблюдения, 20% - перешли с 3 ст. на 2 ст., после 2-х лет наблюдения 16%, после 1-года наблюдения 9%.

Оценка состояния микроциркуляции по окончании курсов лечения показала, что сохраняющиеся нарушения не сопряжены в количественном выражении с рутинными способами оценки статуса.

Так, улучшение микроциркуляции в паретичных конечностях по данным электромиографии (в виде нарастания М-волны) - улучшение нервно-рефлекторной проводимости мышц паретичных конечностей отмечено у 107 (70,9%) пациентов.

По данным инфракрасной плетизмографии улучшение отмечено в 113 случаях (74,8%).

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, положительная динамика отмечена у 91 человека, что составило 60,3 % наблюдений.

По данным тепловизионного исследования улучшение динамики состояния кровотока в паретичных конечностях было лишь у 56,3% пациентов (85 человек).

Отметим отдельно, что с помощью ИК термографии высокого разрешения поздние нарушения микроциркуляции в паретичных конечностях выявлены у всех 151 больных, т.е. в 100% случаев.

Анализ эффективности реабилитационных мероприятий пациентов после перенесённого ишемического инсульта с учётом выявляемых микроциркуляторных нарушений путём применения разработанной программы диагностического поиска

С использованием данной программы, сочетающей медикаментозное лечение и немедикаментозные методы, было обследовано и пролечено 166 больных. Из них 69 женщин (41,6%) и 97 мужчин (58,4%). Средний возраст 63,6 лет. Сроки давности инсультов от 1 месяца до 5 лет. С помощью дистантной термографии высокого разрешения выявлены поздние нарушения микроциркуляции в паретичных конечностях у всех больных, т.е. в 100% случаев.

Были выделены наиболее типичные изменения терморельефа кожных покровов паретичных конечностей. Наблюдаемые изменения можно разделить на:

- умеренные - термоасимметрия в исследуемых конечностях «здоровая - паретичная» менее 1 градуса по Цельсию (рисунок 2).

- выраженные - термоасимметрия в исследуемых конечностях «здоровая - паретичная» более 1 градуса по Цельсию (рисунок 3).

- по распространённости можно выделить распространённые (рисунки 2,3) и локальные изменения термоасимметрии (рисунок 4).

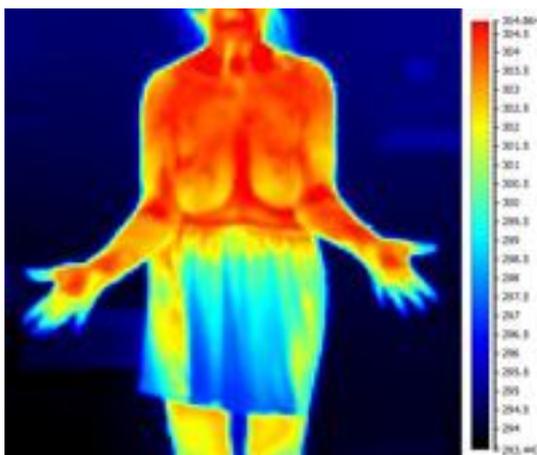


Рисунок 2. Умеренное снижение температуры дистальных отделов правой паретичной конечности.

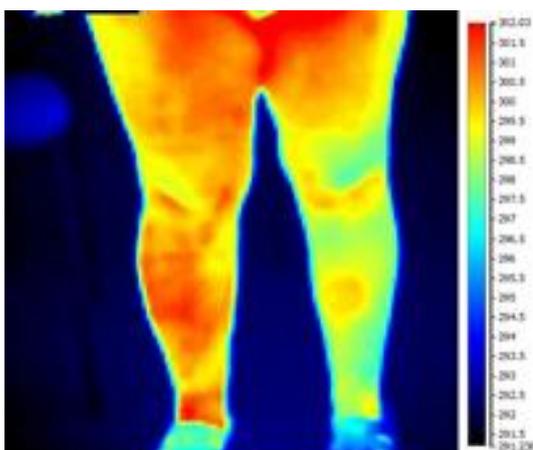


Рисунок 3. Выраженное снижение температуры дистальных отделов левой паретичной конечности.

