

**Шибилова Мадина Уматгиреевна**

**СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ACE), АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT), ХИМАЗЫ (CMA1/B) И АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (CYP11B2) В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПОЛУШАРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

14.01.11 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор

Мартынов Михаил Юрьевич

**Научный консультант:**

Доктор биологических наук, профессор

Фаворова Ольга Олеговна

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Котов Сергей Викторович**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей

Доктор медицинских наук, профессор

**Савин Алексей Алексеевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Защита диссертации состоится 2019 г. в \_\_\_\_\_ на заседании Диссертационного совета Д 208.072.09 при Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова по адресу: Москва 117997, ул. Островитянова, дом 1.

Ознакомиться с диссертацией можно в библиотеке Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова по адресу: Москва 117997, ул. Островитянова, дом 1.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

**А.Н. Боголепова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Церебральный инсульт является ведущей причиной приобретённой инвалидности и смертности среди взрослого населения [Feigin V. и соавт., 2017, Katan M, Luft A, 2018]. Основным контролируемым фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ) является артериальная гипертензия (АГ) [Гусев Е.И. и соавт., 2001, Almgren T. и соавт., 2005]. В острый период инсульта повышение артериального давления (АД) наблюдается у 75-80% больных [Appleton JP. и соавт., 2016]. В исследованиях Weiss A. и соавт., 2016, Minhas JS. и соавт., 2019 показана связь между высоким АД в острый период инсульта и неудовлетворительным функциональным исходом. Это обуславливает важность контроля АД, которое оптимально достигается с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Суточное мониторирование АД позволяет оценить различные показатели АД [Ю.В. Котовская и соавт., 2002, Straessen J. и соавт., 2001] и оптимизировать, при необходимости, антигипертензивную терапию [Patarroyo SX, Anderson C., 2012]. В то же время, мониторирование АД в остром периоде ИИ не везде широко применяется, а результаты СМАД не полностью учитываются при проведении антигипертензивной терапии [Vemmos KN. и соавт., 2004, Maida C. и соавт., 2017].

Артериальная гипертензия относится к многофакторным заболеваниям, в развитии которых имеет значение сочетание внешних и наследственных факторов. По данным Oratil S. и соавт., 2003, Luft FC. и соавт., 2004, Brown NJ. и соавт., 2009 вклад генетических факторов в развитие АГ достигает 50% и более. В большинстве случаев генетическая предрасположенность к АГ обусловлена полиморфизмом генов ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и брадикининовой систем [Скворцова В.И. и соавт., 2004, Munshi A. и соавт., 2010, Kumar R. и соавт., 2012]. Среди генов РААС наиболее изученными при АГ, в том числе у больных ИИ, являются гены ангиотензин-превращающего фермента *ACE*, ангиотензиногена *AGT*, химазы *СМА1/В*, альдостерон-синтазы *СYP11В2* и некоторых других [Нахнтow IN. и соавт., 2010, Парфёнов М.Г. и соавт., 2009, Титов Б.В. и соавт., 2015]. По данным Rigat B. и соавт., 1990 в популяции у клинически здоровых лиц полиморфизм *D/D* [rs4646994] гена *ACE* влияет на актив-

ность АПФ в крови: у носителей генотипа *D/D* активность АПФ выше на 14–50%, чем у носителей генотипа *I/I*, а также, возможно, на уровень АД. Показана также ассоциация *D/D*-генотипа с инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка и артериальной гипертонией [Ueda S. и соавт., 1995]. В российской популяции тоже выявлена связь генотипа *D/D* с АГ, с развитием атеросклероза, а также с атеротромботическим инсультом [Скворцова В.И. и соавт., 2002]. Другим геном, участвующим в регуляции АД и развитии АГ, является ген ангиотензиногена – *AGT*. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена *AGT*, из которых наиболее изучен полиморфизм по аминокислотной замене *M235T* [Скворцова В.И. и соавт., 2003, Rutledge D.R. и соавт., 1994, Iwai N. и соавт., 1995]. Другие полиморфизмы, в частности *174T>M* - замена в аминокислотной последовательности треонина на метионин (*521C>T* [rs4762]), исследованы в меньшей степени. Martinez E. и соавт., 2002, Yuan J. и соавт., 2009 показали связь полиморфизма *174T>M* с эссенциальной гипертензией и повышением АД в покое, в частности у мужчин. Однако роль этого полиморфизма у лиц с АГ и ишемическим инсультом не изучена. Для гена химазы идентифицировано несколько полиморфизмов, из которых наиболее функционально значим полиморфизм *-1903A>G* [rs1800875], в результате которого повышается экспрессия химазы и риск развития АГ. В европейской популяции устойчивой ассоциации этого полиморфизма с АГ не выявлено, однако показана связь с гипертрофической кардиомиопатией [Pfeuffer A. и соавт., 1996]. В странах Юго-Восточной Азии, в частности в Китае, полиморфизм *G-1903A* был ассоциирован с развитием эссенциальной гипертензии [Wu Y. и соавт, 2013]. Значение этого полиморфизма у лиц с АГ и ишемическим инсультом не изучено. Ещё одним геном, участвующим в развитии АГ и в регуляции АД является ген альдостеронсинтазы. Описано несколько полиморфизмов этого гена, в том числе, замена цитозина на тимин в позиции *-344 CYP11B2 (-344T>C* [rs1799998]) [Pojoga L. и соавт., 1998, Davies E. и соавт., 1999]. Полиморфизм *-344T>C* влияет на предполагаемое место прикрепления стероидогенного фактора-1 и воздействует на соотношение альдостерон-ренин: *344T*-аллель гена *CYP11B2* ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [Lovati E. и соавт., 2001] и развитием АГ [Sookoian S. и соавт., 2007]. Brand E. и соавт., 1998 показали, что распространенность *-344T*-аллеля у лиц с АГ выше, чем у лиц без АГ. Davies E. и соавт., 1999 также отметили более частую встречаемость *-344T*-аллеля у гипертоников и показали, что его носители имели

большую экскрецию альдостерона по сравнению с *C/C*-гомозиготами. По данным Yu Y. и соавт., 2015 полиморфизм *-344T>C* встречается чаще у лиц с АГ и ишемическим инсультом, чем у лиц только с артериальной гипертензией. В европейской популяции анализ этого полиморфизма при сочетании АГ с ишемическим инсультом не проводился.