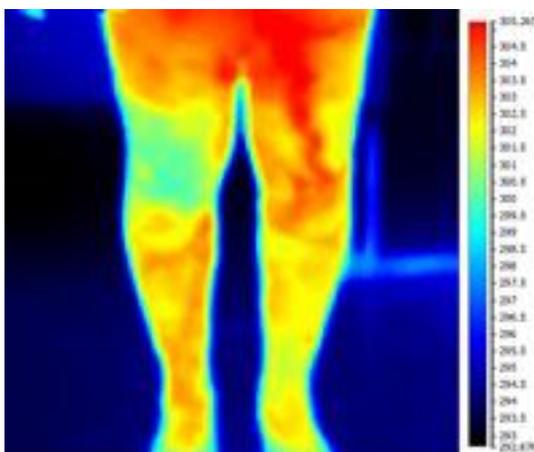


Рисунок 4. Локальное снижение температуры проксимального отдела правой паретичной конечности.

При помощи термографии выявлены расстройства микроциркуляции в паретичных конечностях в различные сроки у больных после перенесённого ОНМК, регистрируемые в виде асимметричности терморельефа кожных покровов и различной степени выраженности снижения кожной температуры. Выявляемые нарушения теплообмена свидетельствуют о наличии стойких расстройств микроциркуляции (при давности ОНМК до 5 лет) в регионе паретичных конечностей, что приводит к низкой эффективности реабилитационных мероприятий. Принимая во внимание характер и распространённость нарушений микроциркуляции, был индивидуализирован подход при разработке программы реабилитации, способствуя тем самым улучшению результатов лечения.

После проведения лечения с использованием персонализированного алгоритма, группы пациентов были обследованы на универсальном диагностическом комплексе для объективизации изменений микроциркуляторного русла. Число пациентов с выявленной положительной динамикой по данным различных методов обследования представлено в таблице 5.

Таблица 5. Частота выявленной положительной динамики в микроциркуляторном русле при различных подходах в лечении и реабилитации ишемического инсульта.

Инструментальные методы диагностики нарушений микроциркуляции	Персонализированный подход	Стандарт лечения и реабилитации
Электромиография	70,9%*	58,5 %*
Инфракрасная плетизмография	74,8%*	62,4%*
Лазерная доплеровская флоуметрия	60,3 %	51,3%
Тепловизионное исследование	56,3%*	36,3%*

* - различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

При использовании всех четырех методов обследования выявлено большее число пациентов с улучшением после персонализированного лечения по сравнению со стандартной схемой. По данным электромиографии, инфракрасной плетизмографии и термографии, увеличение количества пациентов с положительной динамикой статистически достоверно, $p < 0,05$. Различия по данным лазерной доплеровской флоуметрии статистически недостоверны, что можно объяснить особенностями регистрации показателей (только дистальная фаланга одного пальца).

Обсуждение

Диагностические алгоритмы, включающие скрининг на наличие конституциональных молекулярно-генетических факторов риска ишемического инсульта, в последние годы активно разрабатываются как за рубежом, так и

отечественными исследователями (Страмбовская Н.Н., 2015; Lindgren A., 2014; Muíño E. et al., 2015). В изученной популяции Западно-Сибирского региона выявлены этногенетические конституциональные особенности распределения факторов высокого риска развития ишемического инсульта. По результатам исследования определен единственный полиморфизм гена гипоксия-индуцированного фактора HIF1a C1772T, имеющий статистически значимое влияние на увеличение риска развития ОНМК по ишемическому типу. При условии принадлежности пациентов к популяции Западно-Сибирского региона, молекулярно-генетическое исследование носительства аллельных вариантов гена HIF1a рекомендовано для рутинного скринингового обследования пациентов при выявлении факторов риска ишемического инсульта.