Таким образом, несмотря на значительное число исследований, и публикаций о вкладе данных генов как отдельно так и в сочетании в развитие АГ, их значение как фактора риска развития ИИ у лиц с артериальной гипертензией, а также их влияние на артериальное давление в остром периоде инсульта изучено гораздо меньше.

В соответствии с вышеуказанным, были сформулированы следующие цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Изучить особенности артериальной гипертензии и изменения артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации и определить влияние полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), гена ангиотензиногена (*AGT*), гена химазы (*СМА1/В*) и гена альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) отдельно и в би- и триаллельных сочетаниях на наличие и течение артериальной гипертензии и на показатели артериального давления и на связь с развитием ишемического инсульта.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности течения ишемического инсульта полушарной локализации и связь с наличием, продолжительностью и тяжестью артериальной гипертензии и показателями артериального давления и сопоставить с группой сравнения.

2. В остром периоде ишемического инсульта на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии изучить посредством суточного мониторирования АД средние и максимальные показатели и вариабельность артериального давления у больных с ишемическим инсультом полушарной локализации и сопоставить с группой сравнения.

3. Изучить связь полиморфизмов генов *ACE\*1/D*, *AGT\*174T>M*, *СМА1/В\*-1903A>G*, *СУР11В2\*-344T>C* отдельно и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний с наличием артериальной гипертензии у больных ишемическим инсультом полушарной локализации и сопоставить с группой сравнения.

4. Изучить влияние полиморфизмов генов *ACE*\*I/D, *AGT*\*174T>M, *СМА1/В*\*-1903А>G, *СУР11В2*\*-344Т>С и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний на показатели среднего, максимального и вариабельность артериального давления по данным суточного мониторирования АД в острый период ишемического инсульта полушарной локализации и сопоставить с группой сравнения.

### Научная новизна

Показано, что у больных в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации, несмотря на достижение по результатам СМАД на фоне проведения стандартизированной антигипертензивной терапии оптимальных средних значений систолического и диастолического артериального давления, наблюдаются достоверно более высокие, чем в группе сравнения, показатели максимального систолического и диастолического АД и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления.

Показана связь между тяжестью ИИ и размерами ишемических очагов с одной стороны и показателями АД с другой стороны. У больных с тяжёлым клиническим течением ишемического инсульта и обширными/крупными очагами полушарной локализации по сравнению с больными с лёгким ИИ и ишемическими очагами малых/средних размеров отмечается достоверное повышение частоты значительных подъёмов систолического и диастолического АД и его повышенной вариабельности, что необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Показано, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*) и генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*СУР11В2*). Эффект аллеля М и генотипа М/М гена *AGT* отмечается только у мужчин.

Показано, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются биаллельные сочетания *ACE*\*D + *AGT*\*M и *AGT*\*M + *СМА1/В*\*А и триаллельное сочетание *ACE*\*D + *AGT*\*M + *СМА1/В*\*А. Биаллельные сочетания *ACE*\*D + *СМА1/В*\*А и *СМА1/В*\*А + *СУР11В2*\*Т также чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения с различиями, приближающимися к достоверным ( $p=0,055$  и  $p=0,056$ , соответственно).

Показано отсутствие влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*CMA1/B*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний на средние и максимальные показатели и на вариабельность артериального давления у больных в остром периоде ишемическим инсультом полушарной локализации на фоне проведения стандартизированной антигипертензивной терапии, что может быть обусловлено нивелирующим эффектом проводимой антигипертензивной терапии.

### **Практическая значимость**

Проведение суточного мониторирования артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации позволяет выявить колебания систолического и диастолического артериального давления и изменения его вариабельности, не определяемые при обычном измерении АД, что способствует оптимизации антигипертензивной терапии.

У больных с тяжёлым клиническим течением ишемического инсульта и обширными очагами полушарной локализации отмечается повышение вероятности значительных подъёмов систолического и диастолического АД и его повышенной вариабельности, что необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*) у мужчин и генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) у женщин и у мужчин, биаллельные сочетания *ACE*\*D + *AGT*\*М, *AGT*\*М + *CMA1/B*\*А, *ACE*\*D + *CMA1/B*\*А и *CMA1/B*\*А + *CYP11B2*\*Т и триаллельное сочетание *ACE*\*D + *AGT*\*М + *CMA1/B*\*А можно отнести к аллелям, предрасполагающим к повышенному риску ишемического инсульта, и включать в состав тест-систем для генотипирования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

При проведении суточного мониторирования артериального давления основным отличием группы больных с острым ишемическим инсультом полушарной локализации от группы сравнения являются достоверно более высокие значения максимального систолического и диастолического АД и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления.

В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации такие показатели артериального давления, как нестабильность среднего и максимального систоли-

ческого и диастолического АД и повышенная вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления положительно коррелируют с тяжестью клинического состояния и размерами очага ишемического поражения.

У больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип М/М и аллель М гена ангиотензиногена (*AGT*), генотип Т/Т и аллель Т гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*). Эффект аллеля М и генотипа М/М гена *AGT* отмечается только у мужчин. Полученные результаты позволяют рассматривать эти генетические полиморфизмы, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

У больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются биаллельные сочетания *ACE*\*D + *AGT*\*М и *AGT*\*М + *СМА1/В*\*А и триаллельное сочетание *ACE*\*D + *AGT*\*М + *СМА1/В*\*А. Биаллельные сочетания *ACE*\*D + *СМА1/В*\*А и *СМА1/В*\*А + *CYP11B2*\*Т также чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения с различиями, приближающимися к достоверным ( $p=0,055$  и  $p=0,056$ , соответственно). Это позволяет рассматривать все указанные сочетания, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии не установлено влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и предрасполагающих би- и триаллельных сочетаний на средние и максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и на вариабельность систолического, диастолического и среднего АД, что может быть связано с нивелирующим эффектом антигипертензивных препаратов.