На основании объективизированных показателей ВНС проводилась коррекция лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей и динамики изменений, выявленных при обследовании. Попытки и способы разработки персонализированных алгоритмов лечения, профилактики и реабилитации предложены в литературе (Мирютова Н.Ф. и соавт., 2015), тем не менее, количественно обоснованный алгоритм подбора лечебной программы предложен впервые. Показано, что индивидуально подобранное лечение и реабилитация статистически более эффективно, чем стандартизированное, назначенное без патогенетического обоснования. Таким образом, универсальный диагностический комплекс является важным и высокоэффективным средством определения фундаментальных основ дисциркуляторных нарушений, объективизирует клинические и функциональные изменения ВНС после перенесенного ИИ и определяет персонализированный алгоритм в лечении и реабилитации пациентов.

Описанные персонализированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения могут быть использованы в качестве пилотных проектов при внедрении современных концепций в систему здравоохранения. Широкое применение современных персонализированных подходов в неврологии, реабилитологии

является предвестником сдвига существующей ситуации в эпидемиологии и терапии ишемических инсультов. Распространение в клинической практике рутинных молекулярно-генетических тестов для изучения конституциональных факторов риска является важным компонентом персонализированной диагностики, в том числе, семейной, и значительно повысит диагностическую ценность скрининговых исследований в группах риска по ОНМК. Благодаря повышению эффективности лечения, своевременной предиктивной диагностике, существует реальная возможность сместить острые нарушения мозгового кровообращения с лидирующих причин инвалидизации и смертности в Российской Федерации.

Выводы

1. Создана База данных пациентов Западно-Сибирского региона, перенесших ишемический инсульт, в количестве 746 пациентов, а также база данных в объеме 1200 образцов ДНК пациентов с ишемическим ОНМК и 500 ДНК лиц без сосудистых заболеваний.

2. Результаты молекулярно-генетического исследования, проведенного в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, и у относительно здоровых жителей Западно-Сибирского региона показали, что у носителей полиморфного аллеля Т гена HIF1a C1772T имеется достоверное повышение риска возникновения ишемического инсульта. При изучении распространенности в популяции Западно-Сибирского региона полиморфизмов генов ApoE, MnSOD, GPX, BDNF, p22rhox показано отсутствие статистически достоверной корреляции с высоким риском развития ОНМК.

3. Разработана структура универсального диагностического комплекса, методология его применения у пациентов, перенесших ОНМК, а также методология рутинного тепловизионного обследования. Данные функциональные методики являются неинвазивными, безопасными, и открывают новые перспективы в количественной диагностике нарушений микроциркуляции конечностей, в частности, после инсульта. Методики удобны, просты в

применении, и могут быть рекомендованы для рутинного применения в комплексе диагностики и реабилитации.

4. Изучены особенности микроциркуляции в конечностях у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в остром и раннем реабилитационном периодах, выявлены характерные нарушения микроциркуляции (очаговые, диффузные, тотальные) в поражённых конечностях в остром и раннем реабилитационном периодах после перенесённого ишемического инсульта. Данные инструментального осмотра использованы в качестве дополнительных критериев эффективности проводимой реабилитации в раннем реабилитационном периоде.

5. Результаты лечения ОНМК в виде улучшения микроциркуляции в поражённых конечностях объективизированы с помощью универсального диагностического комплекса по разработанной методике. Выявлено, что при лечении согласно персонализированному алгоритму улучшения в микроциркуляторном русле наблюдаются у достоверно большего числа пациентов. Улучшения подтверждены при обследовании по каждому компоненту диагностического комплекса.

Практические рекомендации

1. Наличие в генотипе редкого аллельного варианта HIF1a предполагает высокий риск развития ишемического инсульта, особенно при участии модифицирующих факторов риска, поэтому очевидно, что для этой категории пациентов необходимо проведение полноценных профилактических мероприятий. Кроме того, крайне важно выявление носителей молекулярно-генетических предикторов среди родственников пациента, формирование групп риска и дальнейшее наблюдение, семейное консультирование.

2. Принципиальными подходами при составлении программы профилактики ИИ и программ лечения и реабилитации после свершившихся ОНМК является учёт генетически детерминированных реакций при течении

окислительного стресса в организме человека, состоянии системы гемостаза, реактивности сосудов.