### **Степень достоверности и апробация материалов диссертации**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объёма клинического материала и лабораторных данных и их статистической обработке. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы

аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместной конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 87 от 23 октября 2018 года). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.11 – «Нервные болезни» (медицинские науки).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты научного исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России и в лечебную практику ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно выполнено обследование пациентов основной группы и группы сравнения, проведено изучение неврологического статуса, интерпретация лабораторных и инструментальных исследований. Автором самостоятельно выполнен анализ результатов и частично их статистическая обработка. Часть исследований по анализу вклада генов РААС в развитие артериальной гипертензии и ишемического инсульта и статистический анализ, включая ПО APSampler, выполнена совместно с сотрудниками кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии МБФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (заведующая кафедрой – профессор, д.б.н. О.О. Фаворова).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из вве-

дения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (содержит 97 работ отечественных авторов и 195 зарубежных публикаций). Работа иллюстрирована 55 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы исследования**

В исследование включено 355 пациентов (возраст 37 - 80 лет), обследованных в неврологических отделениях ГКБ № 1 на базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2012-2015 гг. Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 200 пациентов с ишемическим инсультом, который был подтверждён КТ/МРТ головного мозга; вторую группу - 155 пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью без анамнестических, клинических и КТ/МРТ признаков церебрального инсульта. Демографические данные пациентов обеих групп отражены в таблице 1.

Критериями включения в основную группу были первый ишемический инсульт полушарной локализации и согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения явились повторный ишемический инсульт любой локализации, ишемический инсульт в стволе и/или в мозжечке, геморрагический инсульт, выраженные когнитивные нарушения и соматические заболевания в стадии декомпенсации.

При определении патогенетических механизмов ИИ на основании критериев TOAST [Adams HP Jr. и соавт., 1993] было установлено, что большинство пациентов имели атеротромботический инсульт - 94 (47%) человек: 59 мужчин и 35 женщин. Сорок четыре пациента (22%) перенесли кардиоэмболический инсульт: 33 мужчины и 11 женщин. У 22 пациентов (11%) наблюдался лакунарный инсульт: 15 мужчин и 7 женщин. У остальных 40 пациентов (20%): 22 мужчины и 18 женщин механизм инсульта не был установлен. Различий в структуре патогенетических механизмов инсульта между женщинами и мужчинами не выявлено.

В зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, все пациенты в основной группе и в группе сравнения были разделены на подгруппы с или без артериальной гипертензии: I а – пациенты с ишемическим инсультом + АГ (184 пациентов - 92%); I б – пациенты с ишемическим инсультом без АГ (16 пациентов – 8%); II а – пациенты с хронической сосудистой мозговой недостаточностью + АГ (103 паци-

ента - 66,5%); II b – пациенты с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) без АГ (52 пациента – 33,5%).

### Методы исследования

У всех пациентов проводили сбор анамнеза, в том числе на наличие у близких родственников факторов риска инсульта и/или инсульта, общее клиническое и неврологическое исследование, лабораторные, нейровизуализационные, ультразвуковые исследования, суточное мониторирование АД и исследование полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*). Выраженность неврологических нарушений оценивали при поступлении и в динамике по Скандинавской шкале инсульта - СШИ (Scandinavian stroke scale, 1985). Скандинавская шкала инсульта была выбрана в связи с тем, что у 176 из 200 больных (88%) был инсульт в бассейне внутренней сонной артерии. По СШИ инсульт разделяли на лёгкий - сумма баллов  $\geq 45$ , средней тяжести - 31-44 балла и тяжёлый -  $\leq 30$  баллов. Такое деление коррелирует со шкалой NIHSS:  $\leq 8$  баллов, 9-16 баллов и  $\geq 17$  баллов, соответственно [Ali Kh. и соавт., 2007, Gray LJ. и соавт., 2009].

На основании результатов КТ/МРТ исследования установлено, что в обеих группах наиболее часто ишемический очаг локализовался в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) – 176 наблюдений. У 88 пациентов (54 мужчины и 34 женщины) - в левой ВСА и у 79 пациентов (51 мужчина и 28 женщин) – в правой ВСА. Различий в локализации ишемических очагов между правым и левым полушариями головного мозга и между мужчинами и женщинами не было.

На основании нейровизуализационных исследований размеры очагов были изучены у 173 (87,4%) пациентов. Согласно классификации Wardlaw JM, Sellar R., 1994 очаги разделяли на обширные (массивные) - 71-100 см<sup>3</sup>; большие - 31-70 см<sup>3</sup>; средние - 16-30 см<sup>3</sup> и малые – 5-15 см<sup>3</sup>. Обширные очаги выявлены у 28 пациентов, большие – у 41, средние – у 56 и малые – у 48. Отмечена достоверная корреляция между тяжестью инсульта и размерами очага -  $r=0,43$ ,  $p=0,0037$ , которая была максимальной в подгруппе с обширными ( $\geq 71$  см<sup>3</sup>) и с малыми очагами (5-15 см<sup>3</sup>):  $r>0,47$ ,  $p<0,0021$ .

### Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на кафедре молекулярной

биологии и медицинской биотехнологии МБФ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. При проведении генетического анализа ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови по стандартной методике (10,0 мл крови с добавлением 1,0 мл 0,5 М ЭДТА) с применением экстракции смесью фенол/хлороформ. Прямая ДНК-диагностика полиморфных сайтов осуществлялась путем амплификации и полимеразной цепной реакции (ПЦР) участков генов с последующей их обработкой эндонуклеазами и электрофорезом в агарозном геле. С помощью метода анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов или метода аллелеспецифических праймеров проводили генотипирование полиморфных участков в 4 генах: 521C>T [rs4762] в гене ангиотензиногена (*AGT*), -344T>C [rs1799998] в гене альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), -1903A>G [rs1800875] в гене химазы (*CMA1/B*) и генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма I/D [rs4646994] в 16 интроне гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*).

### Статистический анализ

Анализ полученных показателей проводили с помощью программ SPSS 22,0, Statistica 8,0 и Epi info 7,0. Нормальность распределения определялась на основании критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения непрерывные числовые данные в независимых выборках сравнивались при помощи t-теста для независимых выборок или критерия Манна-Уитни, а в парных выборках - при помощи t-теста для зависимых выборок или критерия Уилкоксона. Для оценки различий в частоте отдельных признаков и с целью определения связи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ , скорректированного по Йетсу, с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение коэффициентов корреляции проводилось в программе Statistica 8,0. Анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга и неравновесного сцепления генов проводили в режиме реального времени с использованием программы Haploview 4.0 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>). Сравнение частот аллелей, частот носительства аллелей и генотипов проводили с помощью двустороннего критерия Фишера с использованием программы GraphPad InStat в режиме реального времени (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>). Для выявления связи между артериальной гипертензией и ишемическим инсультом с одной стороны и сочетанием n (где  $n \geq 1$ ) аллелей с другой применяли программное обеспе-

чение APSampler (<http://apsampler.sourceforge.net/>), использующее метод Монте-Карло и Байесовскую непараметрическую статистику (Favorov A. и соавт., 2005). В APSampler также включена программа, позволяющая определять значимость ассоциаций каждого найденного основным алгоритмом сочетания аллелей с признаком по значениям точного критерия Фишера или критерия  $\chi^2$ , скорректированного по Йетсу, с расчётом ОИ и 95% ДИ. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , при условии, что 95% ДИ не пересекал 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клинические особенности, частота и структура

#### модифицируемых факторов риска в основной группе и в группе сравнения

Наиболее частым модифицируемым фактором риска ишемического инсульта в обеих группах была артериальная гипертензия, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с ИИ (таблица 1).

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика больных основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=155)
Возраст (лет)	64,1±10,8*	61,6±12,5
Пол (муж/жен), n (%)	123/77 (61,5%/38,5%)	86/69 (55,5%/44,5%)
Рост (см)	168,9±8,2	166,9±18,9
Артериальная гипертензия, n (%)	184 (92%)*	103 (66,5%)
Вес (кг)	78,9±14,03*	75,1±17,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±4,2*	26,4±5,8
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	112 (56%)*	62 (40%)
ИБС, n (%)	108 (54%)	76 (49%)
Продолжительность ИБС, лет	8,9±5,9	8,5±7,7
Мерцательная аритмия, n (%)	79 (39,5%)*	19 (12,3%)
Мерцательная аритмия, лет	8,3±9,1*	4,1±5,1
Инфаркт миокарда, n (%)	45 (22,5%)*	14 (9%)
Сахарный диабет, n (%)	33 (16,5%)*	11 (7%)
Курение, n (%)	80 (40%)*	19 (12,3%)
Курение, лет	34,0±12,4	36,5±12,7
Употребление алкоголя, n (%)	57 (28,5%)*	12 (7,7%)
Употребление алкоголя, лет	21,1±13,1	22,2±7,3
Семейный анамнез (инсульт), n (%)	68 (34%)*	34 (22%)
Семейный анамнез (факторы риска инсульта), n (%)	136 (68%)*	60 (38,7%)

Холестерин (ммоль/л)	5,5±2,1*	5,0±2,1
Триглицериды (ммоль/л)	1,56±0,69	1,48±0,93
Глюкоза (ммоль/л)	5,9±2,7	5,7±1,3
Сочетание 3 и более факторов риска	101 (50,5%)*	53 (34,8%)

\* -  $p < 0,05$

Другими модифицируемыми факторами риска, достоверно чаще встречавшимися у больных с ИИ, были повышенные вес и индекс массы тела, частота и продолжительность мерцательной аритмии, сахарный диабет 2 типа, инфаркт миокарда, уровень общего холестерина, курение и употребление алкоголя (таблица 1). Отягощённый наследственный анамнез по инсульту и отягощённая наследственность по факторам риска инсульта также достоверно чаще наблюдались в основной группе (таблица 1). Различия между группами также затрагивали частоту сочетания нескольких факторов риска у каждого больного, и в основной группе сочетание 3 и более модифицируемых факторов было отмечено чаще, чем в группе сравнения (таблица 1). При этом в основной группе наиболее часто комбинации факторов риска были составлены из артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе и мерцательной аритмии.

### **Артериальная гипертензия, показатели АД и результаты СМАД в основной группе и в группе сравнения**

*Анализ анамнестических данных АГ и показателей амбулаторного АД до развития ИИ в основной группе и сопоставление с группой сравнения*

Таблица 2

Особенности артериальной гипертензии и артериального давления (СМАД) в основной группе и группе сравнения

Анализируемые показатели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=155)
Продолжительность АГ, лет	11,2±9,1*	9,2±8,5
Продолжительность АГ меньше/больше 10 лет n (%)	103/81* (56%)/(44%)	78/25 (75,7%)/(24,3%)
Среднее САД (анамнез до инсульта)	143±17*	135±18
Среднее ДАД (анамнез до инсульта)	88±9*	83±7
Среднее САД (в клинике, СМАД)	137±19 <sup>#</sup>	134±17
Среднее ДАД (в клинике, СМАД)	82±8 <sup>#</sup>	81±6
Максимальное САД (анамнез до инсульта)	187±25*	179±23
Максимальное ДАД (анамнез до инсульта)	104±11*	96±119
Максимальное САД (в клинике, СМАД)	201±34 <sup>#,*</sup>	183±26
Максимальное ДАД (в клинике, СМАД)	110±15 <sup>#,*</sup>	98±14
Вариабельность САД (в клинике, СМАД)	22,3±9,7*	19,5±6,9
Вариабельность ДАД (в клинике, СМАД)	18,9±9,9*	16,9±7,1

Вариабельность СредАД (в клинике, СМАД)	18,2±8,5*	16,4±6,3
---	-----------	----------

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения; # -  $p < 0,05$  – основная группа до и после инсульта

Средняя продолжительность АГ по анамнестическим данным в основной группе была достоверно больше, чем в группе сравнения (таблица 2). В основной группе у 81 (44%) пациента продолжительность АГ составила более 10 лет, у 103 (56%) больных - менее 10 лет, что также достоверно отличалось от группы сравнения (таблица 2). В то же время, согласно анамнестическим данным возраст начала АГ не различался между группами:  $52,9 \pm 10,2$  лет в основной группе и  $52,3 \pm 11,7$  лет в группе сравнения. Это совпадает с ранее проведёнными исследованиями, в которых было показано, что основным в развитии ИИ у лиц с АГ является не возраст её начала, а её продолжительность и тяжесть, приводящие к изменениям сосудистого русла [Klungel ОН. и соавт., 2002].

Средние показатели систолического и диастолического АД до развития ИИ по анамнестическим данным в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения (таблица 2). Различия также касались и максимальных показателей систолического и диастолического АД (таблица 2). Полученные данные относительно повышения АД в основной группе могли отражать как более тяжёлое течение артериальной гипертензии, так и неудовлетворительный контроль АД, что также отмечается в исследованиях и в мета-анализах [Laird RD, Studenski SS, 1999, Gaciong Z. и соавт., 2013].

#### *Результаты СМАД в основной группе в острый период ИИ и сопоставление с группой сравнения*

В остром периоде ИИ на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии в основной группе по результатам СМАД среднее систолическое АД составило  $137 \pm 19$  мм рт. ст., среднее диастолическое АД -  $82 \pm 8$  мм рт. ст. (таблица 2). Эти показатели не отличались достоверно от аналогичных показателей в группе сравнения (таблица 2), в которой также проводилась стандартизованная антигипертензивная терапия. В основной группе в острый период ИИ показатели АД были достоверно ниже разовых амбулаторных измерений АД у этих же больных до развития заболевания (таблица 2). Полученные результаты указывали на адекватное снижение артериального давления на фоне антигипертензивной терапии в основной группе к 5-6 дню заболевания.

Важным фактором, отражающим состояние АД в острый период инсульта, может

быть не собственно факт повышения АД или приведения его к оптимальным показателям, а его нестабильность и повышенная вариабельность, которые не выявляются при обычном измерении артериального давления [Maida C. и соавт., 2017]. При анализе результатов СМАД были установлены достоверные различия в максимальных показателях САД и ДАД и вариабельности САД, ДАД и СредАД между основной группой и группой сравнения (таблица 2).

*Тяжесть инсульта, размеры и локализация ишемических очагов и показатели АД по результатам СМАД*

Ранее Skalidi SJ. и соавт., 2013 была показана положительная корреляционная связь между выраженностью перифокального отёка в остром периоде инсульта и вариабельностью АД, в то же время влияние размеров ишемических очагов и тяжести состояния на показатели АД не проводилось.

Таблица 3

Тяжесть инсульта и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Тяжесть инсульта	
	Лёгкий инсульт (n=70)	Инсульт средней тяжести + тяжёлый инсульт (n=103)
Среднее САД	135±17	138±19
Среднее ДАД	79±8	84±8*
Максимальное САД	195±32	211±35*
Максимальное ДАД	106±15	112±14*
Вариабельность САД	19±9	24±10*
Вариабельность ДАД	18±9	20±10
Вариабельность СредАД	17±8	19±9

\* -  $p < 0,05$ 

Таблица 4

Размеры ишемического очага и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Размеры ишемического очага	
	обширные $\geq 71 \text{ см}^3$ и крупные $31-70 \text{ см}^3$ , n=69	средние $16-30 \text{ см}^3$ и малые $5-15 \text{ см}^3$ , n=104
Среднее САД	139±20	135±18
Среднее ДАД	83±9	79±7*
Максимальное САД	209±34	194±33*
Максимальное ДАД	112±15	107±13*
Вариабельность САД	24±12	20±8*
Вариабельность ДАД	21±11	17±9*
Вариабельность СредАД	20±11	16±8*

\* -  $p < 0,05$ 

В настоящем исследовании достоверно большие изменения среднего ДАД, боль-

шие максимальные показатели САД и ДАД и большая вариабельность САД, ДАД и СредАД отмечались в группе с тяжёлым/средней тяжести инсультом и в группе с обширными/крупными очагами по сравнению с группой с лёгким инсультом и с группой с малыми/средними ишемическими очагами, соответственно (таблица 3 и 4). Таким образом, полученные результаты вместе с данными исследования Skalidi SJ. и соавт., 2013 могут отражать нарастающее с тяжестью инсульта и с размерами ишемических очагов, включая перифокальный отёк, ухудшение регуляции АД.

При сопоставлении локализации ишемического очага и показателей артериального давления корреляционной связи между этими показателями установлено не было.

Таким образом, основным отличием больных основной группы от группы сравнения, несмотря на достижение одинаковых средних значений систолического и диастолического АД по данным СМАД, является достоверно большие значения максимального повышения САД и ДАД и достоверно повышенная вариабельность систолического, диастолического и среднего АД. Кроме этого, в основной группе на показатели артериального давления влияли тяжесть инсульта и размеры очага, что можно рассматривать как нарушение механизмов регуляции АД в остром периоде ишемического инсульта. Полученные результаты относительно вариабельности артериального давления по данным СМАД в острый период ишемического инсульта и повышение вероятности колебаний АД при тяжёлом инсульте следует принимать во внимание при проведении антигипертензивной терапии.

### **ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ACE), АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT), ХИМАЗЫ (CMA1/B) И АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (CYP11B2) И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

На следующем этапе был проведён анализ полиморфных вариантов генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), химазы (CMA1/B) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) с оценкой их частот, включая предрасполагающие би- и триаллельные сочетания, в основной группе и в группе сравнения и связи с развитием артериальной гипертензии и ишемического инсульта.

#### **Ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE)**

*Локализация и функция:* Ген локализован на 17q23. Наиболее функционально значимо включение/удаление (I/D) последовательности из 287 нуклеотидов в 16-м интро-

не гена *ACE* [Ehlers MR, Riordan JF., 1989]. Удаление последовательности - делеция (D/D) [rs4646994] сопровождается повышением образования ангиотензина II и увеличением вероятности развития АГ [Rigat B., 1990].

При изучении полиморфизма I/D гена *ACE* в развитии ишемического инсульта у лиц с артериальной гипертензией установлено, что генотип *ACE*\*D/D имел тенденцию выявляться чаще, чем в группе сравнения:  $\chi^2=3,2$ ,  $p=0,07$ , ОШ=1,7, 95% ДИ=0,9-2,9. Аналогичные, но достоверные различия были получены В.И. Скворцовой и соавт., 2003 при сопоставлении больных с атеротромботическим инсультом с группой без инсульта.

### Ген ангиотензиногена (*AGT*)

*Локализация и функция:* Ген локализован на 1q42-q43. Замена цитозина на тимин в позиции 521 (521C>T) [rs4762] приводит к замене в 174 кодоне аминокислотной цепи треонина на метионин (174T>M) с увеличением активности ангиотензиногена. В исследованиях, проведенных в Испании (Martínez E, 2002) и в Китае (Yuan J, 2009), показана связь 174T>M с эссенциальной гипертензией и с повышением АД в покое, в частности, у мужчин.

В нашем исследовании носительство аллеля *AGT*\*M и генотипа M/M достоверно чаще наблюдалось в основной группе, чем в группе сравнения (таблица 5).

Таблица 5

Частота генотипов T/T, T/M и M/M и аллелей T и M полиморфизма гена *AGT* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм 174 T>M гена <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа (n=102)	Группа сравнения (n=90)	Результаты
Генотип T/T	56 (55,5 %)	63 (70,3%)	$\chi^2=3,7$ , $p=0,05$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,3-0,9
Генотип T/M	38 (37,6 %)	27 (30,6%)	$\chi^2=0,9$ , $p=0,3$ ОШ=1,4, 95% ДИ=0,7-2,5
Генотип M/M	7 (6,9 %)	0 (0%)	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,015$
Аллель T	150 (74,3 %)	153 (85,2%)	$\chi^2=6,1$ , $p=0,01$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,3-0,9
Аллель M	52 (25,7 %)	27 (15,8%)	$\chi^2=6,1$ , $p=0,01$ ОШ=1,96, 95% ДИ=1,14-3,40

На следующем этапе при анализе только пациентов с артериальной гипертензией также было установлено достоверное преобладание частоты аллеля *AGT*\*M и генотипа

М/М в основной группе по сравнению с группой сравнения (таблица 6).

Далее была проанализирована частота генотипов Т/Т, Т/М и М/М и аллелей Т и М отдельно у мужчин и у женщин, страдающих артериальной гипертензией. На этом этапе было установлено, что в основной группе у мужчин с АГ достоверно чаще, чем у аналогичных больных в группе сравнения, выявлялся аллель *AGT*\*М и тенденция к достоверным различиям в генотипе *AGT*\*М/М. В группе сравнения в свою очередь преобладал аллель Т и генотип *AGT*\*Т/Т (таблица 7). У женщин значимых различий не выявлено.

Таблица 6

Частота генотипов Т/Т, Т/М и М/М и аллелей Т и М полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм 174 Т>М гена <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа с АГ (n=93)	Группа сравнения с АГ (n=72)	Результаты
Генотип Т/Т	51 (54,8%)	50 (69,4%)	$\chi^2=3,1$ , $p=0,17$ ОШ=0,53, 95% ДИ=0,23-1,07
Генотип Т/М	35 (37,7%)	22 (30,6%)	$\chi^2=0,6$ , $p=0,4$ ОШ=1,3, 95% ДИ=0,7-2,6
Генотип М/М	7 (7,5%)	0	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,019$
Аллель Т	137 (73,7%)	122 (84,7%)	$\chi^2=5,2$ , $p=0,02$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,3-0,9
Аллель М	49 (26,3%)	22 (15,3%)	$\chi^2=5,2$ , $p=0,02$ ОШ=1,9, 95% ДИ=1,1-3,4

Таблица 7

Частота генотипов Т/Т, Т/М и М/М и аллелей Т и М полиморфизмов гена *AGT* у мужчин с АГ в основной группе и группе сравнения

Полиморфизм 174 Т>М гена <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа мужчины с АГ (n=45)	Группа сравнения мужчины с АГ (n= 36)	Результаты
Генотип Т/Т	17 (37,8%)	24 (66,7%)	$\chi^2=5,5$ , $p=0,01$ ОШ=0,3, 95% ДИ=0,1-0,7
Генотип Т/М	23 (51,1%)	12 (33,3%)	$\chi^2=1,9$ , $p=0,1$ ОШ=2,1, 95% ДИ=0,8-5,1
Генотип М/М	5 (11,1%)	0	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,062$
Аллель Т	57 (63,3%)	60 (83,3%)	$\chi^2=7,0$ , $p=0,008$ ОШ=0,3, 95% ДИ=0,1-0,7
Аллель М	33 (36,7%)	12 (16,7%)	$\chi^2=7,0$ , $p=0,008$ ОШ=2,8, 95% ДИ=1,3-6,1

Таким образом, впервые в российской популяции установлено достоверное преоб-

ладание носительства аллеля *AGT*\*M и генотипа M/M гена *AGT* у лиц с АГ и ишемическим инсультом по сравнению с лицами с АГ без ишемического инсульта, которое было обусловлено преобладанием этого генотипа и аллеля у мужчин.

### Ген химазы (*СМА1/В*)

*Локализация и функция:* Ген локализован на 14q11.2. Наиболее интересен полиморфизм с заменой 1903A>G [rs1800875], что повышает выработку химазы, способствует более активному превращению ангиотензина I в ангиотензин II и увеличению риска артериальной гипертензии.

В нашем исследовании достоверных различий между основной группой и группой сравнения в частоте генотипов и аллелей гена *СМА1/В* выявлено не было.

### Ген альдостеронсинтазы (*СУР11В2*)

*Локализация и функция:* Ген локализован на 8q21. Наиболее функционально значимая замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции -344: -344Т>С [rs1799998] воздействует на соотношение альдостерон-ренин [Lovati E. и соавт., 2001] и посредством этого может повышать альдостерон-рениновую активность в плазме и артериальное давление [Sookoian S. и соавт., 2007]. По данным Yu Y. и соавт., 2015 этот полиморфизм может чаще встречаться у больных АГ с ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой.

В проведенном нами исследовании установлено, что носительство генотипа *СУР11В2*\*Т/Т достоверно чаще наблюдалось в основной группе по сравнению с группой сравнения (таблица 8). Кроме этого, имелись достоверные различия в частоте аллелей Т и С между сравниваемыми группами (таблица 8).

Таблица 8

Частота генотипов Т/Т, Т/С и С/С и аллелей Т и С полиморфизмов гена *СУР11В2* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -344Т>С гена <i>СУР11В2</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа (n=111)	Группа сравнения (n=80)	Результаты
Генотип Т/Т	44 (39,7 %)	20 (25,0 %)	$\chi^2=3,84, p=0,05$ ОШ=1,97, 95% ДИ=1,00-3,90
Генотип Т/С	48 (43,2 %)	31 (38,8 %)	$\chi^2=0,22, p=0,64$ ОШ=1,2, 95% ДИ=0,64-2,26
Генотип С/С	19 (17,1%)	29 (36,2 %)	$\chi^2=8,1, p=0,004$ ОШ=0,36, 95% ДИ=0,18-0,75
Аллель Т	136 (60,4 %)	71 (44,37 %)	$\chi^2=10,01, p=0,0016$

			<i>ОШ=1,98, 95% ДИ=1,29-3,06</i>
<i>Алель С</i>	86 (39,6%)	89 (55,63 %)	$\chi^2=10,01, p=0,0016$ <i>ОШ=0,5, 95% ДИ=0,33-0,78</i>

Включение в анализ только больных с АГ также показало достоверное увеличение частоты генотипа *CYP11B2\*Т/Т* в основной группе по сравнению с контрольной группой (таблица 9). Кроме этого, в основной группе достоверно превалировала частота аллеля *CYP11B2\*Т* по сравнению с группой сравнения (таблица 9).

Таблица 9

Частота генотипов Т/Т, Т/С и С/С и аллелей Т и С полиморфизмов гена *CYP11B2* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -344Т>С гена <i>CYP11B2</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа с АГ (n=100)	Группа сравнения с АГ (n=69)	Результаты
<i>Генотип Т/Т</i>	41 (41%)	17 (24,6%)	$\chi^2=4,15, p=0,042$ <i>ОШ=2,13, 95% ДИ=1,03-4,43</i>
<i>Генотип Т/С</i>	40 (40%)	24 (34,8%)	$\chi^2=0,28, p=0,59$ <i>ОШ=1,25, 95% ДИ=0,63-2,48</i>
<i>Генотип С/С</i>	19 (19%)	28 (40,6%)	$\chi^2=8,4, p=0,003$ <i>ОШ=0,34, 95% ДИ=0,16-0,73</i>
<i>Алель Т</i>	122 (61,0%)	58 (42,0%)	$\chi^2=11,06, p=0,0009$ <i>ОШ=2,16, 95% ДИ=1,35-3,44</i>
<i>Алель С</i>	78 (39,0%)	80 (58,0%)	$\chi^2=11,06, p=0,0009$ <i>ОШ=0,46, 95% ДИ=0,29-0,74</i>

Различий в частоте генотипов Т/Т, Т/С и С/С и аллелей Т и С полиморфизмов гена *CYP11B2* между мужчинами и женщинами не было установлено.

#### **Анализ частоты би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), хинмазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*)**

На заключительном этапе был проведён анализ в би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей. Рассматривались следующие биаллельные сочетания: *ACE\*D + AGT\*M*, *ACE\*D + СМА1/В\*A*, *ACE\*D + CYP11B2\*Т*, *AGT\*M + СМА1/В\*A*, *AGT\*M + CYP11B2\*Т* и *СМА1/В\*A + CYP11B2\*Т*; и следующие триаллельные сочетания: *ACE\*D + AGT\*M + СМА1/В\*A*, *ACE\*D + AGT\*M + CYP11B2\*Т*, *ACE\*D + СМА1/В\*A + CYP11B2\*Т* и *AGT\*M + СМА1/В\*A + CYP11B2\*Т*.

Результаты приведены в таблице 10, из которой следует, что в основной группе чаще, чем в группе сравнения выявлялись биаллельные сочетания полиморфизма D гена ангиотензин превращающего фермента (*ACE*) с аллелем M гена ангиотензиногена

(*AGT*) или с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*), аллеля М гена ангиотензиногена (*AGT*) с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*), аллеля А гена химазы (*СМА1/В*) с аллелем Т гена альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) и триаллельное сочетание полиморфизма D гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) с аллелем М гена ангиотензиногена (*AGT*) и с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*).

Таблица 10

Результаты анализа би- и триаллельных сочетаний

Биаллельные сочетания	Результат
<i>ACE</i> *D + <i>AGT</i> *M	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,015$
<i>ACE</i> *D + <i>СМА1/В</i> *А	$\chi^2=3,56$ , $p=0,056$ , ОШ=1,91, 95% ДИ: 0,98-3,76
<i>AGT</i> *M + <i>СМА1/В</i> *А	$\chi^2=5,24$ , $p=0,022$ , ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,11-4,59
<i>СМА1/В</i> *А + <i>СУР11В2</i> *Т	$\chi^2=3,68$ , $p=0,055$ , ОШ=1,94, 95% ДИ: 0,99-3,62
Триаллельные сочетания	Результат
<i>ACE</i> *D + <i>AGT</i> *M + <i>СМА1/В</i> *А	$\chi^2=6,91$ , $p=0,008$ , ОШ=2,85, 95% ДИ: 1,27-6,47

**Полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) и показатели АД в остром периоде ИИ на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии**

Для анализа влияния полиморфизмов генов *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СУР11В2* на показатели АД на фоне стандартизованной антигипертензивной терапии были проанализированы различия между основной группой и группой сравнения по следующим показателям: систолическое дневное АД  $\leq 139$  мм рт. ст., систолическое дневное АД  $> 140$  мм рт. ст., диастолическое дневное АД  $\leq 85$  мм рт. ст., диастолическое дневное АД  $> 85$  мм рт. ст., систолическое ночное АД  $\leq 129$  мм рт. ст., систолическое ночное АД  $> 130$  мм рт. ст., диастолическое ночное АД  $\leq 80$  мм рт. ст. и диастолическое ночное АД  $> 80$  мм рт. ст.

Проведённый анализ не выявил достоверных различий между основной группой и группой сравнения в частоте указанных выше полиморфизмов, их би- и триаллельных сочетаний и их связи с показателями АД. Полученные результаты могут быть объяснены нивелирующим эффектом антигипертензивной терапии на показатели артериального давления [Ji M. и соавт., 2014, Parati G., Schumacher H., 2014].

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым фактором риска в группе больных ишемическим инсультом полушарной локализации была артериальная гипертензия, которая отмечалась в 92 % наблюдений, её частота увеличивалась с возрастом ( $r=0,36$ ,  $p=0,016$ ). В группе больных ишемическим инсультом полушарной локализации артериальная гипертензия достоверно чаще, чем в группе сравнения (78% и 53%, соответственно), сочеталась с другими модифицируемыми факторами риска: ИБС и инфарктом миокарда, нарушением ритма, включая мерцательную аритмию, сахарным диабетом, повышенной массой тела, курением и злоупотреблением алкоголем, а также с отягощённым наследственным анамнезом по инсульту и по факторам риска инсульта.

2. По данным СМАД в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации, несмотря на достижение на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии оптимальных значений систолического и диастолического артериального давления, наблюдаются достоверно более высокие, чем в группе сравнения, показатели максимального систолического и диастолического АД, и достоверно более высокая вариабельность систолического, диастолического и среднего артериального давления. Полученные результаты можно рассматривать как нарушение механизмов регуляции АД в остром периоде ИИ, а результаты СМАД учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

3. В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации имеется положительная корреляция между тяжестью клинического состояния/размерами очага ишемического поражения с одной стороны и изменением артериального давления с другой. В группе с тяжёлым клиническим течением заболевания или обширными ( $\geq 71$  см<sup>3</sup>) / крупными (31-70 см<sup>3</sup>) очагами наблюдаются достоверно более высокие, чем у больных с лёгким течением заболевания или ишемическими очагами малых (5-15 см<sup>3</sup>) / средних (16-30 см<sup>3</sup>) размеров максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и повышение вариабельности систолического, диастолического и среднего артериального давления. Полученные результаты могут отражать нарастающее с утяжелением клинического течения инсульта и с большими размерами ишемических очагов ухудшение регуляции артериального давления.

4. Изучение связи полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*CM1/B*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) с развитием артериальной гипертензии показывает, что у больных ишемическим ин-

сультотом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип *AGT*\*M/M и аллель *AGT*\*M, а также, генотип *CYP11B2*\*T/T и аллель *CYP11B2*\*T. Эффект аллеля *AGT*\*M и генотипа *AGT*\*M/M отмечается только у мужчин. Полученные результаты позволяют рассматривать эти генетические полиморфизмы, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

5. Изучение би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) показывает, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются биаллельные сочетания *ACE*\*D + *AGT*\*M и *AGT*\*M + *СМА1/В*\*А и триаллельное сочетание *ACE*\*D + *AGT*\*M + *СМА1/В*\*А. Биаллельные сочетания *ACE*\*D + *СМА1/В*\*А и *СМА1/В*\*А + *СУР11В2*\*Т также чаще встречаются в основной группе по отношению к группе сравнения с различиями, приближающимися к достоверным ( $p=0,055$  и  $p=0,056$ , соответственно). Полученные результаты позволяют рассматривать комбинации этих аллелей, как предрасполагающие к развитию ишемического инсульта.

6. В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации на фоне антигипертензивной терапии не установлено влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*), их би- и триаллельных сочетаний на средние и максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и на вариабельность систолического, диастолического и среднего АД. Это, возможно, связано с нивелированием эффекта указанных выше полиморфизмов назначением антигипертензивных препаратов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

В остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации показано проведение суточного мониторинга артериального давления, и его результаты следует учитывать при назначении и коррекции антигипертензивной терапии.

У больных с тяжёлым клиническим течением ишемического инсульта и обширными полушарными очагами антигипертензивная терапия должна проводиться под

контролем суточного мониторирования АД, а выбор антигипертензивного препарата должен учитывать высокую вероятность нестабильности АД и его повышенной вариабельности.

Генотип *AGT*\*М/М и аллель *AGT*\*М у мужчин и генотип *CYP11B2*\*Т/Т и аллель *CYP11B2*\*Т у женщин и у мужчин можно включать в состав тест-систем для проведения генотипирования для выявления предрасположенности к ишемическому инсульту.

Биаллельные сочетания *ACE*\*D + *AGT*\*М, *AGT*\*М + *СМА1/В*\*А, *ACE*\*D + *СМА1/В*\*А и *СМА1/В*\*А + *CYP11B2*\*Т и триаллельное сочетание *ACE*\*D + *AGT*\*М + *СМА1/В*\*А можно включать в состав тест-систем для проведения генотипирования для выявления предрасположенности к ишемическому инсульту.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Шибилова, М.У. Особенности генетической предрасположенности к ишемическому инсульту. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии** – Москва, 2013. -№ 5.- С. 78-88.

2. Шибилова, М.У. Генетические аспекты ишемического инсульта. Роль противовоспалительных цитокинов в патогенезе ишемического инсульта. // **Кремлёвская медицина. Клинический вестник** – Москва, 2013.- № 2.- С.131-133

3. Шибилова, М.У. Генетические детерминанты формирования ишемического инсульта. // **Кремлёвская медицина. Клинический вестник** – Москва, 2013.- № 3.- С.132-134

4. Шибилова, М.У. Клинико-лабораторные аспекты в прогнозировании ишемического инсульта / Мартынов, М.Ю. // **Материалы IV ежегодной научно-практической конференции с международным участием: Тезисы докладов** – Москва, 2013.- С.86-87

5. Шибилова, М.У. Полиморфизм гена *AGT* (174 Т>М) и риск артериальной гипертензии у пациентов с ишемическим инсультом /Мартынов, М.Ю., Маховская, Т.Г. // **Материалы IX ежегодной научно-практической конференции с международным участием: Тезисы докладов** – Москва, 2018. -С.45-46