3. Комплексное объективизированное обследование состояния микроциркуляторного русла на универсальном диагностическом комплексе в неврологической практике обеспечивает простоту применения, удобство, неинвазивность и отсутствие абсолютных противопоказаний. Составленные на основе результатов обследования персонализированные программы лечения и реабилитации значимо более эффективны, что подтверждено объективными методами.

4. Принципиально важным является комплексный подход к оценке состояния пациента после ИИ с учётом всех диагностически значимых изменений в микроциркуляторном русле конечностей. Выявляемые изменения должны быть учтены при составлении комплексных программ реабилитации после ОНМК.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ковалева, Е. В. Практические аспекты реабилитационного лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения./ Бабко А. Н., Ковалева Е. В., Плотникова Г. П. и др.// **Вестник НГУ.** -2008.- Вып.2. -С. 76-78.
2. Ковалева, Е. В. Некоторые аспекты реабилитационного лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в условиях отделения восстановительной медицины ЦНМТ в Академгородке. /Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В. // Вестник Новосибирского филиала Всероссийского общества неврологов. - Актуальные вопросы неврологии: Материалы 14-й Межрегиональной научно-практической конфер.22-23 мая 2013 года, Новосибирск-Томск .-2013.- №1(14). - С.101-104.
3. Ковалева, Е.В. Генетические предикторы ишемического инсульта: современные представления./ Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. // **Фундаментальные исследования.** -2013. -№ 9-4. -С. 661-664.

4. Ковалёва, Е.В. Значение молекулярно-генетических методов диагностики в профилактике ишемических инсультов./ Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Кох Н.В., Морозов В.В., Лифшиц Г.И. // **Фундаментальные исследования.** - 2014. -№ 7-5.- С. 1039-1043.
5. Ковалева, Е.В. Полиморфизмы генов системы перекисного окисления липидов – факторы риска ишемического инсульта./ Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н.// **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы конгресса.** -2014. –Т. 114, № 8. - С. 29.
6. Ковалева, Е.В. Новый диагностический маркер ишемического инсульта. Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В.// **Фундаментальные исследования.** -2015.- № 7-4.- С. 679-681.
7. Ковалева, Е.В. Полиморфизмы генов перекисного окисления липидов как факторы риска ишемического инсульта./ Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. // **Журнал «Неврология Сибири».**- 2015. -№2.- С. 135.
8. Ковалева, Е.В. Полиморфизм HIF1 α - диагностический маркер ишемического инсульта./ Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В. // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** - 2016.- Т. 116. ,№ 12-2.- С. 10-13.
9. Ковалева Е.В., Возможности реабилитационного лечения постинсультных больных. / Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В., Маркова С.Г. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 2. Режим доступа: URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26212>.
10. Ковалева, Е.В. Корреляция генетического профиля и особенностей периода реабилитации после ишемического инсульта. /Морозов В.В., Ковалева Е.В., Серяпина Ю.В. и др.// **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** – 2018. – Т.118.,№9. -С. 22-27.
11. Ковалева, Е.В. Использование аппаратного комплекса для одномоментной оценки микроциркуляции в пораженных конечностях при ишемическом инсульте. / Ковалёва Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Серяпина Ю.В.,

Маркова С.Г. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. – № 3.

Режим доступа: URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28873>

12. Ковалева, Е.В. Возможности прогнозирования результатов реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на основе молекулярно-генетического анализа. /Маркова С.Г., Доронин Б.М., Ковалева Е.В., Морозов В.В. // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV Конгресса Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом.** -2019.- Т. 119.- С. 221.
13. Ковалева, Е.В. Особенности микроциркуляции в пораженных конечностях у пациентов, перенесших ишемический инсульт. / Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Маркова С.Г.// **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV Конгресса Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом.** -2019. –Т. 119.- С. 336.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ИИ – ишемический инсульт

ИПГ – инфракрасная плетизмография

КТ – компьютерная томография

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ТВИ – тепловизионное исследование

ФП – фибрилляция предсердий

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиография