

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШИБИЛОВА МАДИНА УМАТГИРРЕЕВНА

**СВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕ-
РИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ АНГИО-
ТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (*ACE*), АНГИОТЕНЗИ-
НОГЕНА (*AGT*), ХИМАЗЫ (*СМА1/В*) И АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ
(*СУР11В2*) В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
ПОЛУШАРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корр. РАН,
доктор медицинских наук,
профессор М.Ю. Мартынов

Научный консультант:
доктор биологических наук,
профессор О.О. Фаворова

Москва - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Эпидемиология острой цереброваскулярной патологии.....	19
1.2. Артериальная гипертензия как основной фактор цереброваскулярного риска.....	20
1.3. Изучение генетической природы артериальной гипертензии.....	26
1.3.1. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента <i>ACE (I/D)</i> и риск артериальной гипертензии.....	30
1.3.2. Полиморфизм гена ангиотензиногена <i>AGT (174T>M)</i> и риск артериальной гипертензии	33
1.3.3. Полиморфизм гена химазы <i>СМА 1/В (-1903A>G)</i> и риск артериальной гипертензии	37
1.3.4. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы <i>CYP11B2 (-344T>C)</i> и риск артериальной гипертензии.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая клиническая характеристика пациентов.....	45
2.2. Клинические и дополнительные методы исследования	49
2.3. Молекулярно-генетические методы исследования	57
2.4. Инструментальные методы исследования	61
2.5. Статистические методы исследования	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1. Сравнительный анализ клинических особенностей, данных лабораторных и инструментальных обследований между основной группой и группой сравнения	70
3.2. Структура патогенетических механизмов инсульта	75
3.3. Локализация и размеры ишемического очага	75
3.4. Особенности клинической картины в основной группе	76
3.5. Результаты суточного мониторирования артериального давления	

(СМАД) в основной группе и группе сравнения	78
ГЛАВА 4. Полиморфизмы генов, регулирующих артериальное давление, и артериальная гипертензия в основной группе и в группе сравнения.....	90
4.1. Полиморфизм гена <i>ACE</i> в основной группе и группе сравнения	90
4.2. Полиморфизм гена <i>СМА1/В</i> в основной группе и группе сравнения	96
4.3. Полиморфизм гена <i>AGT</i> в основной группе и группе сравнения	101
4.4. Полиморфизм гена <i>СYP11В2</i> в основной группе и группе сравнения...	107
ГЛАВА 5. Полиморфизмы генов <i>ACE</i> , <i>AGT</i> , <i>СМА1/В</i> , <i>СYP11В2</i> и показатели АД в остром периоде ишемического инсульта	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
ВЫВОДЫ.....	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACE — ген ангиотензин-превращающего фермента

AGT — ген ангиотензиногена

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АД пульс. - АД пульсовое

АД сред. - АД среднее

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГБ - гипертоническая болезнь

ГИ - геморрагический инсульт

ГМ ЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДЛП - дислиппротеинемия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИИ - ишемический инсульт

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ - индекс массы тела

КА - коэффициент атерогенности

КТ - компьютерная томография

ЛПВП - липопротеиды высокой степени плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой степени плотности

ЛСК - линейная скорость кровотока

МАГ - магистральные артерии головы

МИ - мозговой инсульт

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

СИ - сердечный индекс

СД - сахарный диабет

СМА - средняя мозговая артерия

СМА1/В – ген химазы

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ССС - сердечно-сосудистая система

СYP11В2 – ген альдостерон синтазы

ТГ - триглицериды

ТКИМ ОСА - толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии

УО - ударный объем

ФВ - фракция выброса

ЦВЗ - цереброваскулярное заболевание

ХС - холестерин общий

ЧСС - частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная сосудистая патология является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в мире и в Российской Федерации. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) отличаются широкой распространенностью, высокой частотой смертности и инвалидизации [139,176]. По данным эпидемиологических исследований Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) лидирующее место в структуре смертности от ЦВЗ занимают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а именно церебральный инсульт (ЦИ), удельный вес которого составляет 84,6 %. Ожидается, что в ближайшие годы значимость инсульта, как медико-социальной проблемы, еще более возрастет, что связывают с «постарением» населения и увеличением числа лиц с факторами риска в популяции [16,86]. Большая частота острых нарушений мозгового кровообращения, высокая смертность и инвалидизация приводят к огромным потерям в трудоспособном возрасте, в частности среди лиц, имеющих, как правило, высокую профессиональную квалификацию, что сопровождается значительными экономическими потерями, вследствие затрат на лечение, реабилитацию и социальную адаптацию [134].

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем медицины и относится к числу важнейших факторов риска развития острого церебрального инсульта [27,17,18]. Так, например, вероятность развития инсульта у больных артериальной гипертензией повышается в 3-4 раза. Тесная ассоциация АГ и инсульта позволяет рассматривать АГ как ведущий модифицируемый фактор развития инсульта. По данным исследований Всемирной организации здравоохранения из 15 миллионов случаев инсультов в год, в 12,7 миллиона случаев его основной причиной является артериальная гипертензия.

Между степенью повышения, как систолического артериального давления (АД), так и диастолического АД и риском инсульта установлена прямая связь во всех возрастных группах. При повышении систолического артери-

ального давления (САД) на каждые 10 мм рт. ст., начиная с 115 мм рт. ст., смертность от инсульта удваивается [264]. Повышение диастолического АД на 7,5 мм рт. ст. выше нормального уровня сопровождается увеличением риска инсульта почти в 2 раза [94,109]. Контроль артериального давления позволяет снизить риск развития инсульта почти на 50% [85,139,270].

В острый период инсульта особое значение имеет состояние артериального давления, повышение которого наблюдается у 75-80% больных [101,180]. В исследованиях Weiss A. и соавт. 2016 [282], Minhas JS. и соавт. 2019 [217] показана связь между высоким АД в острый период инсульта и неудовлетворительным функциональным исходом. Это обуславливает важность контроля АД, которое оптимально достигается с помощью суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Суточное мониторирование АД позволяет оценить различные показатели давления [43] и оптимизировать, при необходимости, антигипертензивную терапию [239]. В то же время, мониторинг АД в остром периоде ИИ не везде широко применяется, а результаты СМАД не полностью учитываются при проведении антигипертензивной терапии [278].

Артериальная гипертензия – это полигенное заболевание [130], развивающееся вследствие сочетания внешних и наследственных факторов. По данным ряда исследований, включая мета-анализы [113,207,234], вклад генетических особенностей в развитие АГ достигает 50%. Данное обстоятельство обуславливает высокую актуальность изучения генетических основ предрасположенности к артериальной гипертензии, поскольку позволит развить профилактику и лечение этого заболевания на принципиально новой основе.

Одним из наиболее перспективных подходов в оценке генетической предрасположенности развития АГ является изучение ее ассоциации с определенными генами-кандидатами. К последним относят гены, продукты экспрессии которых могут хотя бы потенциально участвовать в физиологических или патологических процессах [111].

Использование молекулярно-генетических методов исследования позво-

ляет выявить полиморфизмы генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, и определить особенности медикаментозной коррекции в зависимости от генетических полиморфизмов [52,195].

Исходя из вышесказанного, представляет интерес изучение потенциальных кандидатных генов, связанных с предрасположенностью к развитию АГ, и их связи с показателями АД в острейший и острый период ишемического инсульта.

Основными генами-кандидатами являются гены, ответственные за функцию физиологических систем регуляции АД: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadреналовой системы, гены, отвечающие за различные обменные процессы, в частности внутриклеточный ионный гомеостаз (гены G протеина, альфа-аддуцина), или окисление жирных кислот [67]. Известно, что в большинстве случаев мультифакториальная природа АГ обусловлена генетическим полиморфизмом ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем [203]. Эти заключения основываются на многочисленных исследованиях по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответствующих генов [203,207]. В настоящее время считается, что изменения РААС занимают ведущее место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. Изучение полиморфизмов генов (*ACE*, *AGT*, *CYP11B2*, *СМА1/В*), участвующих в формировании РААС, представляется наиболее актуальным для оценки функционального резерва сердечно-сосудистой системы больных артериальной гипертензией.

В ранее выполненных исследованиях была отмечена связь полиморфизмов генов *ACE*, *AGT*, *CYP11B2*, *СМА1/В* с развитием артериальной гипертензии [15,50,90,191,266,273]. В то же время особенности генетической предрасположенности к АГ у больных с ишемическим инсультом менее изучены. Среди генов РААС наиболее изученными при АГ, в том числе у больных ИИ, являются гены ангиотензин-превращающего фермента *ACE*, ангиотензиногена *AGT*, химазы *СМА1/В*, альдостеронсинтазы *CYP11B2* и некоторых других [154, 88,87]. По данным Rigat В. и соавт., [247] в популяции у клинически

здоровых лиц полиморфизм *D/D* [rs4646994] гена *ACE* влияет на активность 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 [275]. В российской популяции тоже выявлена связь генотипа *D/D* с АГ, с развитием атеросклероза, а также с атеротромботическим инсультом. Другим геном, участвующим в регуляции АД и развитии АГ, является ген ангиотензиногена – *AGT*. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена *AGT*, из которых наиболее изученным является полиморфизм по аминокислотной замене *M235T* [250,168]. Другие полиморфизмы, в частности *174T>M* - замена в аминокислотной последовательности треонина на метионин (*521C>T* [rs4762]), исследованы в меньшей степени. Martinez E. и соавт. [214], Yuan J. и соавт. [291] 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 значимым является однонуклеотидный 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 [242]. В исследованиях, проведённых в странах Юго-Восточной Азии, в частности в Китае, полиморфизм *G-1903A* был ассоциирован с развитием эссенциальной гипертензии [287]. Значение этого полиморфизма в развитии АГ и ишемического инсульта не изучено. Ещё одним геном, участвующим в развитии АГ и в регуляции АД является ген альдостеронсинтазы. Описано несколько полиморфизмов гена альдостеронсинтазы, из которых наиболее изучен полиморфизм, расположенный в 5'-регуляторной области - замена цитозина на тимин в позиции *-344 CYP11B2 (-344T>C* [rs1799998]) [244, 128]. 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 [206] и развитием артериальной гипертензии [262]. Brand E. и соавт. [118] показали, что распространенность *-344T*-аллеля у лиц с АГ выше, чем у лиц без АГ. Davies E. и соавт.[128] 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.[290] 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 артериальной гипертензии с ишемическим инсультом не проводился.

Особенно интересным и практически значимым является изучение влияния полиморфизмов генов, регулирующих АД, на показатели артериального давления в острейший и острый период ишемического инсульта, а также связь показателей АД с исходом заболевания.

В соответствие с вышеуказанным, были сформулированы следующие цели 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 сопо-

ставить 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**I/D, *AGT**174T>M, *СМА1/В**-1903A>G, *СУР11В2**-344Т>С отдельно и их 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**-1903A>G, *СУР11В2**-344Т>С и их 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 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 по-

вышение 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 (*CYP11B2*). 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**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).

Показано отсутствие влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), их 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 стандартизованной антигипертензивной терапии, что может быть обусловлено нивелирующим эффектом проводимой антигипертензивной терапии.

Положения, выносимые на защиту

При проведении суточного мониторинга артериального давления основным отличием группы больных с острым ишемическим инсультом полушарной локализации от группы сравнения являются достоверно более вы-

сокие 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 систолического 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 стандартизованной антигипертензивной терапии не установлено влияния полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ан-

гиотензиногена (*AGT*), химазы (*CMA1/B*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), их 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.

Практическая значимость

Проведение суточного мониторинга 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*M*, *AGT*M + CMA1/B*A*, *ACE*D + CMA1/B*A* и *CMA1/B*A + CYP11B2*T* и триаллельное сочетание *ACE*D + AGT*M + CMA1/B*A* можно отнести к аллелям, предрасполагающим к повышенному риску ишемического инсульта, и включать в состав тест-систем для генотипирования.

Степень достоверности результатов исследования

Обработка данных проводилась 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 по-

мощи 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 взаимосвязи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^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 (linkage disequilibrium) 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 в основной группе и в группе сравнения проводили с помощью двустороннего критерия Фишера с использованием программы GraphPad InStat в режиме реального времени (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>). Для выявления значимой связи с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом носительства сочетания аллелей/генотипов - генетических комбинаций, содержащих n аллелей (где $n \geq 1$), применяли программное обеспечение APSampler (<http://apsampler.sourceforge.net/>), использующее метод Монте-Карло и Байесовскую непараметрическую статистику [138]. В APSampler также включена программа, позволяющая определять значимость ассоциаций каждого найденного основным алгоритмом сочетания аллелей с признаком по значениям точного критерия Фишера или критерия χ^2 , скорректированного по Йетсу, с расчётом ОШ и 95% ДИ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, при условии, что 95% ДИ не пересекал 1.

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.

Методология и методы исследования

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 проведённых автором исследований.

Апробация материалов диссертации

Апробация диссертации состоялась на совместной конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 87 от 23 октября 2018 года), 12-го и 13-го неврологических отделений Городской клинической больницы № 1 имени Н.И. Пирогова.

Основные положения диссертации доложены на научных конференциях кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, на IX Научно-практической конференции «Инновационные технологии в области неврологии и смежных специальностей» 30.10.2018 г.

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 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (содержит 98 работ отечественных авторов и 195 зарубежных публикаций). Работа иллюстрирована 55 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология острой цереброваскулярной патологии

Сосудистые заболевания головного мозга одна из наиболее актуальных проблем современной клинической и фундаментальной медицины. В структуре сосудистых заболеваний головного мозга значительный удельный вес занимают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), среди которых преобладают ишемические инсульты [2]. Доля инсультов в структуре общей смертности составляет 21,4%, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца. В 2004 году ВОЗ объявила инсульт глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. В соответствии с оценками ВОЗ (2006) в мире ежегодно регистрируется около 6 млн. случаев церебральных инсультов, каждый четвертый из них - с летальным исходом [70].

В России заболеваемость инсультом и смертность от него - одна из самых высоких в мире, и ежегодно регистрируется около 450.000 случаев, в крупных городах заболеваемость инсультом достигает 3,4 случая на 1.000 населения в год [26]. Примерно каждые 1,5 минуты у кого-то из россиян впервые развивается инсульт. ОНМК сокращают длительность предстоящей жизни мужчин на 1,62–3,41, женщин – на 1,07–3,02 года [25]. Согласно прогнозам, в мире к 2020 г. заболеваемость инсультом возрастет на 25%, что обусловлено старением населения планеты и ростом распространенности в популяции факторов риска церебральных инсультов.

Инвалидизация после инсульта достигает 3,2 на 10 тысяч населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидности [27]. Стойкая утрата трудоспособности является основной причиной инвалидизации населения [25]. Только 10-20% пациентов возвращаются к труду, из них около 8% сохраняют свою профессиональную пригодность, 25% нуждаются в посторонней помощи. К концу 1го года после инсульта у 25–30% больных развиваются когнитивные нарушения вплоть до деменции.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты инсуль-

тов в молодом возрасте и до 30% от общего числа больных с нарушениями мозгового кровообращения составляют лица в возрасте до 50 лет [57].

Исключительная медико-социальная значимость проблемы церебрального инсульта диктует необходимость поиска эффективных систем предупреждения заболевания [58]. Вследствие этого профилактика первичного и предупреждение повторного инсульта остаются одними из наиболее острых и изучаемых вопросов современной ангионеврологии.

Факторы риска цереброваскулярной патологии

Первичная профилактика инсульта базируется на концепции выявления и коррекции факторов риска. В настоящее время достаточно хорошо изучена роль таких факторов риска (ФР) развития ишемического инсульта, как артериальная гипертензия, атеросклероз, нарушение ритма сердца, инфаркт, курение, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, изменения в системе гемостаза, применение оральных контрацептивов, злоупотребление алкоголем и др. [27, 30, 38, 46]. Это так называемые модифицируемые факторы риска. Эксперты ВОЗ выделяют 7 ФР, достоверно повышающих смертность населения в европейских и североамериканских странах. К этим факторам в порядке их приоритетного распределения относят артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию, курение, ожирение, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамию и чрезмерное употребление алкоголя. В разных странах приоритеты этих факторов риска меняются, однако повсеместно на первом месте стоит АГ [7]. Известно, что тяжесть ишемического инсульта возрастает при сочетании нескольких факторов риска, среди которых наиболее значимыми являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности, курение [252, 286].

Артериальная гипертензия как основной фактор сосудистых заболеваний головного мозга

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных

проблем медицины и относится к числу важнейших факторов риска развития острого церебрального инсульта [17].

Артериальная гипертензия (повышение уровня АД более 140/90 мм рт. ст. в соответствии с критериями ВОЗ) – это распространённое расстройство, которым страдает 15-20% взрослого населения в западных странах. Оно классифицируется на первичную (эссенциальную) и вторичную гипертензию. Первый вариант используется для описания стойкого повышения АД без какой-либо известной патологии. Диагноз эссенциальной артериальной гипертензии ставится, когда не найдено никаких других причин для повышения АД. Эта форма заболевания составляет около 90-95% от всех случаев гипертензии. В 5% случаев артериальная гипертензия является вторичной при поражениях почечных артерий и таких заболеваниях, как феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона), синдром и болезнь Иценко-Кушинга и других заболеваниях. Эссенциальная артериальная гипертензия является мультифакторным расстройством с большим количеством вносящих вклад в ее распространение генетических, демографических факторов и факторов окружающей среды. Комплексная природа сложных и многогранных механизмов регуляции АД делает затруднительным выявление какой-либо одной патологической системы, вносящей основной вклад в изменения АД [234].

Распространённость АГ в мире увеличивается в среднем на 3-4% в год, что соответствует масштабам эпидемии [178]. В США согласно результатам Национального исследования (National health and nutrition survey) артериальной гипертензией страдает до 65 миллионов взрослого населения [134], и за период с 1976 по 2000 год отмечается достоверное увеличение числа лиц, имеющих стойкое повышение АД [245]. Распространённость артериальной гипертензии среди взрослого населения в США достигает 30,3% [134]. В России артериальная гипертензия также является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе результатов Российской научно-практической программы АРГУС, направленной на улучше-

ние выявления, оценки и лечения артериальной гипертензии, установлено, что у лиц старше 55 лет повышение АД выявлялось более чем в 70% наблюдений [42]. При разделении пациентов по степеням риска развития сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ \approx у 90% больных был установлен высокий и очень высокий риск. [42]. Жуковский Г.С. и соавт. [35] отмечают, что в среднем в возрасте 20-54 лет среди мужчин распространенность АГ достигает 11-29%, при этом в возрастных группах 40-49 лет и 50-54 лет этим заболеванием страдает каждый четвертый и третий мужчина, соответственно. Аналогичная ситуация и у женщин: в возрасте 50-59 лет у $\frac{1}{3}$ обследованных отмечается стойкое повышение АД, а в возрасте 60-69 лет уже более $\frac{1}{2}$ женщин имеют АГ.

АГ – независимый фактор риска инсульта, причем риск последнего возрастает даже при умеренном повышении АД [27]. По данным Всемирной организации здравоохранения из 15 миллионов случаев инсультов в год в 12,7 миллиона случаев его причиной является артериальная гипертензия. Результаты эпидемиологического мониторинга инсульта методом Национального регистра, проводившегося в 2001-2004 гг. в 25 регионах Российской Федерации под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с мозговым инсультом, показали, что АГ имела место у 92,5% больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [76]. Кроме того, высокое артериальное давление (АД) после инсульта повышает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения.

По-видимому, нет какой-то одной причины, объясняющей такое влияние АГ на возникновение ишемического инсульта. АГ способствует более раннему и более выраженному атеросклерозу, в том числе и артерий, питающих головной мозг. АГ вызывает поражение церебральных артерий, в результате чего изменяется диапазон ауторегуляции мозгового кровотока, который смещается в сторону более высоких значений АД [197]. Вследствие этого мозговые сосуды теряют способность компенсировать за счет дилатации внезапное снижение перфузионного давления. Вероятно, при этом возникает поражение

соединительных артерий виллизиева круга [32]. Это уменьшение компенсаторных возможностей виллизиева круга может приводить к более тяжелым ишемическим инсультам и, соответственно, большей смертности от инсульта [58]. Между повышением систолического и диастолического АД и риском инсульта установлена прямая связь во всех возрастных группах. Повышение диастолического АД на 7,5 мм рт. ст. выше нормального уровня сопровождается увеличением риска инсульта почти в 2 раза [94,109]. При повышении систолического артериального давления (САД) на каждые 10 мм рт.ст., начиная со 125 мм рт.ст., смертность от инсульта удваивается [264]. Наибольший риск отмечается у пациентов с повышением пульсового АД [28]. Значение в прогнозе развития сердечно-сосудистых осложнений имеют не только систолическое, диастолическое или среднее артериальное давление, но и другие показатели, в частности реактивность артериального давления [123]. Так, в ряде исследований отмечается, что повышенная реактивность систолического артериального давления в ответ, как на физическую, так и на эмоциональную нагрузку сочетается с увеличением риска развития инсульта [135, 194,293].

Особое значение имеет изучение состояния артериального давления в острейший период инсульта. Повышение АД в острейший период инсульта наблюдается у 70-80% больных [67]. Подъем АД может рассматриваться как стрессовая реакция на инсульт, а также как защитный механизм для улучшения перфузии в области ишемической полутени [104,178]. В этот период заболевания страдает ауторегуляция мозгового кровообращения, что приводит к существенному влиянию системного артериального давления на уровень мозгового кровотока и на перфузионное давление в области пенумбры. В то же время, стойкое и значительное повышение АД может увеличивать риск развития отека головного мозга и вторичных кровоизлияний. Это обуславливает важность постоянного контроля и коррекции АД, которое оптимально достигается с помощью суточного мониторинга давления, и проведения, при необходимости, антигипертензивной терапии, ориентируясь в первую

очередь на показатели суточного мониторирования артериального давления [46,61,283].

Важным фактором риска развития сосудистой мозговой недостаточности может быть не собственно факт повышения АД, а его нестабильность и повышенная вариабельность в течение суток [175,237,239]. Развитие клинически бессимптомных ишемических инсультов наблюдали Kario K. и соавт. [174] у больных с артериальной гипертензией и избыточным снижением АД в ночные часы. Исследования, выполненные Dobkin B. [131], Passant U. [239], показывают, что кроме подъемов артериального давления, фактором риска развития сосудистой мозговой недостаточности являются также эпизоды артериальной гипотензии. Снижение среднего систолического и диастолического АД по данным СМАД ниже 119/64 мм рт. ст. является прогностическим признаком развития цереброваскулярных осложнений, в том числе с неблагоприятным исходом [229]. Артериальная гипотензия, в том числе в ночные часы, у пожилых может рассматриваться также как фактор риска снижения интеллектуально-мнестических функций.

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний развивается в утренние часы. В это время отмечается максимальное по сравнению с другими периодами суток число инсультов, злокачественных сердечных аритмий, которые могут стать причиной внезапной смерти [59,103]. В утренние часы происходит физиологическая активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови; повышению тонуса сосудов, в том числе коронарных и мозговых артерий. Эти физиологические реакции, безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение для лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Артериальная гипертензия тесно связана с такими факторами риска как повышение индекса массы тела (ИМТ), гипертриглицеридемия (ГТГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение, употребление алкоголя, ИБС, нарушение

ритма [44]. Кроме того, артериальная гипертензия сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции [26,241], окислительного стресса [152,158,180] и нарушениями в системе гемостаза с склонностью к гиперкоагуляции и повышенному тромбообразованию [114,218,255]. Все это имеет особое значение для развития цереброваскулярной патологии и мозгового инсульта. Так, у мужчин сочетание АГ с дислипотеинемией и/или курением почти в 7 раз (с 2,0 до 13,2 на 1.000 мужчин) повышает риск развития осложнений по сравнению с группой мужчин, не имеющих этих факторов. Присоединение к артериальной гипертензии других заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, инфаркта миокарда, мерцательной аритмии также существенно повышает риск развития инсульта [215,279].

Контроль артериального давления позволяет снизить риск церебрального инсульта на 50%. Таким образом, профилактика инсульта в первую очередь должна быть направлена на АГ. В ряде стран в последние 15-20 лет на государственном уровне начали проводить профилактические мероприятия, направленные на активное выявление и лечение больных АГ, что оказало заметное влияние на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Только внедрение национальных программ по борьбе с артериальной гипертензией позволило в разных странах снизить заболеваемость инсультом на 30-40% [37].

Важным шагом при снижении заболеваемости артериальной гипертензией и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является проведение исследований по изучению генетической предрасположенности к АГ, что может явиться первоосновой при разработке персонализированных программ первичной профилактики АГ [72]. Комплексное изучение артериальной гипертензии, молекулярно-генетической детерминированности ее сосудистых осложнений, позволяет создать персонализированный генетический профиль цереброваскулярного риска болезни, верифицировать новые критерии риска сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать профилактику острых нарушений мозгового кровообращения, снизить инвалидизацию и ле-

тальность [37].

Изучение генетической природы артериальной гипертензии

К настоящему времени накоплено очень много доказательств, указывающих на роль генетических факторов в формировании АГ.

С разработкой современных генетических технологий и появлением возможности выявления генов, определяющих предрасположенность к хроническим заболеваниям, внимание привлекают полиморфные маркеры генов-кандидатов, кодирующих компоненты регуляторных систем [5]. Важным направлением генетических исследований является анализ вклада аллельного полиморфизма генов, выбранных исходя из функции их продуктов, в развитие распространенных заболеваний высокой социальной значимости [39,88]. В настоящее время описан феномен сцепления некоторых полиморфизмов, локализующихся в различных областях одного гена [68]. Однонуклеотидный полиморфизм лежит в основе мультифакториальных болезней, в развитии которых существенную роль играют не только комбинации генов, но и внешняя среда [29]. Считается, что примерно 30% генов, кодирующих белки, полиморфны [291].

Достижения последних лет по расшифровке генома человека и возможность выявлять точечные мутации различных генов позволили изучать генетическую предрасположенность к артериальной гипертензии. В формировании наследственной предрасположенности к ССЗ участвует множество кандидатных генов, нередко их число может достигать нескольких десятков, а иногда и сотен, формируя «генную сеть» заболевания [40,41]. В литературе описана также возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого, хотя непосредственные механизмы такого взаимодействия пока остаются неизученными [68]. Следует подчеркнуть, что даже при значительном суммарном генетическом эффекте, влияние каждого отдельного гена на риск развития ССЗ может быть относительно небольшим [24]. Также, считается, что 30-60% наблюдаемых вариаций АД определяются генотипом [89].

Следует отметить, что в настоящее время ни для одного мультифактори-

ального заболевания не удалось выявить все гены, участвующие в формировании наследственной предрасположенности. Однако, составление «генной сети», идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий индивидуально для каждого пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления, получившего название предиктивная (предсказательная) медицина [6,8,9,122].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации артериальной гипертензии, включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения которых вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [82].

Основными генами-кандидатами были признаны гены, ответственные за функцию главных физиологических систем, участвующих в регуляции АД: ренин – ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadреналовой системы (САС), гены, отвечающие за различные обменные процессы [12]. Белки РААС вовлечены в регуляцию артериального давления и локальную тканевую гемодинамику самым непосредственным образом [89].

Изменения в РААС занимают ведущее место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. В развитии эссенциальной АГ основную роль отводят полиморфизму генов ренина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена, рецепторов 1го и 2го типа к ангиотензину, брадикининового рецептора 2 типа, β 1- и β 2-адренорецептора, метилентетрагидрофолатредуктазы, NO-синтазы 3 типа и других [22,50,144].

Продукты этих генов обеспечивают различные этапы одной метаболической цепи. Системный подход к изучению генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет более адекватно оценить роль каждого полиморфного аллеля в формировании патогенетического варианта эссенциальной АГ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая, брадикининовая и гомоцистеиновая

системы представляют собой сложную цепь биохимических реакций, участвующих в регуляции артериального давления. Клетки юкстагломерулярного аппарата почки выделяют ренин, который, воздействуя на ангиотензиноген, превращает его в ангиотензин I [203]. Этот пептид, в свою очередь, служит субстратом для АПФ, преобразующего ангиотензин I (АТ1) в ангиотензин II (АТ2). Ангиотензин II действует через ангиотензиновые рецепторы клеток и является одним из самых мощных вазоконстрикторов. Связываясь с ангиотензиновыми рецепторами (АТ1 – продукт гена *AGTR1*; АТ2 – продукт гена *AGTR2*), ангиотензин II вызывает сужение сосудов, способствуя повышению артериального давления [249]. Под действием АПФ увеличивается выработка альдостерона, который усиливает реабсорбцию ионов натрия в канальцах почек. Кроме того, АПФ, опосредуя свое действие через брадикининовые рецепторы 2-го типа (продукт гена *BKR2*), участвует в инактивации брадикинина и тормозит образование оксида азота – мощного фактора расширения сосудов.

Таким образом, продукты ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем, объединённые в единую биохимическую цепь, одновременно участвуют в регуляции артериального давления.

Изучение полиморфизмов генов *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СYP11В2*, участвующих в формировании ответов РААС представляется наиболее актуальным для оценки функционального резерва сердечно-сосудистой системы больных артериальной гипертензией [76, 77, 65,87]. Несмотря на пристальное внимание к этой социально значимой проблеме, вопросы генетической предрасположенности к АГ требуют дальнейшего изучения.

Таблица 1

Характеристика полиморфных локусов генов,
влияющих на показатели артериального давления

Ген	Локализация	Полиморфизм	Физиологические характеристики
<i>ACE</i> - ангиотензин-превращающий фермент	17q23	<i>I/D</i> - 287 п.н. <i>Alu</i> , 16 интрон	Аллель <i>I</i> (вставка) понижение образования ангиотензина II в эндотелии сосудов
<i>AGT</i> - ангиотензиноген	1q42- q43	<i>174 T>M</i> аминокислота треонин в позиции 174 замещается на метионин	Наибольшая ассоциация показана для замены на участке ДНК гена <i>AGT</i> цитозина на тимин в позиции 521, в результате такой замены в белке ангиотензиногена в позиции 174 треонин замещается на метионин
<i>СМА1/В</i> - химаза	14q11.2	<i>-1903A>G</i> замена <i>A-G</i> (положение 1903)	Аллель <i>G</i> уменьшение образования ангиотензина II в сердечной мышце
<i>СУР11В2</i> - альдостерон синтаза	8q21	<i>-344T>C</i> - замена цитозина (<i>C</i>) в позиции -344 на тимин (<i>T</i>)	Аллель <i>T</i> приводит к усилению выработки альдостерона

Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента *ACE (I/D)* и риск артериальной гипертензии

Одним из ключевых звеньев РААС является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ген которого локализован в длинном плече 17-й хромосомы в локусе 17q23. Под действием АПФ ангиотензин 1 превращается в ангиотензин 2, а затем в ангиотензин 3, которые обладают сильным вазоспастическим эффектом, и вызывают спазм артериол и повышение АД. АПФ также инактивирует брадикинин до неактивных метаболитов. Брадикинин, являясь активным вазодилататором, также стимулирует синтез таких медиаторов как оксид азота (NO), простагландин (PG) и тканевой активатор плазминогена (t-PA). АПФ гидролизует и такие регуляторные белки, как нейротензин, мет-энкефалин, бета-эндорфин, белок Р, бомбезин. Таким образом, АПФ помимо регуляции сосудистого гомеостаза, участвует в обмене нейропептидов, в выполнении защитных, иммунных и репродуктивных реакций организма. В организме АПФ находится главным образом в мембранно-связанном состоянии и является интегральным белком плазматических мембран разных клеток. Помимо мембранно-связанной формы, в организме синтезируется и растворимая форма фермента, которая может также образовываться в результате отщепления от мембранно-связанной формы гидрофобного участка с помощью фермента секретазы, расположенной на поверхности клеточных мембран [11, 23].

АПФ кодирует два изоэнзима: соматический АПФ, который экспрессируется в эндотелии, в эпителии почек и других органов, и тестикулярный – только в семенниках. АПФ является важнейшей терапевтической мишенью при лечении гипертонической болезни и сердечной недостаточности. Этим объясняется повышенный интерес к изучению роли полиморфизма гена *ACE* в развитии АГ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время известно более двух десятков полиморфных вариантов гена *ACE*, однако функционально наиболее значимым является полиморфизм, который заключается в наличии (вставка - insertion, *I*) или отсутствии

(удаление - deletion, *D*) 287 нуклеотидов ДНК в 16-м интроне гена и обозначается как *I/D* полиморфизм (rs4340, rs1799752, rs4646994, rs13447447) [132,267]. Хотя данный полиморфизм и не является структурным, он, как оказалось ассоциирован с уровнем фермента в крови, лимфе и тканях, в том числе и в сердечной мышце. Согласно данным литературы, активность АПФ сравнительно выше у лиц, гомозиготных по делеционному полиморфизму (*D/D*) *ACE* [172]. Данные литературы о роли генетического полиморфизма *ACE* в развитии АГ весьма противоречивы.

Показано, что уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по *D*-аллелю (30% людей имеют генотип *D/D*), в 2 раза выше, чем у гомозигот по *I*-аллелю (23% людей), и имеет среднее значение у гетерозигот (47%). Следовательно, наличие *Alu*-повтора приводит к пониженной экспрессии гена *ACE*. На сегодняшний день накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена *ACE* с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), гипертрофической кардиомиопатией, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета [15,50]. Так, фенотип *D/D* ассоциирован со значительным риском развития ИБС, АГ, гипертрофической кардиомиопатии, инсульта, поражения почек и внезапной сердечной смерти. Кроме того, фенотип *D/D* ассоциирован с более выраженной степенью ГЛЖ и является фактором риска внезапной сердечной смерти [199].

Rigat В. и соавт. установили [284], что полиморфизм гена *ACE* влияет на содержание АПФ в крови, а также, возможно, на уровень АД: у носителей генотипа *D/D* активность АПФ выше на 14–50%, чем у носителей генотипа *I/I*. Также, выявлена ассоциация *D/D*-генотипа с инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка и гипертензией [247,275]. По мнению же С. Kramers, полиморфизм гена *ACE* не влияет на риск развития сердечно-сосудистой патологии [191].

Ещё при проведении первого этапа Фрамингемского исследования была предпринята попытка изучения распространённости аллеля *D* у больных с

АГ, однако связь была обнаружена только у мужчин [284]. Количественный анализ, проведенный на большой популяционной выборке мужчин и женщин, также обнаружил генетическое сцепление между локусом гена *ACE* и высоким давлением у мужчин, хотя обнаруженный эффект был слабым и в первую очередь касался диастолического давления [227]. В другом исследовании было показано, что у мужчин наличие *D/D* генотипа связано с повышением пульсового давления > 60 мм рт. ст.

Sunder-Plassmann G. и соавт. [266] при анализе 218 больных с АГ, госпитализированных в связи с гипертоническим кризом, установили, что в этой группе частота *D/D* генотипа была достоверно чаще, чем в контрольной группе (здоровые обследованные), и эти отличия в первую очередь касались мужчин.

Связь между аллелем *D* и высокой частотой АГ была установлена и в китайской популяции [273]. Для лиц с генотипом *I/I* считаются характерными частое бессимптомное течение АГ и более поздний возраст её клинических проявлений. Наличие аллеля *D* ассоциировано с более высоким уровнем АД (систолического и диастолического) [90]. Есть данные об ассоциации полиморфизма *I/D* гена *ACE* с гипертонией в популяции афро-американцев [147]. В индийской популяции установлена связь с ранней манифестацией эссенциальной гипертензии и семейным анамнезом заболевания [117]. В исследовании, проведенном в Испании, показано, что у лиц с эссенциальной гипертензией с генотипом *D/D*, по сравнению с больными, в генотипе которых есть аллель *I*, более выражен подъем АД в ответ на увеличение потребления поваренной соли [161]. В выборке из жителей Италии аллель *D* ассоциирован с нефроангиосклерозом у пациентов с артериальной гипертензией [232]. Изучение связи полиморфизма *I/D* гена *ACE* с риском развития АГ у лиц русско-татарской популяции показало отсутствие ассоциации в целом, однако отмечена тенденция к увеличению частоты гомозиготного генотипа *D/D* [63]. Имеются данные о том, что у гипертоников с *D* аллелем и без других факторов риска отмечается более высокий уровень АД по данным мониторинга

ния АД и большее пульсовое давление, чем у пациентов с I аллелем. Kimura M. и соавт.[183], обследовав 762 больных АГ и 1157 здоровых лиц, не выявили связи гена *ACE* с уровнем АД, но установили ассоциацию *D* аллеля гена *ACE* с большей массой миокарда левого желудочка у женщин-гипертоников.

В работах, рассматривавших более неоднородные группы больных – с другими факторами риска, а также получавших ранее антигипертензивную терапию – подобные закономерности не наблюдались [221]. В исследовании F. Perticone [241] изучалась вазодилатация плечевой артерии у больных ГБ и здоровых лиц в ответ на введение ацетилхолина (эндотелий-зависимая вазодилатация) и нитропрусида натрия (эндотелий-независимый стимул). При этом в группе гипертоников эндотелий-зависимая вазодилатация была достоверно меньше у больных с *D/D* генотипом по сравнению с больными, имеющими *I/I+I/D* генотип. Эндотелий независимая вазодилатация у этих групп больных достоверно не отличалась. Таким образом, больные, имеющие *D/D* генотип, демонстрировали большую степень дисфункции эндотелия, хотя и не отличались по уровню возрасту, АД, включая параметры суточного АД мониторинга, от больных, имеющих *I/I* и *I/D* генотипы. В группе контроля подобных закономерностей обнаружено не было [51]. Однако в ряде других работ не подтверждается предположение о возможной связи полиморфизма *I/D* гена *ACE* с АГ [163,210,230,251,274].

Количество исследований, посвященных роли *I/D* полиморфизма гена *ACE* в развитии артериальной гипертензии, достаточно велико, но противоречивые результаты не позволяют на сегодняшний день сделать окончательный вывод об ассоциации *I/D* полиморфизма гена *ACE* и ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ.

Полиморфизм гена ангиотензиногена *AGT* (174 T>M)

и риск артериальной гипертензии

Ген ангиотензиногена (*AGT*) локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43) и содержит 5 экзонов [145,165,166]. Ангиотензиноген, отно-

сящийся к β 2-глобулинам и содержащийся в плазме и тканях в достаточных количествах [95], является предшественником ангиотензина II. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина II. В эпидемиологических исследованиях показано, что при АГ имеется корреляция между концентрацией ангиотензиногена в плазме и величиной АД. Концентрация ангиотензиногена в плазме крови определяется геном ангиотензиногена [95,200]. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена *AGT*, из которых наиболее изученными являются полиморфизмы по аминокислотной замене *M235T* и *174T>M* (по нуклеотидной замене полиморфизм *174T>M* обозначается *521C>T*). Наиболее широко исследовались варианты, связанные с заменой метионина на треонин в 235 кодоне (*M235T*) и треонина на метионин в 174 кодоне (*174T>M*). Полиморфизм *M235T* изучен в большей степени, в то время как данные по полиморфизму *174T>M* немногочисленны и противоречивы [45,69,93,168,250]. В европейских популяциях частота генотипа *174T>M* составляет 10-15%, генотипа *M235T* – 15-20%. Эффект полиморфизма гена ангиотензиногена на АД изучался в различных генетических популяциях. При анализе *M235T* полиморфизма гена ангиотензиногена была обнаружена корреляция между *T* аллелем и разнообразными формами гипертонии, преимущественно в европейских популяциях и у японцев [168,169,173,184,214,226,246].

Многоцентровое исследование, проведенное на большой выборке (2190 пациентов) в Нидерландах показало, что наличие в генотипе аллелей *174M* и *235T* гена *AGT*, связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена, что приводит к активации РААС и может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии [127,115]. Полиморфизмы *M235T* (*T>C* 6862) [rs699] и *174T>M* (*C>T* 6679) [rs4762] способствуют росту АД и сопряжены со значительным риском развития инфаркта миокарда, АГ и осложненного течения гипертрофической кардиомиопатии [167]. Кроме указанных полиморфизмов *M235T* и *174T>M*, в промоторной области гена *AGT* также, был

выявлен полиморфизм – замена гуанина на аденин в положении –6 (–6G/A). Данная замена влияет на уровень транскрипции гена путем нарушения связи между промотором и ядерным фактором. По данным Jeunemaitre и др. данный полиморфизм сцеплен с *M235T* полиморфизмом, что объясняет возможное значение последнего в изменении уровня экспрессии ангиотензиногена и его концентрации в плазме крови и, соответственно, ассоциировано с повышенным риском АГ во многих исследованиях [170]. Более отчетливо связь аллеля 235T с повышением АД отмечена в японской популяции. Также, результаты двух крупных исследований [170] выявили ассоциацию гена *AGT* с эссенциальной гипертонией у мужчин. У мужчин показана значительная ассоциация повышения АД в покое с носительством аллеля *174M*.

При исследовании популяции европейского происхождения в Новой Зеландии было обнаружено, что вариант *235T* является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и фактором риска ишемической болезни сердца [177]. В тоже время, у японцев не было найдено ассоциации данного полиморфизма с ИБС [289]. В Copenhagen City Heart Study проводился поиск ассоциаций между полиморфизмом промотора ангиотензиногена –6G/A, а также его сочетанием с *174T>M* и *M235T*, и повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме крови, гипертонией, ИБС и ишемической цереброваскулярной болезнью. Было обнаружено, что лица с сочетанием аллелей –6AA, *174TT* и *235TT* имеют значительно повышенный уровень АТГ в плазме [256], кроме этого у женщин с данным генотипом наблюдался повышенный риск развития АГ.

Исследование полиморфизма *174T>M* у больных гипертонией и здоровых доноров в возрасте старше 45 лет показало, что частота встречаемости аллеля *174M* была в 3-5 раз выше у лиц с АГ. Схожие результаты были получены в выборках русского и татарского населения [55]. При обследовании 63 семей белых европейцев связи между ЭГ и двумя изученными полиморфными вариантами гена *AGT* (*M235T* и *174T>M*) найдено не было, но изучение этнически однородной японской популяции показало, что вариант *174T* свя-

зан с ЭГ и с уровнем систолического давления. Не была показана взаимосвязь между полиморфизмами генов *ACE* и *M235T* гена ангиотензиногена и уровнем АД в популяции республики Саха (Якутия) [55].

Pereira A. и соавт. установили, что полиморфизм *M235T* и генотип *T/T* ассоциированы с повышенным уровнем АД [240]. В ряде исследований выявлено, что данный полиморфизм преимущественно влияет на диастолическое АД [220]. В рамках Фрэммингемского исследования было показано, что больные с генотипом *T/T* по гену *AGT* имеют статистически значимо более высокие показатели диастолического АД (76,1 мм рт. ст. против 71,4 мм рт. ст.) по сравнению с носителями *M*-аллеля. В этом же исследовании было установлено, что у носителей *T*-аллеля уровень ангиотензина I в плазме повышен на 20% в сравнении с нормой [141].

При исследовании больных АГ было установлено, что наличие гомозиготного генотипа *M235T (T/T)* приводит к повышенному содержанию ангиотензиногена в крови и повышенному уровню артериального давления. Показано, что риск АГ у лиц с генотипом *T/T* увеличивается в 1,3 раза [240]. В работах З.Н. Калакуток, проведенных в Республике Адыгея в 2000–2002 гг., выявлена ассоциация *174M* аллеля *AGT* с риском развития эссенциальной гипертензии, преимущественно у адыгов [36]. Buraczynska и соавт. обнаружила положительную корреляционную связь между полиморфизмом *174M* ангиотензиногена и повышенным риском развития АГ при гиперлипидемии [116]. Это было подтверждено Winkelmann и соавт., которые показали, что на прогностическую значимость этой мутации не влияют такие факторы, как возраст, пол, курение и др. [285]. При исследовании *T174M* полиморфизма и соавт. была показана более высокая распространенность *M*-аллеля и его гомозиготного генотипа у больных АГ с гипертрофией левого желудочка [53]. Мутацию *174T>M* связывают с повышением уровня ангиотензиногена в плазме, развитием АГ и гипертрофии левого желудочка.

Результаты представленных выше исследований зарубежных и отечественных авторов пока не позволяют ответить на вопрос, являются ли изу-

ченные полиморфизмы гена ангиотензиногена функционально значимыми или они служат маркерами для других функциональных вариантов, которые предстоит выявить. Тем не менее, можно утверждать, что ген *AGT* и его полиморфизмы (*M235T*, *174T>M*) оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в некоторых популяциях.

Полиморфизм гена химазы *СМА 1/В (-1903А>G)*

и риск артериальной гипертензии

Химаза (*СМА1*) – протеаза с хемотрипсиновой активностью, синтезируется в миокардиоцитах и эндотелиальных клетках, а также в тучных клетках различных органов и локализована в секреторных гранулах этих клеток в комплексе с гепарином [142]. Химаза, как и АПФ, превращает ангиотензин I в АТII и является наиболее специфическим ферментом альтернативного образования АТ II в организме человека. Изначально ее считали основным АТ II-формирующим ферментом у человека в левом желудочке [276], в аорте [162], во внутренней грудной артерии и большой подкожной вене [225]. Однако, в последующих работах, это мнение было опровергнуто. Так, J.O. Kokkonen и соавт. [187] установили, что основным АТ II формирующим ферментом в миокарде человека является АПФ, а не химаза. Аналогичный результат получен и в другой работе, авторы которой выявили, что в коронарных артериях у человека АПФ опосредованный механизм образования АТ II более эффективен, чем обусловленный химазой [271]. Опосредованный химазой путь образования АТ II преимущественно работает в условиях болезни [219]. Как показали недавние исследования, в желудочках сердца за счёт химазы формируется до 80 % ангиотензина II, в то время благодаря АПФ образуется только около 10% ангиотензина II [276]. Предполагается, что в случае подавления одного из путей образования АТ II происходит активация второго пути [137,201,258]. Больше всего *СМА1* в тучных клетках. Этот фермент обнаружен и в почечной ткани, где на его долю приходится до 50 % общего баланса превращения АТ I в АТ II.

Химаза помимо того, что способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, может также генерировать интерлейкин-1 β (IL-1 β) из предшественника, продуцировать активную форму фактора роста стволовых клеток (stem cell factor – SCF), активировать матриксные металлопротеиназы (ММР-1, ММР-3), превращать проколлаген I типа в коллаген и освобождать фактор роста β (TGF- β) из внеклеточного матрикса. Кроме того, было показано, что химаза посредством активации миокардиальной альдостеронсинтазы увеличивает уровень другого эффектора РААС - альдостерона [236]. Получены данные, указывающие на возможное участие этого фермента в развитии атеросклеротических повреждений сосудов [102].

Имеются доказательства о связи химазы с функциональным состоянием эндотелия. Она способна оказывать влияние на систему эндотелина, превращая эндотелин в активную форму [156,185,251,288], которая способствует гипертрофии миокарда, повышению секреции катехоламинов, ренина, альдостерона, вазопрессина. Стимулируя вазоконстрикцию, этот фактор повышает постнагрузку, ухудшает перфузию миокарда. Эндотелин вызывает положительный инотропный эффект, который сопровождается увеличением длительности потенциала действия, что вызывает аритмогенный эффект [257].

Химаза также активирует TGF- β , IL-1 β , SCF и MMPs. TGF- β принимает участие в различных аспектах воспалительного процесса, включая хемотаксис воспалительных клеток и усиление фиброза. Химаза может освобождать TGF- β из внеклеточного матрикса или из культуры эпителиальных и эндотелиальных клеток, что подтверждает тот факт, что химаза может способствовать развитию фиброза миокарда указанным путем [186]. Участие химазы в расщеплении проколлагена I типа до фибрилл коллагена указывает на ее способность ускорять миокардиальный фиброз путем прямой регуляции биосинтеза коллагена [187]. Химаза также известна, как активатор интерстициальной коллагеназы (ММР-1), которая вызывает разложение внеклеточного матрикса [205]. Кроме того, человеческая химаза может вырабатывать IL-1 β , провоспалительный цитокин, что подтверждает роль химазы в модуляции

воспалительной реакции [216]. Более того, химаза может продуцировать растворимую активную форму SCF, которая, как известно, стимулирует хемоаттрактантные свойства и пролиферацию и дифференциацию тучных клеток, повышая, таким образом, действие этих клеток [175,216].

Ген химазы (*СМА1/В*) расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q11.2) в кластере нескольких генов сериновых протеаз, в том числе катепсина G [125], который также катализирует образование ангиотензина II. Для гена химазы идентифицировано несколько полиморфизмов – это замены аденина на гуанин в 1625-м (2 интрон), -1903 (5'-нетранслируемый регион) и 3255-м (5' фланкирующий регион) положениях нуклеотидной последовательности [242,292]. Наиболее изучен однонуклеотидный полиморфизм *A>G* в положении -1903. Полиморфизм гена химазы *-1903A>G* [rs1800875] повышает экспрессию фермента и связан с риском развития АГ. Имеются данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм *-1903A>G* гена *СМА1/В* ассоциирован с эссенциальной гипертензией в популяции адыгов. Риск заболевания в возрасте 40-70 лет повышен у гомозигот *СМА1/В А/А* и *СМА1/В G/G* в 2,5 и 3,5 раза соответственно, понижен у гетерозигот *СМА1/В А/G* в 1,5 раза [36].

Генотип *СМА1/В А/G* ассоциирован с риском развития эссенциальной гипертензии в популяции русских ($p=0,032$; ОШ=3,06; 95% ДИ=1,14-8,04), а у татар фактором риска является носительство генотипа *СМА1/В G/G* ($p=0,05$ ОШ=11,35; 95% ДИ=1,4-91,93) [54,56].

В исследовании, проведенном на японской выборке, не была подтверждена ассоциация между полиморфизмом *-1903A>G* гена *СМА1/В* и АГ [179]. В другом исследовании, в популяциях японцев выявлена ассоциация полиморфизма *G3255A* гена *СМА1/В* с содержанием холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови; аллель *A* гена *СМА1/В* связан со сравнительно более высоким уровнем ХС ЛПВП [150].

В европейской популяции исследована ассоциация полиморфизма *СМА1/В (-1903A>G)* с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). У больных ГКМП наличие этого гена-модификатора ассоциировано с развитием

самого заболевания, а также прогрессирующего варианта течения (у больных ГКМП обнаруживается в 3 раза чаще, чем в популяции) [242]. Однако, в другом исследовании, в котором ранее была выявлена взаимосвязь полиморфизма *I/D* гена *ACE* с размерами сердца, было показано, что полиморфизм *1903A>G* гена *СМА1/В* не ассоциирован ни с инфарктом миокарда, ни с артериальным давлением, ни с увеличенными размерами сердца [146,243]. Не удалось обнаружить ассоциации гена химазы с АГ и с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и в китайской популяции.

Кроме того, использование полиморфного маркера *1903A>G* гена *СМА1/В* позволило установить, что у гомозигот по аллелю *G* повышен риск атеросклероза и перерождения шунта после операции коронарного шунтирования [235].

Таким образом, на сегодняшний день существуют достаточно убедительные данные о роли химазы в развитии и прогрессировании ССЗ. Вероятно, активность химазы мало влияет на концентрацию ангиотензина II в плазме крови и не участвует в системной регуляции АД [222]. Однако, полученные результаты показывают, что химаза может играть важную роль в процессах ремоделирования стенок сосудов и миокарда и тем самым влиять на течение ССЗ [156].

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (-344T>C)

и риск артериальной гипертензии

Альдостеронсинтаза *CYP11B2* (цитохром 11b2, кортикостерон метилоксидаза) - представитель семейства цитохрома P450. Внешняя клубочковая зона надпочечников вырабатывает фермент альдостеронсинтазу *CYP11B2*, которая катализирует реакции превращения 11-дезоксикортикостерона в альдостерон, повышающий АД [198]. Альдостерон и АТ II являются основными эффекторами РААС. Альдостерон принимает участие в регуляции обмена натрия и сосудистого объема и является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза в ССС. Воздействуя на внутриклеточные минералокортико-

идные рецепторы в почках, альдостерон приводит к усилению реабсорбции ионов натрия и выведению ионов калия и водорода [259]. Альдостерон также обладает профибротическими, провоспалительными, проокислительными эффектами [149]. Альдостерон, независимо от АТ II, способствует активации ангиотензиновых рецепторов 1 типа (ATR1) и усилению окислительного стресса через воздействие на ферментативный комплекс NAD (P) – H-оксидазу [119]. В дополнение к повреждающему действию АТ II на эндотелий альдостерон может способствовать нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации как прямо, так и косвенно, за счет усиления окислительного стресса и снижения биодоступности оксида азота [160]. Избыток альдостерона способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы за счет усиления синтеза коллагена, что ведет к повышению жесткости сосудистой стенки, гипертрофии миокарда левого желудочка и фиброзу почек [281].

Ген альдостеронсинтазы *CYP11B2* картирован в хромосоме 8q22. Он располагается рядом с геном 11 β -гидроксилазы (*CYP11B1*) [204].

Экспрессия гена альдостеронсинтазы [206,261] регулируется через промоторную зону гена, содержащую контрольные факторы, один из которых – стероидогенный фактор-1 (SF1). Описано несколько полиморфизмов гена альдостеронсинтазы: *344T>C* [rs1799998], Lys-173Arg, интрон-1, K173R, интрон-2, *T4986C* и *A6547G* [192,244]. Наиболее изучен полиморфизм, расположенный в 5'-регуляторной области - замена цитозина на тимин, обнаруженный в позиции -344 *CYP11B2* промотера (*-344T>C*), который участвует в связывании фактора транскрипции SF-1 и таким образом может влиять на экспрессию гена.

Нуклеотидный полиморфизм *-344T>C* влияет на предполагаемое место прикрепления стероидогенного фактора-1 и, согласно последним исследованиям, воздействует на соотношение альдостерон-ренин: *344T*-аллель гена *CYP11B2* ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [206].

Вероятно, повышение АД ассоциировано с различной концентрацией

альдостерона в плазме крови, зависящей от комбинаций гаплотипов гена *CYP11B2* и взаимодействия с другими компонентами РААС, влияющими на уровень АД и обмен натрия [224]. Вместе с тем биологические эффекты РААС тесно связаны с вегетативной нервной системой (ВНС), которая находится под прямым (ангиотензин II) и опосредованным (альдостерон) влиянием РААС, а свойства периферического симпатического отдела ВНС зависят от уровня натрия и распределения его в организме [265].

Ряд исследований показал ассоциацию $-344T>C$ полиморфизма гена *CYP11B2* с АГ и положительную корреляцию с уровнем альдостерона плазмы. Так, по данным Brand E. и соавт. распространенность $-344T$ -аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц, и $-344T$ -аллель ассоциировался с АГ [118]. Исследования, проведенные в Финляндии, выявили, что замена нуклеотида *C* на *T* в промоторной области гена (полиморфизм $-344 T>C$) приводит к 4-кратному увеличению синтеза альдостеронсинтазы в миокарде, и данный полиморфизм ассоциирован с повышением альдостерона в миокарде, риском развития АГ и ИМ. Данный полиморфизм является независимым фактором прогрессирования ГЛЖ [193]. E. Davies и соавт. также отметили более частую встречаемость $-344T$ -аллеля у гипертоников и показали, что его носители имели большую экскрецию альдостерона по сравнению с *C/C*-гомозиготами [128]. Исследование, проведенное среди 420 европейских студентов, показало, что $-344C$ -аллель был независимым фактором повышения САД у мужчин (*T/T*-генотип - 125,6 мм рт. ст., *T/C*-генотип - 128,4 мм рт. ст., *C/C*-генотип - 130,5 мм рт. ст.) [248]. В исследовании L. Rogoжа и соавт. [244] было продемонстрировано, что наличие $-344C$ -аллеля ассоциируется с высоким уровнем альдостерона плазмы (90 ± 8 пг/мл - при *T/T*-генотипе, 110 ± 6 пг/мл - при *T/C*-генотипе, 129 ± 10 пг/мл - при *C/C*-генотипе). В то же время H. Schunkert и соавт. не находят ассоциацию между $-344T>C$ полиморфизмом гена *CYP11B2*, АД и альдостероном [254]. Японские исследователи определили высокую частоту $-344C$ -аллеля у больных с АГ. Ими также было отмечено, что $-344C$ -аллель ассоциировался с раз-

витиём АГ, высоким уровнем соотношения альдостерон/ренин плазмы, что позволило сделать заключение о том, что *-344C*-аллель является генетическим маркером низкорениновой гипертонии у японцев [267]. В то же время, в других этнических группах у больных низкорениновой гипертонией выявлялась низкая частота этого аллеля [189]. Tiago A. и соавт. отмечают, что у африканцев *-344T>C* полиморфизм гена *CYP11B2* ассоциирован с высоким САД по данным суточного мониторирования АД и по данным измерений, выполненных в рабочее время [269].

В другом исследовании также показано, что полиморфная замена в гене альдостеронсинтетазы (*CYP 11B2*) за счет повышения экспрессии гена приводит к увеличению уровня альдостерона и способствует развитию артериальной гипертензии [47]. Повышение альдостерон-ренинового соотношения описано у носителей T-аллели [108].

Таким образом, накопленные данные по *-344T>C* полиморфизму гена *CYP11B2* демонстрируют отсутствие однозначных фактов о связи анализируемых полиморфизмов с АГ даже в пределах одних и тех же этнических групп.

В целом, на текущий момент нет оснований считать структурный полиморфизм гена *CYP11B2* значимой детерминантой сердечно-сосудистого ремоделирования, однако его роль в этом процессе не исключается, особенно в плане возможного сочетанного действия генов.

Обзор отечественной и зарубежной литературы показывает, что результаты исследований полиморфных вариантов генов *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *CYP11B2* показывают в популяции связь между повышением артериального давления и определёнными полиморфизмами. В то же время, исследований, в которых рассматривается ассоциация между состоянием артериального давления в острейший период церебрального, в частности ишемического инсульта, показателями АД, предшествовавшими инсульту, и полиморфизмами генов, регулирующих АД, практически нет.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование были включены 355 пациентов, в возрасте от 37 до 80 лет, обследованных в неврологических отделениях ГКБ № 1 на базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова в период с 2012-2015 гг. Отбор больных проводился методом сплошной выборки. Учитывая индивидуальность генетической структуры различных популяций, в исследование включались только лица европеоидной расы, проживающие на территории г. Москвы и Московской области.

Большинство больных с мозговым инсультом поступили по скорой медицинской помощи с направительным диагнозом ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, опухоль головного мозга, церебральный сосудистый криз или геморрагический инсульт.

Больные, составившие контрольную группу, поступали в основном в плановом порядке по направлению невролога или терапевта поликлиник или консультативно-диагностического центра при ГКБ № 1 с диагнозами: хроническая ишемия головного мозга, подозрение на объемный процесс головного мозга. У ряда пациентов, поступавших по скорой медицинской помощи с диагнозом острого или преходящего нарушения мозгового кровообращения, этот диагноз был снят в процессе обследования, и они были включены в контрольную группу. В контрольную группу также вошли больные, находившиеся в клинике с корешковым синдромом, поступившие как по скорой медицинской помощи, так и в плановом порядке, которым в процессе дообследования была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 200 пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ), во вторую группу были включены 155 пациентов с диагнозом хроническая сосудистая мозговая

недостаточность. Диагноз ИИ полушарной локализации был подтвержден данными МСКТ или МРТ головного мозга.

Критерии включения в группу с ишемическим инсультом:

- первый ишемический инсульт полушарной локализации
- согласие пациента на участие в исследовании

Критерии исключения:

- повторный ишемический инсульт
- ишемический инсульт в стволе и/или в мозжечке
- геморрагический инсульт
- выраженные когнитивные нарушения
- соматические заболевания в стадии декомпенсации

Во вторую группу (группу сравнения) вошли 155 пациентов с хронической ишемией головного мозга, соответствующие по полу и возрасту основной группе больных. Критериями включения в эту группу было отсутствие в анамнезе преходящих и/или стойких нарушений мозгового кровообращения.

I (основная) группа состояла из 200 пациентов с ишемическим инсультом, среди которых было 123 мужчин (61,5%) и 77 женщин (38,5%). Средний возраст составил $64,1 \pm 10,8$ лет, при этом у мужчин $61,9 \pm 11,4$ года, а у женщин $69,6 \pm 10,5$ лет.

II (сравнения) группа включала 155 пациентов с хронической ишемией головного мозга, из них мужчин - 86 человек (55,5 %), женщин - 69 (44,5 %). Средний возраст пациентов в контрольной группе составил $61,6 \pm 12,5$ лет, при этом у мужчин $60,4 \pm 11,8$ лет, а у женщин $62,3 \pm 10,3$ года.

В обеих группах были проанализированы возрастные, гендерные различия, сопоставлены факторы риска и проведена их сравнительная оценка. Распределение по полу и по возрасту соответствовало популяционным исследованиям [1].

Таблица 2

Распределение по полу и возрасту

Пациенты	Основная группа		Контрольная группа	
Мужчины	123 (61,5%)		89 (57,4 %)	
Женщины	77 (38,5%)		66 (42,6 %)	
Средний возраст	64,1±10,8	(м) 61,9±11,4	61,57±12,5	(м) 60,4± 11,8
		(ж) 69,6±10,5		(ж) 62,3±10,4

Число мужчин/женщин в основной группе от такового показателя в группе сравнения. Распределение больных по десятилетиям показало, что наибольшее число пациентов мужского пола (47 больных - 23,5%) было в возрастной группе от 60 до 69 лет, а пациентов женского пола (31 человек – 15,5%) в возрастной группе – от 70 до 79 лет. Чуть больше четверти женщин были в возрасте 60-69 лет – 18 больных (9%), тогда как у мужчин преобладал более ранний возраст: 51 мужчин в возрасте от 30-59 лет против 18 женщин этого возраста (табл. 3). В среднем возраст мужчин основной группы оказался на 8 лет меньше (61,9±11,4 года), чем возраст женщин (69,6±10,5 лет) $p < 0,05$ (табл. 2, 3), что согласуется с данными выполненных ранее исследований [221,64,74].

Таблица 3

Распределение пациентов по десятилетиям с учётом гендерных различий

№	Возраст в годах	Больные с ИИ				Всего	
		Мужчины		Женщины		абс. число	%
		абс. число	%	абс. число	%		
1.	30-39	3	1,5	1	0,5	4	2
2.	40-49	10	5	5	2,5	15	7,5
3.	50-59	38	19	12	6	50	25
4.	60-69	47	23,5	18	9	65	32,5
5.	70-79	23	11,5	31	15,5	54	27
6.	80-89	2	1	10	5	12	6

7.	Итого	123	61,5	77	38,5	200	100
----	-------	-----	------	----	------	-----	-----

В зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ) все участники исследования основной группы и группы сравнения были разделены на клинические подгруппы:

I а – пациенты с ишемическим инсультом с АГ (184 пациентов - 92%)

I б – пациенты с ишемическим инсультом без АГ (16 пациентов - 8%)

II а – пациенты группы сравнения с АГ (103 пациента - 66,5%)

II б – пациенты группы сравнения без АГ (52 пациента - 33,5%)

Соблюдение этики и соответствие добросовестной клинической практике

Перед включением в исследование каждому пациенту предоставлялся информационный лист пациента и форма информированного согласия. Всем больным были разъяснены цели исследования и форма его проведения, а также то, что вся информация, полученная в ходе проведения исследования, касающаяся медицинских данных и состояния здоровья пациента, является строго конфиденциальной. Каждый пациент имел достаточное количество времени для ознакомления с информацией об исследовании. Пациенты включались в исследование только после подписания ими информированного согласия и получения информационного листа пациента и второго экземпляра информированного согласия.

В этический комитет ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации были поданы следующие документы:

- заявление на имя председателя этического комитета с просьбой произвести этическую экспертизу диссертационной работы;
- аннотация к регистрационной карте;
- протокол исследования;
- профессиональная автобиография исследователя;

- профессиональная автобиография научного руководителя;
- форма информации для пациента;
- форма информированного согласия пациента.

Исследование прошло экспертную оценку и одобрено Этическим комитетом ФГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 149 от 16 ноября 2015 года).

2.2. КЛИНИЧЕСКИЕ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплекс обследования включал:

1. Общее клиническое и клинико-неврологическое исследование
2. Лабораторные методы исследования:
 - исследование липидного профиля и глюкозы
 - молекулярно-генетическое исследование
3. Инструментальные методы исследования:
 - Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
 - МРТ/КТ головного мозга
 - Суточное мониторирование артериального давления

2.2.1. *Общее клиническое и неврологическое исследование*

Клиническое обследование больных включало выяснение жалоб и анамнеза заболевания, времени развития симптомов острого нарушения мозгового кровообращения, выяснения анамнеза жизни с изучением семейного анамнеза – отягощенной наследственности по инсульту и по факторам риска развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, аритмиям, сахарному диабету). Всем больным проводилось клиническое и неврологическое обследование в динамике. Производилось измерение роста, веса, вычисление индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$). Выяснялось

наличие у больных:

- инсультов в анамнезе;
- ожирения и его степени, избыточного веса;
- артериальной гипертензии;
- ишемической болезни сердца и инфарктов миокарда (уточнялось количество, давность, локализация и обширность очага, наличие осложнений, а так же наличие безболевого ишемии миокарда);
- нарушений сердечного ритма (давность, периодичность, продолжительность аритмий, их варианты), особенно мерцательной аритмии;
- врождённых и приобретённых пороков сердца, миокардитов, кардиомиопатий;
- сахарного диабета (оценивались тип, длительность, компенсация заболевания, прием гипогликемических препаратов) или нарушения толерантности к глюкозе.

При изучении артериальной гипертензии внимание обращалось на: 1) определение стабильности и степени повышения АД; 2) продолжительность и периодичность подъемов артериального давления; 3) суточную динамику АД; 4) показатели систолического, диастолического и среднего АД; 5) тяжесть артериальной гипертензии; 6) данные суточного мониторирования АД; 7) длительность заболевания.

Выделяли следующие степени артериальной гипертензии: А. Степень 1 - мягкая АГ (систолическое АД 140 - 159 мм рт. ст., диастолическое АД 90-99 мм рт. ст.); Б. Степень 2 - умеренная АГ (систолическое АД 160 - 179 мм рт. ст., диастолическое АД 100-109 мм рт. ст.); В. Степень 3 - тяжелая АГ (систолическое АД \geq 180 мм рт. ст., диастолическое АД \geq 110 мм рт. ст.). (Критерии ВНОК 2008 г.).

Проводился опрос, касающийся приёма больными лекарственных препаратов до госпитализации, эффективности их действия.

Таблица 4

Классификация уровней артериального давления (мм рт. ст.)

Категория АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
АГ, степень 1	140-159	90-99
АГ, степень 2	160-179	100-109
АГ, степень 3	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	< 90

Таблица 5

Пороговые уровни АД (мм рт. ст.) для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения

Показатель	Систолическое АД	Диастолическое АД
АД на рабочем месте	140	и/или 90
АД в домашних условиях	130-135	и/или 85
СМАД: среднесуточное АД	125-130	и/или 80
СМАД: дневное АД	130-135	и/или 85
СМАД: ночное АД	120	и/или 70

Больные опрашивались на предмет наличия таких вредных привычек, как курение и злоупотребление алкоголем. Курящие лица предоставляли информацию о количестве выкуриваемых в день сигарет и длительности этой привычки. Курившим считался человек, выкуривающий хотя бы 1 сигарету в день в течение последнего месяца и более или бросивший курить менее чем год назад. Анализ приема алкоголя включал изучение длительности приема спиртных напитков и недельной дозы.

При неврологическом обследовании в динамике оценивались общемозговые, менингеальные симптомы, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, наличие у больных двигательных и чувствительных нарушений, расстройств координации и тазовых функций; сохранность высших психических функций. Для исключения деменции у пациентов использовалась краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (mini-mental state examination).

При сумме баллов менее 24 и/или наличии клинических признаков деменции пациенты из исследования исключались.

Тяжесть состояния при поступлении и в динамике оценивались по Скандинавской шкале инсульта [Scandinavian Stroke Scale, 1985] табл. 6.

Скандинавская шкала рекомендована Европейской инициативной группой по инсульту для оценки степени тяжести пациентов в остром периоде ишемического инсульта и эффективности проведённого лечения. Скандинавская шкала инсульта была выбрана в связи с тем, что у 176 из 200 больных (88%) был инсульт в бассейне внутренней сонной артерии. Согласно данной шкале, значительное улучшение отмечается, если наблюдается уменьшение неврологической симптоматики (10 и более баллов) и при этом отмечается положительная динамика лабораторных и функциональных методов исследования. Об умеренном улучшении можно судить, если уменьшение неврологического дефицита составляет менее чем 10 баллов. При этом возможно улучшение некоторых показателей дополнительных методов исследования. Незначительное улучшение - при минимальном уменьшении неврологической симптоматики (1–2 балла) и отсутствии положительной динамики лабораторных и функциональных методов исследования. По СШИ инсульт разделяли на лёгкий - сумма баллов ≥ 45 , средней тяжести - 31-44 балла и тяжёлый - ≤ 30 баллов. Такое деление коррелирует со шкалой NIHSS: ≤ 8 баллов, 9-16 баллов и ≥ 17 баллов, соответственно [100, 151].

Степень функционального восстановления оценивалась по шкале Бартел [238] на 7-е и 21-е сутки (табл. 7).

Таблица 6

Скандинавская шкала инсульта (SSS, Scandinavian Stroke Study Group, 1985)

Функция	Оценка
<i>Сознание</i>	
В ясном сознании	6
Сонлив, но может быть разбужен до ясного сознания	4
Реагирует на речевые команды, но не вполне	2
Кома или сопор (реакция только на боль)	0
<i>Движения глазных яблок</i>	
Отсутствие паралича взора	4
Паралич взора	2
Сопряжённое отклонение глаз	0
<i>Рука, сила движений (оценивается только на поражённой стороне)</i>	
Поднимание с нормальной силой	6
Поднимание со сниженной силой	5
Поднимание руки со сгибанием в локте	4
Движения рукой возможны только в плоскости опоры (без преодоления силы тяжести)	2
Плегия	0
<i>Кисть, сила движений (оценивается только на поражённой стороне)</i>	
Нормальная сила	6
Сниженная сила движений сохранена в полном объёме	4
Некоторые движения кистью сохранены, но пальцы не могут быть приведены к ладони	2
Плегия	0
<i>Нога, сила движений (оценивается только на поражённой стороне)</i>	
Нормальная сила	6
Поднимание выпрямленной ноги со сниженной силой	5
Поднимание ноги со сгибанием в колене	4
Движения ногой возможны только в плоскости опоры (без преодоления силы)	2
Плегия	0
<i>Ориентация</i>	
Правильная во времени, месте и собственной личности	6
Два из вышеперечисленных признаков	4
Один из вышеперечисленных признаков	2
Полная дезориентация	0
<i>Языковая функция</i>	
Отсутствие афазии	10
Ограниченность словарного запаса или бессвязная речь	6
Больше чем да/нет или меньше	0
Отсутствует или сомнительный	2
Имеется	0
<i>Передвижение</i>	
Может пройти 5 м без помощи или опоры (трости)	12
Может идти с опорой (тростью)	9
Может идти с постронней помощью	6
Сидит без поддержки	3
Прикован к постели или креслу	0
Максимальная оценка	

Таблица 7

Шкала (индекс) Бартел

Функциональные Возможности	Балл	Степень нарушения
Прием пищи	10	Полностью независим от окружающих
	5	Нуждается в некоторой помощи
	0	Полностью зависим
Прием ванны	5	Независим от помощи окружающих
	0	Полностью зависим
Личная гигиена (умывание, причесывание, бритье, чистка зубов)	5	Полностью самостоятелен
	0	Возможно только с посторонней помощью
Одевание (включая завязывание шнурков, застегивание пуговиц)	10	Независим от окружающих
	5	Нуждается в некоторой посторонней помощи
	0	Полностью зависим от окружающих
Дефекация	10	Полностью контролирует акт дефекации
	5	Иногда непроизвольная
	0	Недержание или нуждается в клизмах, приеме слабительных средств
Мочеиспускание	10	Полностью контролирует
	5	Иногда непроизвольное
	0	Непроизвольное /или необходимость катетеризации и неспособен справиться один
Пользование туалетом	10	Самостоятельно (одевание и раздевание, застегивание пуговиц, осуществление гигиены)
	5	Нуждается в посторонней помощи, но может делать что-то один
	0	Полностью зависим от окружающих
Пересаживание (с кровати на стул и обратно)	15	Совершает самостоятельно
	10	Совершает с минимальной поддержкой
	5	Сам сидит, но нуждается в посторонней помощи при перемещении
	0	Не сидит
Передвижение по ровной поверхности	15	Самостоятельное (может пользоваться каким-либо средством, например палкой (>45 м))
	10	Ходит с посторонней помощью (>45 м)
	5	Передвигается на кресле, включая коридор
	0	Не передвигается самостоятельно (или < 45 м)
Передвижение по лестнице	10	Самостоятельное
	5	Нуждается в некоторой помощи или наблюдении
	0	Невозможно
Общий итог	100	

Количество баллов от 0 до 20 баллов соответствовало полной зависимости, от 21 до 60 баллов - выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов - умеренной, от 91 до 99 баллов - легкой зависимости в повседневной жизни. Максимальная сумма баллов, соответствующая полной независимости в повседневной жизни, составляет 100 баллов.

Диагностика механизмов инсульта проводилась на основании критериев TOAST. Согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяют следующие патогенетические варианты ишемического инсульта [98]:

- атеротромботический, возникает на фоне атеросклероза церебральных артерий крупного или среднего калибра;
- кардиоэмболический возникает при полной или частичной закупорке сердечным эмболом артерии мозга;
- лакунарный, связан с патологией мелких интракраниальных сосудов, размеры очага не превышают 1,5 см;
- инсульт другой известной этиологии (гемодинамические, гематологические нарушения, инфекции, травма и др);
- инсульт неизвестной этиологии.

При диагностике типов инсульта учитывались данные анамнеза, в том числе семейного, наличие сопутствующих заболеваний, особенно мерцательной аритмии, клиническая картина болезни и данные неврологического статуса. Лабораторные данные (уровень холестерина, триглицеридов, глюкозы крови) и данные инструментальных методов исследования (КТ, МРТ, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки и шейного отдела позвоночника).

При этом в пользу атеротромботического типа говорило наличие частых ПНМК в анамнезе, выявление атеросклеротических изменений интра- и экстракраниальных артерий, гемодинамически значимых стенозов и окклюзий сосудов при дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий, нарушении липидного профиля по данным биохимического исследования крови (по-

вышение содержания холестерина, триглицеридов), нейровизуализационных методов исследования; такие признаки распространённого атеросклероза, как окклюзирующие поражения сосудов нижних конечностей, коронарных артерий, постепенное развитие заболевания.

Диагноз кардиоэмболического инсульта ставился больным, страдающим мерцательной аритмией, особенно пароксизмальной её формой, пороками сердца или перенесшим операции на сердце с острым, внезапным началом заболевания максимальной выраженностью неврологических симптомов в дебюте заболевания, локализацией инсульта в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии. Нередко с анамнестическими указаниями и КТ признаками множественного очагового поражения мозга (в том числе «немые» кортикальные инфаркты) в его различных бассейнах, вне зон смежного кровоснабжения и отсутствием значительного атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии и частым геморрагическим пропитыванием очага. При нейровизуализации инсультный очаг иногда имел характерную форму треугольника.

Больные с лакунарным инсультом страдали артериальной гипертонией, атеросклерозом и сахарным диабетом. При КТ или МРТ головного мозга ишемический инсульт локализовался в области заднего бедра внутренней капсулы, подкорковых ядер, прилегающего белого вещества, семиовального центра, в основании моста мозга, размер очага инфаркта составлял 0,5-2 см. Общемозговая симптоматика практически отсутствовала, заболевание протекало по типу малого инсульта.

Гемодинамический инсульт характеризовался нарушениями системной гемодинамики и ауторегуляции мозгового кровообращения. Ключевую роль играл гемодинамический фактор - падение артериального давления и длительный ангиоспазм. Характерна локализация очага в зонах смежного кровообращения: корковые, перивентрикулярные зоны, зона семиовального центра, белое вещество мозга. Практически всегда диагностировалась патология экстра- и интракраниальных артерий, разобщение виллизиевого круга, пато-

логическая извитость, гипоплазия и аплазия артерий.

Лабораторные методы исследования

Спектр лабораторных методов исследования включал:

-общий анализ крови с определением гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, цветового показателя, лейкоцитов и их процентного соотношения, тромбоцитов и СОЭ;

-биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, триглицеридов, креатинина, глюкозы и альбуминов;

Забор крови проводился утром, натощак до приёма лекарственных препаратов.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генотипирование крови проводилось на кафедре молекулярной биологии и медицинской биотехнологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Для генетического исследования бралась кровь с добавлением ЭДТА в соотношении 1:10. Экстракция геномной ДНК производилась из лейкоцитов по стандартной методике. 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: *174 T>M* в гене ангиотензиноген (*AGT*), *-344T>C* в гене альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), *-1903A>G* в гене химазы (*СМА1/В*) и генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма *I/D* в 16 интроне гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*).

I. Выделение геномной ДНК из периферической крови. Для получения ДНК необходимой чистоты и достаточного молекулярного веса применяли модифицированный метод выделения ДНК из крови с использованием экстракции смесью фенол-хлороформ.

1) В качестве образца брали 5 мл венозной крови, добавляли ЭДТА до 25 мМ и замораживали при -20°C .

2). После размораживания образец смешивали с 5 мл раствора T20E5 (20 мМ Tris, 5 мМ ЭДТА) и центрифугировали при 2400 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре.

3) Супернатант тщательно удаляли, осадок ресуспендировали в 8 мл раствора T20E5 и центрифугировали при 2400 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре.

4) Повторяли дважды предыдущий этап.

5) Ресуспендировали осадок в 2.5 мл T20E5.

6) Добавляли 150 мкл 10 % SDS и 15 мкл протеиназы К (20 мг/мл).

7) Инкубировали 3 часа при 65°C

8) Дважды проводили экстракцию, используя 4 мл насыщенной 0.1 М Tris смеси фенол-хлороформ: изоамиловый спирт (25:24:1).

9) Дважды проводили экстракцию, используя 4 мл смеси хлороформ-изоамиловый спирт (24:1).

10) К каждому образцу добавляли 1/12 объема 6 М NaCl и два объема 96% этилового спирта.

11) После преципитации ДНК проводили центрифугирование при 3000 об/мин 10 мин при комнатной температуре, отбирали этанол и подсушивали осадок на воздухе.

12) Осадок ресуспендировали в 100 мл T10E1 (10 мМ Tris, 1 мМ ЭДТА).

13) Растворяли ДНК в 400 мл H₂O.

Полученную пробу ДНК хранили при -4°C .

II. Анализ полиморфизма I/D гена ACE

1. Полимеразная цепная реакция

Генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма в 16 интроне гена *ACE* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в два этапа. На первом этапе применяли праймеры, фланкирующие область делеции: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' и 5'-GAT GTG GCC

АТС АСТ TTC GTC AGA T-3'. Поскольку аллель без делеции в гетерозиготах амплифицируется хуже, то для проверки его наличия у носителей делеции проводили второй этап ПЦР с использованием праймеров, лежащих в области делеции: 5'-TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3' и 5'-TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3'. Амплификацию на каждом этапе проводили в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 70 mM Tris-HCl pH 9,0, 20 mM (NH₄)₂SO₄, 2,0 mM MgCl₂, 0,025% Tween 20, 0,025% NP-40, праймеры в количестве 1,25 пмоль каждый, 0,2 mM dNTP, 0,6 ед. Taq полимеразы (Sileks, Россия) и 100-250 нг геномной ДНК. На реакционную смесь наслаивали минеральное масло.

Программа амплификации для обоих этапов:

- 1) 94°C - 5 мин
- 2) 8 циклов: 94°C – 1 мин; 67°C – 1 мин 30 сек; 72°C - 1 мин 30 сек
- 3) 37 циклов: 94°C – 1 мин; 70°C – 1 мин
- 4) 72°C - 5 мин

ПЦР проводили в амплификаторе МС16 (АО «ДНК Технология», Россия)

Наличие продуктов амплификации проверяли электрофорезом в 2% агарозном геле в присутствии бромистого этидия.

Присутствие после первого этапа фрагмента длиной 390 п.н. свидетельствовало о присутствии аллеля без делеции, наличие фрагмента длиной 190 п.н. - аллеля с делецией. После второго этапа в случае аллеля без делеции наблюдали фрагмент длиной 335 п.н., а в случае аллеля с делецией продукт отсутствовал.

III. Анализ полиморфизма -1903A>G гена SMA1/B

1. Полимеразная цепная реакция

Для анализа однонуклеотидной замены -1903A>G в гене SMA1/B фрагмент ДНК длиной 285 п.н., содержащий этот полиморфный участок, амплифицировали с использованием праймеров: 5'-GGA AAT GTG AGC AGA TAG TGC AGT C-3' и 5'-AAT CCG GAG CTG GAG AAC TCT TGT C-3' [Gumprecht 12165749]. Амплификацию проводили в 10 мкл реакционной

смеси, содержащей 70 мМ Tris-HCl pH 9,0, 20 мМ (NH₄)₂SO₄, 1,0 мМ MgCl₂, 0.025% Tween 20, 0.025% NP-40, праймеры в количестве 1,25 пмоль каждый, 0,2 мМ dNTP, 0,6 ед. Taq полимеразы (Sileks, Россия) и 100-250 нг геномной ДНК. На реакцию смесь наслаивали минеральное масло.

Программа амплификации:

- 1) 94°C - 5 мин
- 2) 5 циклов: 94°C – 1 мин; 55°C – 1 мин 30 сек; 72°C - 1 мин
- 3) 30 циклов: 94°C – 1 мин; 68°C – 1 мин
- 4) 72°C - 7 мин

ПЦР проводили в амплификаторе MC16 (АО «ДНК Технология», Россия)

Наличие продуктов амплификации проверяли электрофорезом в 2% агарозном геле в присутствии бромистого этидия.

2. Рестрикция

По 5 мкл полученного продукта амплификации обрабатывали 5 ед. рестриктазы BstXI («СибЭнзим», Россия) в течение 4 часов в реакционном буфере, поставляемом производителем фермента, при 37° С. Продукты рестрикции анализировали методом электрофореза в 2% агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Наличие рестрицированных фрагментов длиной 195 и 90 п.н. свидетельствовало о присутствии аллеля G в полиморфном участке -1903, наличие интактного фрагмента длиной 285 п.н. - аллеля А.

IV. Анализ полиморфизма -344T>C гена CYP11B2.

Анализ ДНК на присутствие химерного гена *CYP11B1/CYP11B2* проводили по наличию продуктов длиной приблизительно 3,9 т.п.н. при проведении ПЦР с парой праймеров, один из которых специфичен для области интрона E гена *CYP11B2*, а другой - для 5 -нетранслируемой области гена *CYP11B1*; параллельно проводили реакцию с праймерами, специально подобранными для получения фрагмента такой же длины из области интрона E гена *CYP11B2* с целью контроля эффективности протяженной ПЦР. Продукты амплификации выявляли при электрофорезе в 2%-ном агарозном геле в присутствии бромида этидия. Метод анализа полиморфизма длины

рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР (метод ПЦР-ПДРФ) применяли для генотипирования полиморфного участка $-344T>C$ в промоторной области гена *CYP11B2*, полиморфного участка гена *AGT*, определяющего аминокислотную замену $174 T>M$.

2.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.4.1. Нейровизуализационные методы исследования

Всем больным проводилась компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга. В основной группе - для подтверждения инсульта и его ишемического характера; в контрольной группе - для исключения «немых» очагов. КТ и МРТ головного мозга проводились по стандартным методикам. Определялось наличие, количество, локализация и размеры очагов, а так же оценивалось состояние наружных и внутренних ликворопроводящих пространств и артерий основания головного мозга.

Компьютерная томография выполнялась на томографе «HiSpeed CT/e Dual» фирмы General Electric, США. Система «HiSpeed CT/e Dual» является компьютерным томографом, предназначенным для исследования всего тела со временем сканирования 0,7 секунды (при сканировании с углом 235°), 1,0; 1,5; 2,0 и 3,0 секунды (при сканировании с углом 360°). Конфигурация системы рассчитана на получение двух изображений с оптимальным качеством за один оборот, обеспечивает одновременное выполнение сканирования и реконструкции изображений, а также позволяет легко и гибко управлять компьютерным томографом с консоли. При проведении компьютерной томографии толщина среза и шаг томографа составляли 5 – 10 мм. Повторные исследования проводилось при сомнении в характере очага при 1-ом исследовании. Исследование у больных с церебральным инсультом выполнялось на 4 - 23 сутки от начала заболевания. Исследование проведено у 121 человек из основной группы и у 85 пациентов из контрольной группы.

Магнитно-резонансная томография проводилась на томографах, оснащенных сверхпроводящим магнитом с напряженностью поля 1,5 Т. Исполь-

зовалась методика спинового эхо, включая быстрое спиновое эхо, с получением T_1 , T_2 и, в ряде случаев, протон-взвешенных изображений. Исследования выполнялись в аксиальной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Поле обзора составило 230×230 , размером матрикса 256×256 . T_1 -взвешенные снимки выполнялись со следующими параметрами: время продольной релаксации TR-541 миллисек, время поперечной релаксации TE-15 миллисек; T_2 -взвешенные снимки проводилось со следующими параметрами: время продольной релаксации TR-4030 миллисек, время поперечной релаксации TE-100 миллисек; протон-взвешенные снимки: время продольной релаксации TR-4030 миллисек, время поперечной релаксации TE- 20 миллисек. При введении контрастного вещества серия снимков производилась через 30 - 40 минут после его назначения, при этом параметры были аналогичны исследованию до введения контрастного вещества. МР томографическое исследование выполнялось на 3 - 10 сутки после ишемического инсульта. Исследование проведено 180 больным из основной группы и 77 пациентам из контрольной группы.

При анализе компьютерных томограмм оценивалась состояние наружных и внутренних ликворопроводящих пространств, количество, размеры и локализация ишемических очагов, а при изучении данных магнитно-резонансной томографии исследовалось состояние белого вещества. При изучении наружных и внутренних ликворопроводящих пространств анализировались степень расширения субарахноидальных пространств и желудочковой системы, величина III и IV желудочков, площадь тел боковых желудочков и вентрикуло-церебральный индекс. Вентрикуло-церебральный индекс определялся как процентное отношение площади тела бокового желудочка к площади тела полушария на этом же срезе. Выделяли следующие варианты состояния наружных и внутренних ликворопроводящих пространств: вариант 1 – отсутствие изменений; вариант 2 - незначительное расширение боковых и/или III желудочков; вариант 3 - умеренное расширение боковых и/или III желудочков; вариант 4 - выраженное расширение боковых и/или III желудочков. Изменения в белом веществе исследовались на аксиальных и сагиттальных сре-

зах, выполненных в T1 и T2 режимах. Анализировались наджелудочковые срезы, срезы на уровне верхних и нижних отделов III и бокового желудочков. Они включали: полуовальный центр, зоны смежного кровообращения, глубинное и перивентрикулярное белое вещество. Фокальные изменения в белом веществе (повышение интенсивности сигнала в T2 режиме в сочетании с неизменным или незначительно пониженным сигналом в T1 режиме) разделяли на 4 категории: 1) мелкие очаговые (диаметр менее 5 мм), 2) крупные очаговые (диаметр 5 - 10 мм), 3) очаговые с тенденцией к слиянию, 4) диффузные сливающиеся. Изменения белого вещества в перивентрикулярных отделах оценивались по следующей шкале: вариант 1 - изменений нет; вариант 2 - фокальное повышение сигнала на T₂-взвешенных снимках («шапочки») около передних и/или задних рогов боковых желудочков; вариант 3 - тонкая (до 1 см) сплошная или прерывающаяся линия сигнала повышенной интенсивности на T₂-взвешенных снимках вдоль желудочков; вариант 4 - непрерывная зона сигнала повышенной интенсивности более 1 см толщиной, распространяющиеся на глубинные отделы белого вещества.

Компьютерная томография: Зона ишемии расценивалась как обусловленная настоящим инсультом при выявлении зоны пониженной плотности, включая гетерогенное снижение плотности с нечеткими границами, которая локализовалась в проекции определенного сосудистого бассейна или на стыке двух сосудистых систем. Диагноз ранее перенесенного инсульта устанавливался при выявлении гомогенного фокуса низкой плотности (плотность близкая к плотности цереброспинальной жидкости) с четко отграниченными краями.

Магнитно-резонансная томография: Зона ишемии расценивалась как обусловленная настоящим мозговым инсультом при выявлении сигнала высокой, в том числе гетерогенной, интенсивности на T₂- (и на протон-) взвешенных снимках одновременно с сигналом пониженной интенсивности на T₁-взвешенных снимках в сочетании с нечеткими границами от очага. Ранее перенесенный ишемический инсульт с образованием кистозной полости

устанавливался при обнаружении очага с демаркированными краями и с гомогенным сигналом высокой интенсивности на T_2 - и промежуточно-взвешенных снимках и гомогенным сигналом низкой интенсивности на T_1 -взвешенных снимках, идентичным аналогичным параметрам от цереброспинальной жидкости. Клинически асимптомными («немыми») очагами считались зоны более 3 мм в диаметре с сигналом высокой и низкой интенсивности соответственно на T_2 - и на T_1 -взвешенных снимках, локализовавшиеся в проекции сосудистого бассейна при отсутствии соответствующей неврологической симптоматики. Дифференцирование геморрагического и ишемического инсультов в отдаленном периоде заболевания проводилось на основании обнаружения сигнала низкой интенсивности в проекции стенок кисты на T_2 -взвешенных снимках, наличие которого отражало отложения ферритина и гемосидерина.

Выявленные на КТ и МРТ очаговые изменения классифицировались по:

- 1.Локализации: корковые, подкорковые, смешанные корково-подкорковые;
- 2.Преимущественному поражению серого или белого вещества: очаги в сером веществе, очаги в белом веществе и смешанные очаги;
- 3.Размерам очага.

Кроме этого, проводилось отдельное сопоставление клинически проявившихся и не проявившихся очагов между собой по размерам, локализации и вовлечению сосудистого бассейна.

Сосудистые территории определялись на основании клинических проявлений и атласа сосудистых бассейнов в модификации Н. Damasio для компьютерно-томографических исследований.

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 см³; большие - 31-70 см³; средние - 16-30 см³ и малые – 5-15 см³. 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 см³) и с малыми очагами (5-15 см³): $r>0,47$, $p<0,0021$.

2.4.2. Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось при помощи портативной системы BR-102 SCHILLER AG (Швейцария).

Перед началом каждого мониторирования проводились контрольные измерения с последовательным определением АД прибором и квалифицированным медицинским специалистом с использованием ртутного сфигмоманометра. Контрольные измерения проводились в положении сидя не менее 4 раз с интервалами 2 мин. Так же перед проведением мониторирования АД проводился инструктаж пациента. Пациенту объяснялись цель и необходимость исследования. Составлялась программа обследования на 24-27 ч, первые 2-3 ч в анализ не включались.

Во время исследования пациенты вели дневник, в котором отражали некоторые моменты жизненной активности: физическую, эмоциональную и умственную нагрузку, субъективные ощущения (головную боль, сердцебиение и т. д.), время приема пищи, курения, время отхода ко сну и пробуждения, качество сна, прием лекарств.

Оценивались следующие параметры: среднее САД, среднее ДАД и среднее АД в дневное и ночное время, разница между САД и ДАД в дневное и ночное время, показатели частоты пульса в дневное и ночное время, вариабельность САД, ДАД, среднего АД и пульса в дневное и ночное время, гипертония и гипотония САД и ДАД в дневное и ночное время, суточный индекс САД, ДАД и среднего АД, амплитуда САД и ДАД в дневное и ночное время, скорости утреннего подъема САД и ДАД. В настоящее время рекомендуются следующие параметры суточного мониторирования АД у нормотензивных лиц (табл. 8) [62,238].

Таблица 8

Параметры суточного мониторинга АД у нормотензивных лиц

Показатель	Сутки	День	Ночь
АД, мм рт. ст.	< 130/80	< 140/90	< 120/70
Нагрузка давлением, %			
систолическое АД	< 25	< 20	< 10
диастолическое АД	< 15	< 15	< 10
Вариабельность АД, мм рт.ст.			
систолическое АД	< 15,2	< 15,5	< 14,8
диастолическое АД	< 12,3	< 13,3	< 11,3
суточный индекс АД	1,12-1,28		
степень ночного снижения АД	10-20%		
величина утреннего подъёма систолического АД	< 56,5 мм рт. ст.		
скорость утреннего подъёма систолического АД	< 10 мм рт. ст./ч		

Необходимо отметить, что изменение суточного профиля артериального давления рассматривается, как независимый фактор развития инфаркта миокарда, церебрального инсульта и поражения других органов-мишеней [19, 74,136,268].

2.5. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 взаимосвязи между качественными переменными проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , кор-

ректированного 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 (linkage disequilibrium) 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 в основной группе и в группе сравнения проводили с помощью двустороннего критерия Фишера с использованием программы GraphPad InStat в режиме реального времени (<http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>). Для выявления значимой связи с артериальной гипертензией и ишемическим инсультом носительства сочетания аллелей/генотипов - генетических комбинаций, содержащих n аллелей (где $n \geq 1$), применяли программное обеспечение APSampler (<http://apsampler.sourceforge.net/>), использующее метод Монте-Карло и Байесовскую непараметрическую статистику [138]. В APSampler также включена программа, позволяющая определять значимость ассоциаций каждого найденного основным алгоритмом сочетания аллелей с признаком по значениям точного критерия Фишера или критерия χ^2 , скорректированного по Йетсу, с расчётом ОШ и 95% ДИ. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, при условии, что 95% ДИ не пересекал 1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнительный анализ демографических и клинических особенностей, частоты и структуры модифицируемых факторов риска в основной группе и в группе сравнения

Демографическая и клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 9. При исследовании структуры модифицируемых факторов риска у пациентов основной группы были выявлены следующие особенности - основным фактором риска инсульта была артериальная гипертензия, что сопоставимо с данными ранее выполненных исследований [17,64,83,91,129]. В основной группе АГ была выявлена у ста восьмидесяти четырёх больных (92%). Из них у восьмидесяти одного (44%) пациента продолжительность АГ составила более 10 лет, у ста трёх больных (56%) менее 10 лет. В группе сравнения количество больных с АГ и продолжительность АГ были достоверно меньше, чем в основной группе (табл. 9). До развития инсульта в основной группе среднее систолическое АД по анамнестическим данным составило 143 ± 17 мм рт. ст., среднее диастолическое АД - 88 ± 9 мм рт. ст., что было достоверно выше, чем в группе сравнения: 135 ± 18 мм рт. ст. и 83 ± 7 мм рт. ст. (табл. 9). Аналогичные различия касались и анамнестических указаний на максимальные показатели систолического и диастолического АД (табл. 9).

В основной группе более половины пациентов (54%) имели ИБС в анамнезе, а средняя продолжительность ИБС в этой группе составила $8,9 \pm 6,0$ лет. В группе сравнения частота ИБС составила 49%, а продолжительность – $8,5 \pm 7,7$ лет, что не отличалось от основной группы. Другим важным фактором риска инсульта в основной группе была мерцательная аритмия, которая отмечена в 39,5% наблюдений, что было достоверно больше, чем в группе сравнения (12,3%). Продолжительность мерцательной аритмии в основной группе составила $8,3 \pm 9,1$ лет, что было достоверно дольше, чем в группе сравнения – $4,1 \pm 5,1$ (табл. 9).

В основной группе чаще, чем в группе сравнения, выявлялись пациенты с

сахарным диабетом II типа: 16,5% и 7,0% соответственно (табл. 9). Несмотря на большую частоту сахарного диабета в основной группе, различий в среднем уровне глюкозы между основной группой и группой сравнения во время пребывания в стационаре не было установлено (табл. 9), что отражало адекватную коррекцию уровня глюкозы у больных с СД в острейший период ишемического инсульта. В то же время, при анализе уровня глюкозы в подгруппах, разделённых по патогенетическому варианту ишемического инсульта, выявлены определённые различия (табл. 10). Так, отмечались достоверные различия в уровне глюкозы (табл. 10) между подгруппами с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультами, подгруппами с неустановленным и кардиоэмболическим инсультами и подгруппами с лакунарным и кардиоэмболическим инсультами ($t>3,89$, $p<0,001$). Кроме этого, при сопоставлении с группой сравнения уровень глюкозы был достоверно выше у больных с атеротромботическим инсультом и достоверно ниже у больных с кардиоэмболическим инсультом ($t>3,02$, $p<0,003$). Также наблюдалась тенденция к достоверным различиям в уровне глюкозы между подгруппой с лакунарным инсультом и группой сравнения ($t=1,91$, $p=0,058$). Эти различия были обусловлены числом больных с сахарным диабетом и уровнем глюкозы в каждой из подгрупп. Наиболее часто больные с сахарным диабетом выявлялись в подгруппе с атеротромботическим (64,5%) и лакунарным (69,3%) подтипами инсульта, менее часто – в подгруппе с кардиоэмболическим (26,8%) подтипом. Полученные результаты указывали, что, несмотря на удовлетворительный контроль глюкозы в остром периоде инсульта во всей группе, при атеротромботическом и лакунарном инсультах уровень глюкозы требует более тщательного наблюдения.

В основной группе также чаще, чем в группе сравнения, выявлялись пациенты с повышенным индексом массы тела (ИМТ): 56% и 40%, при этом средний вес и средний ИМТ были также достоверно больше в основной группе (табл. 9).

Таблица 9

Клинико-демографическая характеристика больных, (M ± SD)

Показатели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=155)	p
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%)	н/д
Рост (см)	168,9±8,2	166,9±18,9	*
Вес (кг)	78,9±14,03	75,1±17,4	*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±4,2	26,4±5,8	*
ИМТ>25 кг/м ² , n (%)	112 (56%)	62 (40%)	**
Артериальная гипертензия, n (%)	184 (92%)	103 (66,5%)	**
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 (до инсульта)	143±17	135±18	*
Среднее ДАД (до инсульта)	88±9	83±7	*
Среднее САД (в клинике, СМАД)	137±19 [#]	134±17	-
Среднее ДАД (в клинике, СМАД)	82±8 [#]	81±6	-
Макс. САД (до инсульта)	187±25	179±23	**
Макс. ДАД (до инсульта)	104±11	96±11	**
Макс. САД (в клинике, СМАД)	201±34 [#]	183±26	**
Макс. ДАД (в клинике, СМАД)	110±15 [#]	98±14	**
ИБС, n (%)	108 (54%)	76 (49%)	н/д
Продолжительность ИБС, лет	8,9±5,9	8,5±7,7	н/д
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	н/д
Употребление алкоголя, n (%)	57 (28,5%)	12 (7,7%)	*
Употребление алкоголя, лет	21,1±13,1	22,2±7,3	н/д
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	н/д
†Глюкоза (ммоль/л)	5,9±2,7	5,7±1,3	н/д

Примечание:

н/д – различия статистически недостоверны (p>0,05);

* - различия статистически достоверны при p<0,05;

** - различия статистически достоверны при p<0,01;

- различия статистически достоверны до и после инсульта;

† - связь с патогенетическим механизмом представлена в табл. 10

Таблица 10

Лабораторные показатели у пациентов с разными патогенетическими вариантами ишемического инсульта

Анализируемая группа	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	Глюкоза (ммоль/л)
ОГ (n=200)	5,52±2,14*	1,56±0,69	5,87±2,69
АТ (n=94)	5,87±3,2*	1,70±0,85 [#]	6,33±2,26 ^{•♦}
КЭ (n=44)	5,75±3,4	1,38±0,54	4,95±0,85
ЛК (n=22)	5,64±2,4	1,81±0,63	6,2±1,17 [•]
ГД (n=4)	4,83±1,18	1,56±0,71	5,84±1,13
НЭ (n=36)	5,21±0,83	1,39±0,64	5,73±0,43 [•]
ГС (n=155)	5,0±2,11	1,48±0,93	5,65±1,28

Где: ОГ - основная группа
 АТ - атеротромботический инсульт
 КЭ - кардиоэмболический инсульт
 ЛК - лакунарный инсульт
 ГД - гемодинамический инсульт
 НЭ - инсульт неясной этиологии
 ГС - группа сравнения

* - достоверные отличия от группы сравнения;

[#] - достоверные отличия от групп с кардиоэмболическим инсультом, с неустановленным механизмом инсульта и с группой сравнения;

[•] - достоверные отличия от группы с кардиоэмболическим инсультом;

[♦] - достоверные отличия от группы сравнения

Содержание холестерина в основной группе превышало аналогичные показатели в группе сравнения (табл. 9), в то время как различий в уровне триглицеридов между основной группой и группой сравнения не было (табл. 9). Разделение по патогенетическому механизму инсульта позволило установить некоторые особенности в уровнях холестерина и триглицеридов в каждой из подгрупп (табл. 10). Так, в подгруппе с кардиоэмболическим вариантом инсульта наблюдалась тенденция к достоверным различиям в уровне общего холестерина (ниже) по отношению к группе сравнения: $t=1,79$, $p=0,075$. В подгруппе с атеротромботическим инсультом уровень общего холестерина был достоверно выше, чем в группе сравнения: $t=2,58$, $p=0,01$. Уровень триг-

лицидиров (табл. 10) наиболее высоким был у пациентов с атеротромботическим инсультом, и он достоверно отличался от уровня триглицеридов у больных с кардиоэмболическим инсультом, у больных с неустановленным механизмом инсульта и от уровня триглицеридов в группе сравнения ($t > 2,31$, $p < 0,024$).

В основной группе 80 (40%) пациентов курили, стаж курения на момент исследования составил 34 ± 12 лет, что достоверно отличалось от частоты и продолжительности курения в группе сравнения (табл. 9). Злоупотребление алкоголем отмечалось у 28,5% пациентов основной группы (достоверно чаще, чем в группе сравнения, табл. 9), причём все они были в возрасте старше 50 лет. Продолжительность приёма алкоголя составила 21 ± 13 лет (табл. 9) и не отличалась от группы сравнения.

При изучении семейного анамнеза выясняли наличие у ближайших родственников (родители, сибсы) цереброваскулярных заболеваний (ишемический или геморрагический инсульт, или просто инсульт без дифференциации по типу). В основной группе отягощённый наследственный анамнез по инсульту и отягощённая наследственность по факторам риска инсульта имели место в 34% и 68% наблюдений соответственно, что было достоверно чаще, чем в группе сравнения: 22% и 39%, соответственно (табл. 9).

Различия между группами также затрагивали частоту нескольких факторов риска у каждого больного. В основной группе сочетание 3 и более модифицируемых факторов было отмечено у 101 человека (50,5%), в то время как в группе сравнения только у 53 (34,8%) больных: $\chi^2 = 8,80$, $p = 0,003$, ОШ=1,96, 95% ДИ=1,25-3,10. При этом в основной группе наиболее часто комбинации факторов риска были составлены из артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе и мерцательной аритмии.

Таким образом, сравнение частоты факторов риска и их структуры показывает достоверные различия между основной группой и группой сравнения. Полученные данные совпадают с популяционными различиями указанных

выше факторов риска при сравнении пациентов с ишемическим инсультом и пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (107,252, 286).

3.2 Структура патогенетических механизмов инсультов

При анализе структуры патогенетических механизмов инсультов установлено, что большинство пациентов перенесли атеротромботический инсульт - 94 человек (47%, табл. 11), в том числе 59 мужчин (47,9%) и 35 женщин (45,5%). Сорок четыре пациента (22%, табл. 11) перенесли кардиоэмболический инсульт, из них 33 мужчины (26,8%) и 11 женщин (14,3%) – тенденция к достоверным различиям при $\chi^2=3,64$, $p=0,056$, ОШ=2,20, 95% ДИ=0,98-5,01. У 22 пациентов (11%) наблюдался лакунарный инсульт: 15 мужчин (12,2%) и 7 (9,1%) женщин (табл. 11). У остальных 40 пациентов (18%) механизм инсульта установить не удалось.

3.3 Локализация и размеры ишемического очага

Нейровизуализационные методы исследования (МРТ/КТ головного мозга) проведены всем больным с ишемическим инсультом (200 человек), в том числе, детальные размеры очагов и их локализация изучены у 173 пациентов. У 27 пациентов имелись только заключения об ишемическом характере инсульта, а описания размеров очагов отсутствовали. В целом преобладали больные с очагами малых и средних размеров – 104 (60,1%) (табл. 12).

У 102 больных очаг локализовался в левом полушарии, в том числе в 88 наблюдениях в бассейне внутренней сонной артерии, в 14 – в бассейне задней мозговой артерии. У 98 больных ишемический процесс находился в правом полушарии: 83 во внутренней сонной артерии, 15 – в задней мозговой артерии.

Таблица 11

Патогенетические механизмы ишемических инсультов

Патогенетический вариант инсульта	n (%)
Атеротромботический	94 (47%)
Кардиоэмболический	44 (22%)
Лакунарный	22 (11%)
Инсульт неясной этиологии	40 (20%)

Таблица 12

Размеры ишемических очагов

№	Размеры очагов	n (%)
1.	Обширные очаги: 71 см ³ и более	28 (16,2%)
2.	Крупные очаги: 31-70 см ³	41 (23,7%)
3.	Средние очаги: 16-30 см ³	56 (32,4%)
4.	Малые очаги: 5-15 см ³ , в том числе лакунарные инфаркты	48 (27,7%)

Таблица 13

Локализация и сторона ишемического очага

Локализация и сторона очага инсульта	Основная группа с ишемическим инсультом		
	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Всего n (%)
ИИ в ЛВСА	54 (49,5%)	34 (53,1%)	88 (50,9%)
ИИ в ПВСА	51 (46,8%)	28 (43,7%)	79 (45,7%)
ИИ в ЛЗМА	3 (2,8%)	1 (1,6%)	4 (2,3%)
ИИ в ПЗМА	1 (0,9%)	1 (1,6%)	2 (1,1%)

Где: ЛВСА – левая внутренняя сонная артерия
 ПВСА – правая внутренняя сонная артерия
 ЛЗМА – левая задняя мозговая артерия
 ПЗМА – правая задняя мозговая артерия

При анализе гендерных особенностей локализации очага (правое/левое полушарие, бассейн) достоверных различий не выявлено (табл. 13).

3.4 Особенности клинической картины в основной группе

В целом основная группа была сбалансирована по тяжести инсульта, и не отмечалось достоверных различий между частотой лёгких, среднетяжёлых и тяжёлых случаев инсульта ($\chi^2=5,42$, $df=2$, $p=0,067$). Также группы были полностью сбалансированы с учётом тяжести инсульта и его полушарной локализации (правое/левое): χ^2 для линейности - 4,89, $p=0,026$.

Таблица 14

Тяжесть инсульта и локализация ишемического очага

Тяжесть ИИ (n=173)	Локализация ишемического очага			
	ЛВСА (n=88)	ПВСА (n=79)	ЛЗМА (n=4)	ПЗМА (n=2)
Лёгкий инсульт (n=70)	30 (34,2%)	39 (49,4%)	1 (25%)	0
Инсульт средней тяжести (n=58)	29 (32,9%)	24 (30,4%)	3 (75%)	2 (100%)
Тяжёлый инсульт (n=45)	29 (32,9%)	16 (20,2%)	0	0

Таблица 15

Тяжесть инсульта и размеры ишемического очага

Тяжесть ИИ (n=173)	Размеры ишемического очага			
	Обширные $\geq 71 \text{ см}^3$ (n=28)	крупные 31-70 см^3 (n=41)	средние 16-30 см^3 (n=56)	малые 5-15 см^3 (n=48)
Лёгкий инсульт (n=70)	2 (7,15%)	7 (17,1%)	30 (53,6%)	31 (64,6%)
Инсульт средней тяжести (n=58)	9 (32,15%)	18 (43,9%)	19 (33,9%)	12 (25%)
Тяжёлый инсульт (n=45)	17 (60,7%)	16 (39%)	7 (12,5%)	5 (10,4%)

Изучение клинической картины в основной группе проводилось с учётом гендерных различий, локализации и стороны очага инсульта (табл. 14). Как следует из табл. 14 в обеих группах наиболее часто ишемический очаг локализовался в бассейне внутренней сонной артерии – 167 наблюдений, в том числе у 88 пациентов (50,9%) - в левой ВСА и у 79 пациентов (45,7%) – в правой ВСА (табл. 14). При этом, инсульты в левом полушарии отмечались у

54 мужчин (43,9%) и у 34 женщин (44,2%). В правом полушарии инсульты в 51 случае были у мужчин (41,6%), в 28 наблюдениях у женщин (36,7%).

При анализе связи между клинической тяжестью инсульта и размерами ишемического очага (табл. 15) необходимо отметить сильную, достоверную корреляцию между тяжестью инсульта и размерами очага для всей группы ($r=0,43$, $p=0,0037$). Особенно сильная корреляционная связь между размерами очага и тяжестью инсульта отмечалась в подгруппе с обширными ($\geq 71 \text{ см}^3$) очагами, со средними ($16-30 \text{ см}^3$) и с малыми очагами ($5-15 \text{ см}^3$): $r>0,47$, $p<0,0021$ (табл. 15).

К концу острого периода отмечалось достоверное улучшение показателей по Скандинавской шкале ($p<0,05$), а также незначительно выраженное ограничение повседневной жизнедеятельности по шкале Бартел. На момент выписки из стационара - лёгкий неврологический дефицит был выявлен у 71,7% пациентов, средний – у 24,5%, тяжёлый – у 3,8%.

3.5 Результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в основной группе и в группе сравнения

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось при помощи портативной системы BR-102 SCHILLER AG (Швейцария) на 5-6 дни заболевания на фоне антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, блокаторы АТР II типа, β -блокаторы). Мониторирование проводилось согласно международному протоколу. Целью антигипертензивной терапии являлось максимальное приближение систолического и диастолического АД к оптимальным для пациента. При отсутствии указаний на оптимальные показатели АД, к показателям, обозначенным в клинических рекомендациях.

Результаты суточного мониторирования АД в основной группе и в группе сравнения отражены в табл. 16.

Как следует из табл. 16 в основной группе среднее систолическое АД составило 137 ± 19 мм рт. ст., среднее диастолическое АД - 82 ± 8 мм рт. ст. и не отличалось достоверно от аналогичных показателей в группе сравнения.

Эти данные указывали на адекватное снижение артериального давления в основной группе к 5-6 дню заболевания.

При сопоставлении максимальных показателей САД и ДАД и вариабельности САД, ДАД и СредАД между основной группой и группой сравнения были установлены достоверные различия (табл. 16). Так, максимальное САД в основной группе составило 201 ± 34 мм рт. ст. и максимальное ДАД - 110 ± 15 мм рт. ст., что было достоверно выше, чем в группе сравнения. В основной группе вариабельность САД, ДАД и СредАД составила соответственно: $22,3 \pm 9,7$, $18,9 \pm 9,9$ и $18,2 \pm 8,5$ мм рт. ст., что также достоверно отличалось от аналогичных показателей в группе сравнения (табл. 16). Таким образом, основным отличием больных в остром периоде инсульта от группы сравнения является достоверно большие значения САД и ДАД и достоверно повышенная вариабельность систолического, диастолического и среднего АД. Полученные результаты можно рассматривать как нарушение механизмов регуляции АД в остром периоде ишемического инсульта, а результаты вариабельности артериального давления по данным СМАД принимать во внимание при проведении антигипертензивной терапии.

Таблица 16

Результаты СМАД в основной группе и в группе сравнения

Показатель (мм рт. ст.)	Основная группа	Группа сравнения
Среднее САД	137 ± 19	134 ± 17
Среднее ДАД	82 ± 8	81 ± 6
Максимальное САД	$201 \pm 34^{**}$	183 ± 26
Максимальное ДАД	$110 \pm 15^{**}$	98 ± 14
Вариабельность САД	$22,3 \pm 9,7^{**}$	$19,5 \pm 6,9$
Вариабельность ДАД	$18,9 \pm 9,9^*$	$16,9 \pm 7,1$
Вариабельность СредАД	$18,2 \pm 8,5^*$	$16,4 \pm 6,3$

Примечание: : * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Другим аспектом оценки показателей АД в остром периоде

ишемического инсульта было сопоставление результатов СМАД в клинике с данными измерения АД в домашних/поликлинических условиях. В результате сравнения были выявлены следующие особенности. В основной группе различия в среднем и максимальном САД и ДАД на основании СМАД в клинике и обычного измерения АД в домашних/поликлинических условиях достоверно различались (табл. 17). При этом показатели среднего САД и ДАД в клинике оказались ниже, но в пределах рекомендуемых клиническими руководствами значений, чем данные до инсульта в домашних условиях. Это указывало на адекватную антигипертензивную терапию в остром периоде инсульта. В то же время, максимальные показатели САД и ДАД в клинике оказались достоверно выше аналогичных значений, полученных в домашних/поликлинических условиях. Это отражало нестабильность и повышенную вариабельность АД в первые дни инсульта, несмотря на адекватное снижение средних показателей систолического и диастолического АД.

Таблица 17

Сравнительный анализ АД в остром периоде инсульта (на 5-7 дни, СМАД) и по анамнестическим данным в домашних/поликлинических условиях в основной группе и в группе сравнения

Показатели АД (мм рт. ст.)	Основная группа	
	Стационар	Дом/поликлиника
Среднее САД	137±19	143±17
Среднее ДАД	82±8	88±9
Максимальное САД	201±34*	187±25
Максимальное ДАД	110±15*	104±11
Показатели АД (мм рт. ст.)	Группа сравнения	
	Стационар	Дом/поликлиника
Среднее САД	134±17	135±18
Среднее ДАД	81±6	83±7
Максимальное САД	183±26	179±23
Максимальное ДАД	98±14	96±11

* - различия достоверны между СМАД в стационаре и измерением АД в домашних/поликлинических условиях, $p < 0,05$

В группе сравнения достоверных различий в средних и максимальных показателях САД и ДАД между результатами в домашних/поликлинических и в стационарных условиях (СМАД) не было установлено (табл. 17).

Кроме этого, в основной группе и в группе сравнения на показатели артериального давления по результатам СМАД изучалось влияние следующих факторов:

1. Гендерной принадлежности
2. Продолжительности АГ
3. Тяжести (степени) АГ
4. Клинической тяжести инсульта
5. Патогенетического механизма инсульта
6. Локализации ишемического очага
7. Размеров ишемического очага

Гендерная принадлежность и результаты СМАД в основной группе и в группе сравнения

Таблица 18

Гендерные особенности и показатели СМАД в основной группе и в группе сравнения

Показатели АД (мм рт. ст.)	Основная группа (n=200)		Группа сравнения (n=155)	
	ж (n=77)	м (n=123)	ж (n=69)	м (n=86)
Среднее САД	135±18*	140±20 [#]	131±16	135±19
Среднее ДАД	81±6*	84±9*	80±6	82±6
Максимальное САД	197±33	206±36	180±24	184±27
Максимальное ДАД	109±18,0	111±14	97±16	100±11
Вариабельность САД	23,9±8,3	21,8±12,6*	18,6±5,2	19,8±7,6
Вариабельность ДАД	20,6±9,1	16,9±13,0*	15,1±6,1	17,9±7,5
Вариабельность СредАД	18,8±7,2	17,4±11,5*	14,7±5,5	17,2±6,7

* - различия не достоверны от группы сравнения

[#] - тенденция к достоверным отличиям от группы сравнения (p=0,071)

При сравнительном анализе основной группы и группы сравнения с учётом гендерных различий также выявлены достоверные различия (при

$t=1,98$ и $p=0,05$) в уровнях среднего и максимального САД и ДАД (табл. 18).

При изучении вариабельности систолического, диастолического и среднего АД у женщин были отмечены достоверные различия между группами для вариабельности систолического, диастолического и среднего АД (табл. 18). У мужчин достоверных различий в вариабельности АД не выявлено.

Продолжительность АГ и результаты СМАД в основной группе и в группе сравнения

При анализе связи между показателями артериального давления по результатам суточного мониторирования и продолжительностью артериальной гипертензии выявлена положительная корреляционная связь между длительностью АГ и показателями АД в острый период инсульта: $r=0,38$, $p=0,024$. Это отмечалось как в подгруппе с АГ 1 степени, так и у больных АГ 2 степени.

Вне зависимости от степени АГ, при её продолжительности более 10 лет отмечалось достоверное увеличение среднесуточных величин САД и ДАД по сравнению с больными с продолжительностью АГ менее 10 лет (табл. 19).

Таблица 19

Связь показателей АД в острый период ИИ с длительностью АГ

Показатели АД (мм рт. ст.)	АГ \leq 10 лет (n=81)	АГ > 10 лет (n=103)
Среднее САД	133 \pm 16*	141 \pm 20
Среднее ДАД	79 \pm 7*	84 \pm 9
Максимальное САД	194 \pm 31*	209 \pm 36
Максимальное ДАД	107 \pm 13*	113 \pm 18
Вариабельность САД	19,7 \pm 7,8*	24,2 \pm 11,1
Вариабельность ДАД	17,3 \pm 8,4*	20,9 \pm 11,6
Вариабельность СредАД	17,9 \pm 7,3*	18,8 \pm 10,3

* - отличия между группами с АГ \leq и >10 лет достоверны, $p<0,05$

Патогенетический механизм инсульта и результаты СМАД

Другим направлением оценки показателей АД в острый период

ишемического инсульта было изучение связи между патогенетическим механизмом инсульта и данными АД по результатам суточного мониторинга. Эти данные отражены в табл. 20.

Таблица 20

Патогенетический вариант инсульта и результаты СМАД

Показатели СМАД	АТ (94)	КЭ (44)	ЛК (22)	ГД (4)	НЭ (36)
Сред. САД	139±16	135±20	137±18	136±15	138±19
Сред. ДАД	86±9	80±7*	83±6	78±8	79±6 [#]
max САД	208±36	193±30*	197±34	182±32	199±33
max ДАД	114±16	106±14*	111±19	105±7	107±9
Вариабельность САД	26±11	24±10	21±8*	20±8	19±13*
Вариабельность ДАД	20±10	22±11	17±7 [•]	18±9	17±9 [•]
Вариабельность СредАД	19±11	21±9	17±7	18±10	16±8

АТ - атеротромботический инсульт, КЭ – кардиоэмболический инсульт, ЛК – лакунарный инсульт, ГД – гемодинамический инсульт, НЭ - инсульт неясной этиологии

* - различия достоверны по сравнению с группой с АТ инсультом

[#] - различия достоверны по сравнению с группой с АТ и с ЛК инсультом

[•] - различия достоверны по сравнению с группой с КЭ инсультом

Таблица 21

Тяжесть инсульта и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Тяжесть инсульта		
	Лёгкий инсульт (n=70)	Инсульт средней тяжести (n=58)	Тяжёлый инсульт (n=45)
Сред. САД	135±17	139±20	136±19
Сред. ДАД	79±8*	83±7	84±9
max САД	195±32 [#]	216±36	205±34
max ДАД	106±15 [#]	113±14	109±15
Вариабельность САД	19±9*	23±11	24±9
Вариабельность ДАД	18±9	20±9	19±11
Вариабельность СредАД	17±8	19±9	19±8

* - различия достоверны по сравнению с группами с инсультом средней тяжести и тяжёлым инсультом

[#] - различия достоверны по сравнению с группой с инсультом средней тяжести

Как следует из табл. 20 выявлены определённые различия в уровне сред-

них и максимальных показателей АД и вариабельности АД между группами с различными патогенетическими вариантами инсультом

Тяжесть инсульта и результаты СМАД

Результаты изучения связи между тяжестью инсульта и показателями АД отражены в табл. 21.

При анализе отмечены достоверно менее выраженные изменения среднего диастолического АД, а также меньшие максимальные показатели САД и ДАД и вариабельности САД в группе с лёгким инсультом. Полученные результаты могут отражать нарастающее с тяжестью инсульта ухудшение регуляции АД.

Размеры ишемического очага и результаты СМАД

Далее нами оценивалось влияние размеров очага на показатели артериального давления (табл. 22).

Таблица 22

Размеры ишемического очага и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Размеры ишемического очага			
	обширные $\geq 71 \text{ см}^3$, n=28	крупные 31-70 см^3 , n=41	средние 16-30 см^3 , n=56	малые 5-15 см^3 , n=48
Сред. САД	139±20	140±19	136±20	135±17
Сред. ДАД	85±11	81±8	81±10	78±7*
max САД	211±35	206±33	197±34	192±32 [#]
max ДАД	113±16	111±14	108±15	106±12*
Вариабельность САД	24±12	23±12	21±8	20±8
Вариабельность ДАД	21±11	21±10	17±8*	18±9
Вариабельность СредАД	20±11	20±9	16±8*	17±8

* - различия достоверны по сравнению с группой с инсультом с обширными очагами

[#] - различия достоверны по сравнению с группами с инсультом с обширными очагами и с крупными очагами

При анализе отмечены достоверно менее выраженные изменения среднего диастолического АД, а также меньшие максимальные показатели САД и ДАД и вариабельности САД в группах с малыми и средними по размерам очагами.

Далее в этом разделе мы объединили соответственно группы с обширными и крупными очагами и группы с малыми и средними очагами. При объединённом анализе достоверные различия ($t > 2,18$, $p < 0,031$) отмечались по всем проанализированным показателям за исключением показателей среднего САД.

Полученные результаты, также как и при тяжёлых инсультах, могут отражать нарастающее с размерами ишемического поражения, ухудшение регуляции АД.

Локализация ишемического очага и результаты СМАД

Заключительным аспектом явилось сопоставление локализации ишемического очага и показателей артериального давления (табл. 23).

Таблица 23

Локализация ишемического очага и результаты СМАД

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Локализация ишемического очага			
	ЛВСА (n=88)	ПВСА (n=79)	ЛЗМА (n=4)	ПЗМА (n=2)
Сред. САД	135±18	138±19	137±19	136±18
Сред. ДАД	83±8	86±9	81±8	80±9
max САД	197±32	203±35	198±34	199±36
max ДАД	109±15	110±14	109±14	112±17
Вариабельность САД	23±12	21±8	20±7	21±9
Вариабельность ДАД	18±10	19±11	18±11	17±8
Вариабельность СредАД	18±8	19±9	17±10	16±9

Как следует из табл. 23 связи между показателями АД и локализацией ишемического очага не установлено.

ПРИЛОЖЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР I

Больная В., 55 лет поступила в неврологическое отделение ГКБ № 1 с жалобами на слабость в правых конечностях, затруднения при ходьбе, речевые нарушения, головные боли диффузного характера, головокружение.

Анамнез заболевания: заболела остро, когда утром после сна появились речевые нарушения, слабость в правых конечностях, головокружение, однократная рвота на фоне повышения АД до 210/105 мм рт.ст. По СМП госпитализирована в городскую клиническую больницу № 1.

В анамнезе: в течение 8 лет страдает артериальной гипертензией, с максимальным повышением АД до 170/90 мм рт. ст., адаптирована к АД 140/85 мм рт.ст., гипотензивные препараты принимала нерегулярно. При осмотре: состояние средней тяжести, АД 170/90 мм рт.ст., ЧСС 84 в мин. Повышенного питания, ИМТ 32 (норма 18,5-25,0). Результаты мониторинга

В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована в месте, во времени и собственной личности, менингеальных симптомов нет. Центральный прозопарез слева. Дизартрия. Правосторонний гемипрез - до 3 баллов в руке, до 4 баллов в ноге. Сухожильные рефлексы D>S, с расширением рефлексогенных зон. Мышечный тонус существенно не изменён. Симптом Бабинского справа. Гемигипестезия справа.

Общий анализ крови: Нв – 135 г/л, эритроциты – $4,57 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты - 280×10^9 /л, эозинофилы -2, палочкоядерные – 2, сегментоядерные – 73, лимфоциты – 26, моноциты – 6, СОЭ - 23 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, мочевины - 4,7 ммоль/л, креатинин – 67,0 мкмоль/л, билирубин – 16 мкмоль/л, прямой – 0, непрямой – 16,0 мкмоль/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л.

Липидный профиль: общий холестерин – 5,7 ммоль/л, ЛПВП – 1,7 ммоль/л, ЛПНП – 3,8 ммоль/л, ЛПОНП – 0,5 ммоль/л, триглицериды - 0,9

ммоль/л, индекс атерогенности – 3,4.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов магистральных отделов головы: УЗ-признаки атеросклеротических изменений сонных и позвоночных артерий. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий в костном канале на уровне С₅₋₆.

КТ головного мозга: обширный инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии.

Клинический диагноз:

Основной: Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, атеротромботический подтип. Правосторонний гемипарез, гемигипестезия справа, дизартрия.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Ожирение 2 степени (ИМТ 32), абдоминально-конституциональный тип.

За время нахождения в стационаре состояние пациентки улучшилось: уменьшилась степень выраженности правостороннего гемипареза – до 4 баллов в руке и до 4,5 балла в ноге. Пациентка самостоятельно передвигается и себя обслуживает.

Таким образом, у пациентки в возрасте 55 лет развился ишемический инсульт на фоне артериальной гипертензии, ожирения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР II

Больной Н. 67 лет, поступил в неврологическое отделение ГКБ № 1 с жалобами на отсутствие движений в левой руке и выраженную слабость в левой ноге, затруднения при ходьбе, вялость. Других активных жалоб на момент осмотра не предъявлял.

Анамнез заболевания: днём на фоне психо-эмоциональной нагрузки появилась слабость в левых конечностях. Бригадой СМП госпитализирован в неврологическое отделение ГКБ № 1.

Из анамнеза: в течение 15 лет страдает ГБ 2 ст. III, риск 4, ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения, III ФК, нарушение ритма сердца

по типу постоянной формы фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков, ХСН IIА, ФК II. Постоянно получал антиагреганты и гипотензивную терапию.

Вредные привычки - курение: выкуривал до 2 пачек сигарет в день.

При осмотре: состояние тяжёлое, вял, адинамичен, АД 158/90 мм рт.ст., ЧСС 84 в мин.

Неврологический статус: в сознании, заторможен, на вопросы отвечает односложно, команды выполняет с трудом, дизартрия. Менингеальных симптомов нет. Глазные щели D<S, движения глазных яблок в полном объёме, нистагма и диплопии нет. Сглажена левая носогубная складка, девиация языка влево. Глотание и фонация не нарушены. Гемипарез слева, до плегии в руке, глубокий парез левой нижней конечности до 2,5 балла. Симптом Бабинского слева, рефлексы орального автоматизма с 2 сторон. Чётких расстройств чувствительности не выявлено. Координаторные пробы проверить не удалось из-за плегии в левой руке и глубокого пареза в левой ноге. Функцию тазовых органов контролирует. Сам себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи.

Общий анализ крови: Нв – 127 г/л, эритроциты – $4,23 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты - 380×10^9 /л, эозинофилы -3, палочкоядерные – 3, сегментоядерные – 68, лимфоциты – 18, моноциты – 5, СОЭ - 18 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок – 65 г/л, мочевины - 4,9 ммоль/л, креатинин – 75,2 мкмоль/л, билирубин – 18 мкмоль/л, прямой – 0, непрямой – 18,0 мкмоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л.

Липидный профиль: общий холестерин – 5,5 ммоль/л, ЛПВП – 1,8 ммоль/л, ЛПНП – 3,6 ммоль/л, ЛПОНП – 1,7 ммоль/л, триглицериды- 0,7 ммоль/л, Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов магистральных отделов головы: УЗ-признаки стенозирующего атеросклероза БЦА: стеноз правой ОСА в области бифуркации до 30% небольшой гетерогенной АСБ с ровными краями, стеноз левой ВСА до 45% гетерогенной с преобладанием гиперэхогенного компонента и акустической

тенью АСБ. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий в костном канале на уровне С₃₋₅.

МРТ головного мозга: в бассейне правой средней мозговой артерии зона острой ишемии.

Клинический диагноз:

Основной: Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии, кардиоэмболический подтип. Глубокий левосторонний гемипарез (до пареза в руке).

Сопутствующий: Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга. Стенозирующий атеросклероз БЦА. Гипертоническая болезнь 2 стадии, III, риск 4. ИБС: стенокардией напряжения, III ФК, нарушение ритма сердца по типу постоянной формы фибрилляции предсердий с тахисистолией желудочков, ХСН IIА, ФК II.

За время нахождения в стационаре состояние пациента улучшилось: уменьшилась степень выраженности левостороннего гемипареза – до 3 баллов в руке и до 4 баллов в ноге. Пациент самостоятельно передвигается и себя обслуживает.

Таким образом, у пациента в возрасте 67 лет, с наличием таких факторов риска, как курение, развился кардиоэмболический инсульт на фоне кардиальной патологии и артериальной гипертензии.

Глава IV

Полиморфизмы генов, регулирующих артериальное давление, и артериальная гипертензия в основной группе и в группе сравнения

На сегодняшний день в литературе имеется немало работ, посвящённых исследованию полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Показано, что аллели генов *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СУР11В2* ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском и чаще встречаются у пациентов с АГ, ИБС, гипертрофической кардиомиопатией и ХСН по сравнению с популяцией здоровых индивидуумов [76,77,65,87,68,253,121,164,249]. В ряде исследований показана связь этих полиморфизмов с развитием ОНМК, что в первую очередь обуславливается артериальной гипертензией [33,105,121]. Всё это подчёркивает важность дальнейшего изучения генетических полиморфизмов, ассоциированных с АГ, в развитии ОНМК, что позволит оптимизировать профилактику ОНМК.

На первом этапе нашего исследования был проведён анализ полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СУР11В2* и их частота в основной группе и в группе сравнения.

4.1 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ACE* В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Ген *ACE* локализован на 17q23. Наиболее функционально значимо включение/удаление (I/D) последовательности из 287 нуклеотидов в 16-м интроне гена *ACE* [133]. Удаление последовательности - делеция (D/D) [rs4646994] сопровождается повышением образования ангиотензина II и увеличением вероятности развития АГ [Rigat В., 1990].

Полиморфизмы гена *ACE* были определены у всех больных основной группы и у 124 человек из контрольной. Характеристика полиморфных вариантов данного гена представлена в табл. 24.

В ранее опубликованных работах [199] установлена ассоциация *D/D*-генотипа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сосудистыми осложнениями, в том числе с инсультом. Как следует из табл. 25, в нашем исследовании больные основной группы также демонстрировали большую частоту *D/D* генотипа (29% и 19,35%) и аллеля *D* (53,75% и 48,38%) по сравнению с группой сравнения при тенденции к статистически значимым различиям ($p=0,07$). Кроме этого, имелась корреляция между генотипом и уровнем АД: генотип *D/D* коррелировал с более высоким уровнем сист. и диаст. АД: $r>0,31$, $p<0,048$.

Таблица 24

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм I/D гена ACE				
Генотипы и аллели	Основная группа (n=200)	Группа сравнения (n=124)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	43 (21,5%)	28 (22,58%)	0,9 (0,5-1,6)	0,008 (0,9)
Генотип <i>I/D</i>	99 (49,5%)	72 (58,07%)	0,7 (0,4-1,1)	1,9 (0,1)
Генотип <i>D/D</i>	58 (29%)	24 (19,35%)	1,7 (0,9-2,9)	3,2 (0,07)
Аллель <i>I</i>	185 (46,25%)	128 (51,62%)	0,8 (0,6-1,1)	1,5 (0,2)
Аллель <i>D</i>	215 (53,75%)	120 (48,38%)	1,2 (0,9-1,7)	1,5 (0,2)

4.1.1 Полиморфизмы гена ACE у пациентов с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм гена *ACE* был определён у 184 пациентов с основной группой с АГ и у 103 пациентов группы сравнения с АГ. Результаты генотипирования полиморфного локуса гена *ACE* представлены в табл. 25. На сегодняшний день накоплено много данных об ассоциации *D/D* генотипа с артериальной гипертонией [15,50,199,247,275]. В нашей выборке также показана тенденция к достоверным различиям в частоте *D/D* генотипа между основной группой и группой сравнения: 29,4% (54 больных, 33 мужчины/21 женщина)

и 19,4% (20 пациентов, 11 мужчин/9 женщин). Подобная ассоциация у больных с АГ может отражать значение аллеля *D* и *D/D* генотипа не только в развитии артериальной гипертензии, но и в предрасположенности к развитию инсульта.

Так же, как и при анализе всей группы, имелась корреляция между генотипом и уровнем АД: генотип *D/D* коррелировал с более высоким уровнем сист. и диаст. АД: $r > 0,35$, $p < 0,053$.

Таблица 25

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у пациентов с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа + АГ n=184	Группа сравнения + АГ n=103	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	37 (20,1%)	22 (21,4%)	0,9(0,5-1,6)	0,009 (0,9)
Генотип <i>I/D</i>	93 (50,5%)	61 (59,2%)	0,7 (0,4-1,1)	1,6 (0,2)
Генотип <i>D/D</i>	54 (29,4%)	20 (19,4%)	1,7 (0,9-3,1)	2,9 (0,08)
Аллель <i>I</i>	167 (45,4%)	105 (50,97%)	0,8 (0,5-1,1)	1,4 (0,2)
Аллель <i>D</i>	201 (54,6%)	101 (49,03%)	1,2 (0,9-1,7)	1,4 (0,2)

4.1.2 Полиморфизмы гена *ACE* у женщин и у мужчин с АГ в основной группе и группе сравнения

При сравнении мужчин основной группы с АГ с мужчинами группы сравнения с АГ отмечено, что генотип *D/D* встречался несколько чаще в основной группе, чем в группе сравнения, однако статистически значимых различий не выявлено (табл. 26). Отсутствие достоверных различий или тенденции к достоверным различиям могло быть в первую очередь связано с небольшим числом наблюдений.

Аналогично, при сравнительном анализе частот полиморфизма гена *ACE* у женщин с АГ в основной группе и в группе сравнения с АГ достоверных различий не выявила ($p > 0,05$) (табл. 27), что могло быть также связано с небольшим числом наблюдений, включённых в анализ.

Таблица 26

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у мужчин в контрольной и основной группах с АГ

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ (n=112)	Группа сравнения+АГ (n=52)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	21 (18,8%)	9 (17,3%)	1,1 (0,4-2,6)	0 (0,9)
Генотип <i>I/D</i>	58 (51,8%)	32(61,5%)	0,6 (0,3-1,3)	0,9 (0,3)
Генотип <i>D/D</i>	33 (29,4%)	11 (21,2%)	1,5 (0,7-3,4)	0,8 (0,3)
Аллель <i>I</i>	100 (44,6%)	51 (48,1%)	0,8 (0,5-1,3)	0,2 (0,6)
Аллель <i>D</i>	124 (55,4%)	55 (51,9%)	1,1 (0,7-1,8)	0,2 (0,6)

Таблица 27

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у женщин в контрольной и основной группах с АГ

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ (n=72)	Группа сравнения+АГ (n=51)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	16 (22,2%)	13 (25,5%)	0,8 (0,3-1,9)	0,04 (0,8)
Генотип <i>I/D</i>	35 (48,6%)	29 (56,9%)	0,7 (0,3-1,4)	0,5 (0,4)
Генотип <i>D/D</i>	21 (29,2%)	9 (17,6%)	1,9 (0,7-4,6)	1,5 (0,2)
Аллель <i>I</i>	67 (46,5%)	55 (53,9%)	0,7 (0,4-1,2)	1,0 (0,3)
Аллель <i>D</i>	77 (53,5%)	47 (46,1%)	1,3 (0,8-2,2)	1,0 (0,3)

4.1.3 Частота полиморфизма *I/D* гена *ACE* у пациентов в возрасте ≥ 55 лет в основной группе и группе сравнения

Отдельно была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у пациентов в возрасте ≥ 55 лет.

В основной группе 150 человек были в возрасте ≥ 55 лет. Из них с АГ - 141 человек. В группе сравнения было 105 пациентов в возрасте ≥ 55 лет. Из

них с АГ - 73 человек.

Таблица 28

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у пациентов основной группы и группы сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа ≥ 55 лет (n=150)	Группа сравнения ≥ 55 лет (n=87)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	31 (20,67%)	19 (21,84%)	0,9 (0,5-1,7)	0,002 (0,9)
Генотип <i>I/D</i>	81 (54%)	53 (60,92%)	0,7 (0,4-1,3)	0,8 (0,3)
Генотип <i>D/D</i>	38 (25,33%)	15 (17,24%)	1,6 (0,8-3,1)	1,6 (0,2)
Аллель <i>I</i>	143 (47,67%)	91 (52,3%)	0,8 (0,5-1,2)	0,7 (0,4)
Аллель <i>D</i>	157 (52,33%)	83 (47,7%)	1,2 (0,8-1,7)	0,7 (0,4)

При анализе частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена *ACE* (*I/D*) в основной группе в возрасте ≥ 55 лет выявлено: недостоверное увеличение частоты встречаемости генотипа *D/D* - 38 человек (25,33%) по сравнению с группой сравнения - 15 человек (17,24%). В группе сравнения выявлено недостоверное увеличение генотипа *I/D* при сравнении с основной группой - 60,9% и 54,0% (табл. 28).

4.1.4 Частота полиморфизма *I/D* гена *ACE* у пациентов с АГ в возрасте ≥ 55 лет в основной группе и в группе сравнения

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизмов гена *ACE* у пациентов ≥ 55 лет с АГ в основной группе и группе сравнения также выявлено недостоверное увеличение частоты генотипа *D/D* в группе с ИИ+АГ: у 36 (25,5%) пациентов основной группы и 12 (16,4%) пациентов в группе сравнения (табл. 26). В группе сравнения отмечалось незначительное увеличение *I/D* - 61,7% при сравнении с основной группой - 55,3% (табл. 29).

Таблица 29

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у пациентов с АГ ≥ 55 лет в основной группе и группе сравнения

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа + АГ ≥ 55 лет (n=141)	Группа сравнения + АГ ≥ 55 лет (n=73)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	27 (19,2%)	16 (21,9%)	0,8 (0,4-1,7)	0,09 (0,7)
Генотип <i>I/D</i>	78 (55,3%)	45 (61,7%)	0,7 (0,4-1,4)	0,5 (0,4)
Генотип <i>D/D</i>	36 (25,5%)	12 (16,4%)	1,7 (0,8-3,6)	1,8 (0,2)
Аллель <i>I</i>	132 (46,8%)	77 (52,7%)	0,8 (0,5-1,2)	1,1 (0,3)
Аллель <i>D</i>	150 (53,2%)	69 (47,3%)	1,2 (0,8-1,9)	1,1 (0,3)

4.1.5 Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у пациентов с АГ в основной группе в возрасте < 55 и ≥ 55 лет

В дальнейшем отдельно сравнивали пациентов внутри группы с ИИ+АГ в зависимости от возраста - < 55 и ≥ 55 лет. 50 человек были в возрасте до 55 лет. Из них с АГ - 43 пациента. В возрасте ≥ 55 лет - 141 человек. При сравнительном анализе было выявлено достоверное увеличение частоты генотипа *I/D* в подгруппе ≥ 55 лет по сравнению с пациентами < 55 лет - 55,3% против 37,3% (ОШ=0,4; 95% ДИ=0,2-0,9; $\chi^2=3,6$; $p=0,05$) (табл. 30).

Таблица 30

Частота генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* у пациентов с АГ в основной группе в возрасте < 55 и ≥ 55 лет

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	ИИ+АГ < 55 лет (n=43)	ИИ+АГ ≥ 55 лет (n=141)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	10 (23,25%)	27 (19,2%)	1,2 (0,5-2,9)	0,1 (0,7)
Генотип <i>I/D</i>	16 (37,25%)	78 (55,3%)	0,4 (0,2-0,9)	3,6 (0,05)
Генотип <i>D/D</i>	17 (39,5%)	36 (25,5%)	1,9 (0,9-3,9)	2,5 (0,18)
Аллель <i>I</i>	36 (41,9%)	132 (46,8%)	0,8 (0,5-1,3)	0,4 (0,5)
Аллель <i>D</i>	50 (58,1%)	150 (53,2%)	1,2 (0,7-1,9)	0,4 (0,5)

4.2 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *СМА1/В* В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

4.2.1 Частота полиморфизма *-1903A>G* гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения

Ген *СМА1/В* 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. Химаза, как и АПФ, способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II. Кроме того, посредством активации миокардиальной альдостеронсинтазы, химаза увеличивает уровень другого эффектора РААС - альдостерона [236]. На сегодняшний день существуют достаточно убедительные данные о роли химазы (*СМА1*) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Полученные результаты показывают, что химаза играет важную роль в процессах ремоделирования стенок сосудов и миокарда и тем самым играет важную роль в патогенезе ССЗ [156].

Таблица 31

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм <i>-1903A>G</i> гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (n=192)	Группа сравнения (n=119)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	62 (32,29%)	34 (28,57%)	1,2 (0,7-1,9)	0,3 (0,5)
Генотип <i>A/G</i>	92 (47,92%)	60 (50,43%)	0,9 (0,5-1,4)	0,09 (0,7)
Генотип <i>G/G</i>	38 (19,79%)	25 (21%)	0,9 (0,5-1,6)	0,01 (0,9)
Аллель <i>A</i>	216 (56,25%)	128 (53,78%)	1,1 (0,8-1,5)	0,2 (0,6)
Аллель <i>G</i>	168 (43,75%)	110 (46,22%)	0,9 (0,6-1,2)	0,2 (0,6)

Полиморфизм *-1903A>G* гена *СМА1/В* определен у 192 пациентов в основной группе и у 119 человек – в группе сравнения.

В нашем исследовании при анализе характера распределения генотипов и

аллелей гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения значимых различий выявлено не было: отмечалось незначительное увеличение частоты встречаемости генотипа *A/A* (32,3% и 28,6%) у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения ($p > 0,05$) (табл. 31).

4.2.2 Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм гена *СМА1/В* ($-1903A > G$) был определён у 176 пациентов с АГ в основной группе и у 98 пациентов с АГ в группе сравнения. Результаты генотипирования $-1903A > G$ полиморфного локуса гена *СМА1/В* представлены в табл. 33.

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма гена *СМА1/В* выявлено, что генотип *A/A* встречался в основной группе у 55 (31,3%) пациентов с АГ, в том числе у 32 мужчин и 23 женщины. В группе сравнения - у 33 (33,7%) пациентов с АГ (15 мужчин и 18 женщин). Генотип *A/G* – у 87 (49,4%) пациентов с АГ в основной группе (53 мужчин и 34 женщин) и у 48 (48,9%) пациентов с АГ в группе сравнения (28 мужчин и 20 женщин). Генотип *G/G* – у 34 (19,3%) больных с АГ (24 мужчин и 10 женщин) в основной группе и у 17 (17,4%) пациентов в группе сравнения с АГ (8 мужчин и 9 женщин). Частота аллеля *A* в основной группе составила 56% (117 мужчин и 80 женщин) и 58,2% в группе сравнения с АГ (59 мужчин и 55 женщин), частота аллеля *G*: 44% в основной группе (101 мужчина и 54 женщин) и 41,8% в группе сравнения с АГ (45 мужчин и 37 женщин). Таким образом, сравнительный анализ генотипов и аллелей между двумя группами значимых различий не выявил ($p > 0,05$) (табл. 32).

Таблица 32

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у пациентов с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА1/В</i>						
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ (n=176)		Группа сравнения+АГ (n=98)		ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
	М	Ж	М	Ж		
Генотип <i>A/A</i>	55 (31,3%)		33 (33,7%)		0,9 (0,5-1,5)	0,07 (0,8)
	32	23	15	18		
Генотип <i>A/G</i>	87 (49,4%)		48 (48,9%)		1,2 (0,7-2,0)	0,6 (0,4)
	53	34	28	20		
Генотип <i>G/G</i>	34 (19,3%)		17 (17,4%)		1,1 (0,6-2,1)	0,05 (0,8)
	24	10	8	9		
Аллель <i>A</i>	197 (56%)		114 (58,2%)		0,9 (0,6-1,3)	0,1 (0,7)
	117	80	59	55		
Аллель <i>G</i>	155 (44%)		82 (41,8%)		1,1 (0,7-1,5)	0,1 (0,7)
	101	54	45	37		

4.2.3 Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у женщин и мужчин с АГ в основной группе и в группе сравнения

Сравнительный анализ частоты полиморфизма -1903A>G гена *СМА1/В* у мужчин с АГ в основной группе и в группе сравнения достоверных различий не выявил ($p>0,05$) (табл. 33).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей гена *СМА1/В* женской популяции основной и контрольной групп с АГ значимых различий не выявил ($p>0,05$) (табл. 34).

Таблица 33

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у мужчин с АГ в основной группе и группе сравнения

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА 1</i>				
Генотипы и аллели	Мужчины: основная группа+АГ (n=109)	Мужчины: группа сравнения с АГ (n= 51)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	32 (29,4%)	15 (29,4%)	0,9 (0,4-2,0)	0,03 (0,8)
Генотип <i>A/G</i>	53 (48,6%)	28 (54,9%)	0,7 (0,4-1,5)	0,3 (0,5)
Генотип <i>G/G</i>	24 (22%)	8 (15,7%)	1,5 (0,6-3,6)	0,5 (0,4)
Аллель <i>A</i>	117 (53,7%)	59 (56,7%)	0,8 (0,5-1,4)	0,1 (0,7)
Аллель <i>G</i>	101 (46,3%)	45 (43,3%)	1,1 (0,7-1,8)	0,1 (0,7)

Таблица 34

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у женщин с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Женщины: основная группа+АГ (n=67)	Женщины: контрольная группа+АГ (n=47)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	23 (34,3%)	18 (38,3%)	0,8 (0,3-1,8)	0,05 (0,8)
Генотип <i>A/G</i>	34 (50,8%)	20 (42,6%)	1,3 (0,6-2,9)	0,4 (0,5)
Генотип <i>G/G</i>	10 (14,9%)	9 (19,1%)	0,7 (0,2-1,9)	0,1 (0,7)
Аллель <i>A</i>	80 (59,7%)	56 (59,6%)	1,0 (0,5-1,7)	0,01 (0,9)
Аллель <i>G</i>	54 (40,3%)	38 (40,4%)	0,9 (0,5-1,7)	0,01 (0,9)

4.2.4 Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Полиморфизмы определены у 144 больных основной группы и 85 человек группы сравнения. В группе сравнения отмечалась некоторое недостоверное увеличение частоты генотипа *G/G* - 22,36% по сравнению с основной

группой - 17,36% (табл. 35).

Таблица 35

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения в возрастной группе ≥ 55 лет

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа 55-80 лет (n=144)	Группа сравнения 55-80 лет (n=85)	ОШ(95%ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	47 (32,64%)	27 (31,76%)	1,04 (0,6-1,8)	0,0001 (0,9)
Генотип <i>A/G</i>	72 (50%)	39 (45,88%)	1,1 (0,7-2,0)	0,2 (0,6)
Генотип <i>G/G</i>	25 (17,36%)	19 (22,36%)	0,7 (0,3-1,4)	0,5 (0,4)
Аллель <i>A</i>	166 (57,64%)	93 (54,7%)	1,1 (0,7-1,6)	0,2 (0,6)
Аллель <i>G</i>	122 (42,36%)	77 (45,3%)	0,9 (0,6-1,3)	0,2 (0,6)

4.2.5 Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения в возраст ≥ 55 лет

В основной группе в возрасте ≥ 55 лет АГ страдали 135 пациентов, в группе сравнения - 73 человека. Достоверных различий между группами не выявлено (табл. 36).

Таблица 36

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА 1/</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ ≥ 55 лет (n=135)	Группа сравнения+АГ ≥ 55 лет (n=71)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	43 (31,9%)	26 (36,6%)	0,8 (0,4-1,5)	0,3 (0,6)
Генотип <i>A/G</i>	69 (51,1%)	32 (45,1%)	1,3 (0,7-2,2)	0,4 (0,5)
Генотип <i>G/G</i>	23 (17%)	13 (18,3%)	0,9 (0,4-1,9)	0,001 (0,9)
Аллель <i>A</i>	155 (57,4%)	84 (59,2%)	0,9 (0,6-1,4)	0,05 (0,8)
Аллель <i>G</i>	115 (42,6%)	58 (40,8%)	1,0 (0,7-1,6)	0,05 (0,8)

4.2.6 Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения в возрасте $<$ и ≥ 55 лет

В подгруппе больных с ишемическим инсультом было 50 человек в возрасте до 55 лет, из них с АГ - 43 пациента. Полиморфизмы гена *СМА1/В* определены у 41 пациента. Анализ распределения генотипов и аллелей гена *СМА1/В* внутри основной группы с АГ между подгруппами до и старше 55 лет достоверных различий не выявил ($p > 0,05$) (табл. 37).

Таблица 37

Частота генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* в основной группе и в группе сравнения в возрасте $<$ и \geq 55 лет

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	ИИ+АГ < 55-80 лет (n=41)	ИИ+АГ \geq 55 лет (n=135)	OR (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	11 (26,8%)	43 (31,9%)	0,7 (0,3-1,7)	0,1 (0,6)
Генотип <i>A/G</i>	20 (48,8%)	69 (51,1%)	0,8 (0,4-1,7)	0,04 (0,8)
Генотип <i>G/G</i>	10 (24,4%)	23 (17%)	1,5 (0,6-3,6)	0,6 (0,4)
Аллель <i>A</i>	42 (51,2%)	155 (57,4%)	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,3)
Аллель <i>G</i>	40 (48,8%)	115 (42,6%)	1,2 (0,7-2,1)	0,7 (0,3)

4.3 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *AGT* В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

4.3.1 Частота полиморфизма 174 T>M гена *AGT* в основной группе и в группе сравнения

Ангиотензиноген (*AGT*) является предшественником ангиотензина II. Ген *AGT* 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.

Согласно результатам ранее проведённых исследований можно утверждать, что ген *AGT* и его полиморфизмы (*M235T*, *174 T>M*) оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в некоторых популяциях [45,55,101,105]. Многоцентровое исследование, проведённое на большой вы-

борке (2190 пациентов) в Голландии показало, что наличие в генотипе аллелей риска *174M* и *235T* гена *AGT*, связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена, что приводит к активации вазоактивных компонентов РААС и может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии [127,115]. В исследованиях, проведённых в Китае [291] и в Испании [214], показана связь *174T>M* с эссенциальной гипертонией и с повышением АД в покое, в частности, у мужчин.

Таблица 38

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

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

Полиморфизмы гена *AGT* определены у 102 больных в основной группе и у 90 человек – в группе сравнения (табл. 38).

При изучении полиморфизмов данного гена в нашем исследовании также выявлено статистически значимое увеличение частоты генотипа *M/M*, а также *M*-аллеля в основной группе. В свою очередь в группе сравнения отмечалось достоверное увеличение аллеля *T* и частоты генотипа *T/T* (табл. 38).

4.3.2 Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм гена *AGT* (*174 T>M*) был определён у 93 пациентов с АГ основной группы и у 72 пациентов с АГ в группе сравнения. Результаты генотипирования *174 T>M* полиморфного локуса гена *AGT* представлены в

табл. 39.

Таблица 39

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

Полиморфизм 174 <i>T>M</i> гена <i>AGT</i>						
Генотипы и аллели	Основная группа + АГ (n=93)		Группа сравнения + АГ (n=72)		ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
	М	Ж	м	ж		
Генотип <i>T/T</i>	51 (54,8%)		50 (69,4%)		0,53 (0,23-1,07)	3,1 (0,17)
	17	34	24	26		
Генотип <i>T/M</i>	35 (37,7%)		22 (30,6%)		1,3 (0,7-2,6)	0,6 (0,4)
	23	12	12	10		
Генотип <i>M/M</i>	7 (7,5%)		0		Двусторонний критерий Фишера $p=0,018$	
	5	2	0	0		
Аллель <i>T</i>	137 (73,7%)		122 (84,7%)		0,5 (0,3-0,9)	5,2 (0,02)
	57	80	60	62		
Аллель <i>M</i>	49 (26,3%)		22 (15,3%)		1,9 (1,1-3,4)	5,2 (0,02)
	33	16	12	10		

В нашем исследовании при сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма 174 *T>M* гена *AGT* выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости мутантного *M*-аллеля в основной группе: у 49 пациентов, 33 мужчины/16 женщин по сравнению с группой сравнения: 22 человека, 12 мужчин/10 женщин: ОШ=1,9; 95% ДИ=1,1-3,4; $\chi^2=5,2$; $p=0,02$.

Результаты двух крупных исследований [170] выявили ассоциацию гена *AGT* с эссенциальной гипертензией у мужчин. Показана значительная ассоциация повышения АД в покое с носительством аллеля 174*M* у мужчин. Полученные нами результаты совпадают с этими данными.

4.3.3 Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у женщин и у мужчин с АГ в основной группе и в группе сравнения

Таблица 40

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

Полиморфизм 174 <i>T>M</i> гена <i>AGT</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа мужчины с АГ (n=45)	Группа сравнения мужчины с АГ (n=36)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	17 (37,8%)	24 (66,7%)	0,3 (0,1-0,7)	5,5 (0,01)
Генотип <i>T/M</i>	23 (51,1%)	12 (33,3%)	2,1 (0,8-5,1)	1,9 (0,1)
Генотип <i>M/M</i>	5 (11,1%)	0	Двусторонний критерий Фишера, p=0,069	
Аллель <i>T</i>	57 (63,3%)	60 (83,3%)	0,3 (0,1-0,7)	7,0 (0,008)
Аллель <i>M</i>	33 (36,7%)	12 (16,7%)	2,8 (1,3-6,1)	7,0 (0,008)

Таблица 41

Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у женщин с АГ в основной и контрольной группах

Полиморфизм 174 <i>T>M</i> гена <i>AGT</i>				
Генотипы и аллели	женщины с ИИ+АГ (n=48)	женщины в контр. группе с АГ (n=36)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	34 (70,8%)	26 (72,2%)	0,9 (0,3-2,4)	0,01 (0,9)
Генотип <i>T/M</i>	12 (25%)	10 (27,8%)	0,8 (0,3-2,3)	0,001 (0,9)
Генотип <i>M/M</i>	2 (4,2%)	0	Двусторонний критерий Фишера, p=0,58	
Аллель <i>T</i>	80 (83,3%)	62 (86,1%)	0,8 (0,3-1,9)	0,07 (0,7)
Аллель <i>M</i>	16 (16,7%)	10 (13,9%)	1,2 (0,5-2,9)	0,07 (0,7)

Показано статистически значимое различие в распределении частот генотипов и аллелей гена *AGT* – увеличение генотипа *T/T* (p=0,01), аллеля *T* (p=0,008) у мужчин в группе сравнения по сравнению с мужчинами основной группы и достоверное преобладание *M* аллеля у мужчин основной группы

($p=0,008$) (табл. 40).

У женщин статистически значимых различий в анализируемых подгруппах не выявлено (табл. 41).

4.3.4 Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* в основной группе и в группе сравнения в группе ≥ 55 лет

Полиморфизмы гена *AGT* определены у 84 больных с ИИ и 67 пациентов из группы сравнения (табл. 42).

Таблица 42

Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* в основной группе и в группе сравнения в группе ≥ 55 лет

Полиморфизм 174 <i>T>M</i> гена <i>AGT</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа ≥ 55 лет (n=84)	Группа сравнения ≥ 55 лет (n=67)	ОШ (95%ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	47 (55,95%)	47 (70,15%)	0,5 (0,2-1,06)	2,6 (0,1)
Генотип <i>T/M</i>	32 (38,1%)	20 (29,85%)	1,4 (0,7-2,8)	0,8 (0,3)
Генотип <i>M/M</i>	5 (5,95%)	0	Двусторонний критерий Фишера, 0,06	
Аллель <i>T</i>	126 (75%)	114 (85,07%)	0,5 (0,3-0,9)	4,0 (0,04)
Аллель <i>M</i>	42 (25%)	20 (14,93%)	1,9 (1,05-3,4)	4,0 (0,04)

При анализе основной группы и группы сравнения этой возрастной категории выявлено, что в основной группе отмечалось достоверное ($p=0,04$) увеличение частоты аллеля *M* (25% и 14,93%), а в группе сравнения значимое ($p=0,04$) увеличение частоты аллеля *T* (85,07% и 75%). В основной группе отмечалось недостоверное преобладание частоты генотипа *T/M* (38,1% и 29,85%); в группе сравнения недостоверно чаще встречался генотип *T/T* (70,15% против 55,95%) (табл. 42).

4.3.5 Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения в

возрасте ≥ 55 лет

Сравнительный анализ выявил тенденцию к достоверным различиям между группами ($p=0,08$): в основной группе с АГ - увеличение частоты аллеля *M* (24,7% и 15,2%) по отношению к группе сравнения и увеличение частоты аллеля *T* в группе сравнения (84,8% и 75,3%).

Таблица 43

Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Полиморфизм 174 <i>T>M</i> гена <i>AGT</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ ≥ 55 лет (n=79)	Группа сравнения+АГ ≥ 55 лет (n=56)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	44 (55,7%)	39 (69,6%)	0,5 (0,2-1,1)	2,1 (0,1)
Генотип <i>T/M</i>	31 (39,2%)	17 (30,4%)	1,5 (0,7-3,0)	0,7 (0,3)
Генотип <i>M/M</i>	4 (5,1%)	0	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,14$	
Аллель <i>T</i>	119 (75,3%)	95 (84,8%)	0,5 (0,3-1,0)	3,0 (0,08)
Аллель <i>M</i>	39 (24,7%)	17 (15,2%)	1,8 (0,9-3,4)	3,0 (0,08)

Также выявлено недостоверное преобладание частоты генотипа *T/M* в основной группе (39,2% и 30,4%) по отношению к группе сравнения. Также частота генотипа *T/T* была выше в группе сравнения (69,6% и 55,7%) по отношению к группе с ИИ (табл. 43).

4.3.6 Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе в возрасте $<$ и ≥ 55 лет

Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе в возрасте $<$ и ≥ 55 лет отражена в табл. 45. Достоверных различий внутри основной группы с АГ между пациентами различных возрастных категорий выявлено не было (табл. 44).

Таблица 44

Частота генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* полиморфизмов гена *AGT* у лиц с АГ в основной группе в возрасте < и \geq 55 лет

Полиморфизм гена 174 <i>T>M</i> <i>AGT</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ < 55 лет (n=15)	Основная группа+АГ \geq 55 лет (n=79)	Результаты
Генотип <i>T/T</i>	8 (53,3%)	44 (55,7%)	$\chi^2=0,01$, $p=0,5$ ОШ=0,9, 95% ДИ=0,3-2,7
Генотип <i>T/M</i>	4 (26,7%)	31 (39,2%)	$\chi^2=0,4$, $p=0,9$ ОШ=0,5, 95% ДИ=0,1-1,9
Генотип <i>M/M</i>	3 (20,0%)	4 (5,1%)	Двусторонний критерий Фишера $p=0,078$
Аллель <i>T</i>	20 (66,7%)	119 (75,3%)	$\chi^2=0,5$, $p=0,4$ ОШ=0,6, 95% ДИ=0,2-1,5
Аллель <i>M</i>	10 (33,3%)	39 (24,7%)	$\chi^2=0,5$, $p=0,4$ ОШ=1,5, 95% ДИ=0,6-3,5

4.4 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *CYP11B2* В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Внешняя клубочковая зона надпочечников вырабатывает фермент альдостеронсинтазу, кодируемый геном *CYP11B2*. Фермент альдостеронсинтаза катализирует реакции превращения 11-дезоксикортикостерона в альдостерон, повышающий АД [198]. Альдостерон и АТ II являются основными эффекторами РААС.

Ген *CYP11B2* локализован на 8q21. Наиболее функционально значимая замена цитозина (C) в позиции -344 на тимин (T) -344T>C [rs1799998] согласно исследованиям Lovati E. и соавт., 2001 воздействует на соотношение альдостерон-ренин и посредством этого может повышать альдостерон-рениновую активность в плазме и артериальное давление [Sookoian S. и соавт., 2007]. Результаты проведённых ранее исследований в отношении вклада полиморфизмов гена *CYP11B2* в развитие ССЗ являются неоднозначными.

Согласно последним исследованиям, нуклеотидный полиморфизм $-344T>C$ гена *CYP11B2* воздействует на соотношение альдостерон-ренин: $344T$ -аллель гена *CYP11B2* ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [206]. В то же время Н. Schunkert и соавт. не выявили ассоциации между $-344T>C$ полиморфизмом гена *CYP11B2*, артериальным давлением и уровнем альдостерона [254]. По данным Yu Y. и соавт., 2015 этот полиморфизм может чаще встречаться у больных ишемическим инсультом по сравнению с контрольной группой. В российской популяции исследований сравнительной частоты генотипов T/T, T/C и C/C и аллелей T и C полиморфизмов гена *CYP11B2* у лиц с ишемическим инсультом и АГ относительно лиц с АГ не имеется.

В проведённом нами исследовании установлено, что носительство генотипа *CYP11B2**T/T достоверно чаще наблюдалось в основной группе по сравнению с группой сравнения (таблица 45). Кроме этого, имелись достоверные различия в частоте аллелей T и C между сравниваемыми группами (таблица 45).

Таблица 45

Частота генотипов T/T, T/C и C/C и аллелей T и C полиморфизмов гена *CYP11B2* в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм $-344T>C$ гена <i>CYP11B2</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа (n=111)	Группа сравнения (n=80)	Результаты
Генотип T/T	44 (39,7 %)	20 (25,0 %)	$\chi^2=3,84$, p=0,05 ОШ=1,97, 95% ДИ=1,00-3,90
Генотип T/C	48 (43,2 %)	31 (38,8 %)	$\chi^2=2,7$, p=0,09 ОШ=0,6, 95% ДИ=0,3-1,04
Генотип C/C	19 (17,1%)	29 (36,2 %)	$\chi^2=8,1$, p=0,004 ОШ=0,36, 95% ДИ=0,18-0,75
Аллель T	136 (60,4 %)	71 (44,37 %)	$\chi^2=10,01$, p=0,0016 ОШ=1,98, 95% ДИ=1,29-3,06
Аллель C	86 (39,6%)	89 (55,63 %)	$\chi^2=10,01$, p=0,0016 ОШ=0,5, 95% ДИ=0,33-0,78

4.4.1 Частота генотипов T/T, T/C и C/C и аллелей T и C полиморфиз-

мов гена *CYP11B2* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения

Отдельно была проанализирована частота встречаемости генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у пациентов с АГ в основной группе и в группе сравнения.

Полиморфизм гена *CYP11B2* ($-344T>C$) был определён в основной группе у 100 пациентов с АГ и в группе сравнения у 69 пациентов с АГ. Результаты генотипирования $-344T>C$ полиморфного локуса гена *CYP11B2* представлены в табл. 46.

Включение в анализ только больных с артериальной гипертензией также показало достоверное увеличение частоты генотипа *CYP11B2***T/T* в основной группе по сравнению с контрольной группой (табл. 46). Кроме этого, в основной группе достоверно превалировала частота аллеля *CYP11B2***T* по сравнению с группой сравнения (табл. 46).

Таблица 46

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

Полиморфизм $-344T>C$ гена <i>CYP11B2</i>			
Генотипы и аллели	Основная группа с АГ (n=100)	Группа сравнения с АГ (n=69)	Результаты
Генотип <i>T/T</i>	41 (41%)	17 (24,6%)	$\chi^2=4,15$, $p=0,042$ ОШ=2,13, 95% ДИ=1,03-4,43
Генотип <i>T/C</i>	40 (40%)	24 (34,8%)	$\chi^2=2,3$, $p=0,1$ ОШ=0,6, 95% ДИ=0,3-1,09
Генотип <i>C/C</i>	19 (19%)	28 (40,6%)	$\chi^2=8,4$, $p=0,003$ ОШ=0,34, 95% ДИ=0,16-0,73
Аллель <i>T</i>	122 (61,0%)	58 (42,0%)	$\chi^2=11,06$, $p=0,0009$ ОШ=2,16, 95% ДИ=1,35-3,44
Аллель <i>C</i>	78 (39,0%)	80 (58,0%)	$\chi^2=11,06$, $p=0,0009$ ОШ=0,46, 95% ДИ=0,29-0,74

4.4.2 Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у женщин и мужчин в основной группе и в группе сравнения

При сравнительном анализе достоверных различий в частоте генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у мужчин в основной группе и в группе сравнения не выявлено (табл. 47), что могло быть обусловлено небольшим числом наблюдений.

Таблица 47

Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у мужчин в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -344T>C гена <i>CYP11B2</i>				
Генотипы и аллели	Мужчины: основная группа+АГ (n=65)	Мужчины: группа сравнения + АГ (n=27)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	16 (24,6%)	8 (29,6%)	0,7 (0,2-2,1)	0,05 (0,8)
Генотип <i>T/C</i>	25 (38,5%)	13(48,2%)	0,6 (0,2-1,6)	0,4 (0,5)
Генотип <i>C/C</i>	24 (36,9%)	6 (22,2%)	2,0 (0,7-5,7)	1,2 (0,2)
Аллель <i>T</i>	57 (43,8%)	29 (53,7%)	0,6 (0,3-1,2)	1,1 (0,3)
Аллель <i>C</i>	73 (56,2%)	25 (46,3%)	1,4 (0,7-2,8)	1,1 (0,3)

При сравнительном анализе достоверных различий в частоте генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у женщин в основной группе и в группе сравнения не выявлено (табл. 48), что, также как и мужчин, могло быть обусловлено небольшим числом наблюдений.

Таблица 48

Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у женщин в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -344T>C гена <i>CYP11B2</i>				
Генотипы и аллели	Женщины: основная группа+АГ (n=35)	Женщины: группа сравнения+АГ (n=42)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	10 (28,6%)	12 (28,6%)	1,0 (0,3-2,7)	0,06 (0,8)
Генотип <i>T/C</i>	16 (45,7%)	24 (57,1%)	0,6 (0,2-1,5)	0,6 (0,4)
Генотип <i>C/C</i>	9 (25,7%)	6 (14,3%)	2,0 (0,6-6,5)	0,9 (0,3)

Аллель <i>T</i>	36 (51,4%)	48 (57,1%)	0,8 (0,4-1,5)	0,3 (0,5)
Аллель <i>C</i>	34 (48,6%)	36 (42,9%)	1,2 (0,6-2,3)	0,3 (0,5)

4.4.3 Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

При проведении сравнительного анализа полиморфизмов данного гена у лиц в возрасте ≥ 55 лет выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа *T/T* в основной группе (28,75% и 18,18%) при сравнении с группой сравнения (табл. 49).

Таблица 49

Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Полиморфизм -344T>C гена <i>CYP11B2</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа ≥ 55 лет (n=80)	Группа сравнения ≥ 55 лет (n=55)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>C/C</i>	24 (30%)	15 (27,27%)	1,14 (0,53-2,44)	0,02 (0,8)
Генотип <i>T/C</i>	33 (41,25%)	30 (54,55%)	0,58 (0,29-1,16)	1,81 (0,1)
Генотип <i>T/T</i>	23 (28,75%)	10 (18,18%)	1,81 (0,78-4,20)	1,44 (0,2)
Аллель <i>T</i>	81 (50,63%)	60 (54,55%)	0,85 (0,52-1,39)	0,25 (0,6)
Аллель <i>C</i>	79 (49,37%)	50 (45,45%)	1,17 (0,71-1,90)	0,25 (0,6)

4.4.4 Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у мужчин с АГ в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Сравнительная характеристика полиморфизмов гена *CYP11B2* у пациентов в возрасте ≥ 55 лет, страдающих АГ, в основной группе и в группе сравнения выявила статистически незначимое увеличение частоты генотипа *T/T* в основной группе (28% и 17%) (табл. 50).

Таблица 50

Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у мужчин с АГ в основной группе и в группе сравнения в возрасте ≥ 55 лет

Полиморфизм -344T>C гена <i>CYP11B2</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ ≥ 55 лет (n=75)	Группа сравнения+АГ ≥ 55 лет (n=47)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>C/C</i>	22 (29,3%)	14 (29,8%)	0,9 (0,4-2,1)	0,02 (0,8)
Генотип <i>T/C</i>	32 (42,7%)	25 (53,2%)	0,6 (0,3-1,3)	0,9 (0,3)
Генотип <i>T/T</i>	21 (28%)	8 (17%)	1,9 (0,7-4,7)	1,3 (0,2)
Аллель <i>T</i>	76 (50,7%)	53 (56,4%)	0,8 (0,4-1,3)	0,5 (0,4)
Аллель <i>C</i>	74 (49,3%)	41 (43,6%)	1,2 (0,7-2,1)	0,5 (0,4)

4.4.5 Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения в возрасте $< \text{ и } \geq 55$ лет

Таблица 51

Частота генотипов *T/T*, *T/C* и *C/C* и аллелей *T* и *C* полиморфизмов гена *CYP11B2* у лиц с АГ в основной группе и в группе сравнения в возрасте $< \text{ и } \geq 55$ лет

Полиморфизм -344T>C гена <i>CYP11B2</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа+АГ < 55 лет (n=25)	Основная группа+АГ ≥ 55 лет (n=75)	ОР (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>C/C</i>	4 (16%)	22 (29,3%)	0,4 (0,1-1,5)	1,1 (0,3)
Генотип <i>T/C</i>	9 (36%)	32 (42,7%)	0,7 (0,3-1,9)	0,1 (0,7)
Генотип <i>T/T</i>	12 (48%)	21 (28%)	2,3 (0,9-6,0)	2,5 (0,1)
Аллель <i>C</i>	17 (34%)	76 (50,7%)	0,5 (0,2-0,9)	3,5 (0,05)

Аллель <i>T</i>	33 (66%)	74 (49,3%)	1,9 (1,0-3,8)	3,5 (0,05)
-----------------	----------	------------	---------------	------------

Полиморфизмы гена *CYP11B2* в подгруппе до 55 лет определены у 25 пациентов, в подгруппе ≥ 55 лет – у 75 человек. Показано достоверное ($p=0,05$) преобладание *T* аллеля гена *CYP11B2* в подгруппе пациентов ≥ 55 лет по сравнению с подгруппой до 55 лет и увеличение частоты *C* аллеля в подгруппе больных до 55 лет по сравнению с подгруппой ≥ 55 лет (табл. 51).

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

На заключительном этапе был проведён анализ в би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) между основной группой и группой сравнения. Рассматривались следующие биаллельные сочетания: *ACE***D* + *AGT***M*, *ACE***D* + *СМА1/В***A*, *ACE***D* + *CYP11B2***T*, *AGT***M* + *СМА1/В***A*, *AGT***M* + *CYP11B2***T* и *СМА1/В***A* + *CYP11B2***T*; и следующие триаллельные сочетания: *ACE***D* + *AGT***M* + *СМА1/В***A*, *ACE***D* + *AGT***M* + *CYP11B2***T*, *ACE***D* + *СМА1/В***A* + *CYP11B2***T* и *AGT***M* + *СМА1/В***A* + *CYP11B2***T*.

Таблица 52

Результаты анализа би- и триаллельных сочетаний

Биаллельные сочетания	Результат
<i>ACE</i> * <i>D</i> + <i>AGT</i> * <i>M</i>	Двусторонний критерий Фишера, $p=0,015$
<i>ACE</i> * <i>D</i> + <i>СМА1/В</i> * <i>A</i>	$\chi^2=3,56$, $p=0,056$, ОШ=1,91, 95% ДИ: 0,98-3,76
<i>AGT</i> * <i>M</i> + <i>СМА1/В</i> * <i>A</i>	$\chi^2=5,24$, $p=0,022$, ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,11-4,59
<i>СМА1/В</i> * <i>A</i> + <i>CYP11B2</i> * <i>T</i>	$\chi^2=3,68$, $p=0,055$, ОШ=1,94, 95% ДИ: 0,99-3,62
Триаллельные сочетания	Результат

<i>ACE</i> *D + <i>AGT</i> *M + <i>CMA1/B</i> *A	$\chi^2=6,91$, $p=0,008$, ОШ=2,85, 95% ДИ: 1,27-6,47
--	---

Результаты приведены в таблице 52, 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 A гена химазы (*CMA1/B*), аллеля M гена ангиотензиногена (*AGT*) с аллелем A гена химазы (*CMA1/B*), аллеля A гена химазы (*CMA1/B*) с аллелем T гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и триаллельное сочетание полиморфизма D гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) с аллелем M гена ангиотензиногена (*AGT*) и с аллелем A гена химазы (*CMA1/B*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа выявлены различия между основной группой и группой сравнения в частоте полиморфным вариантов генов, отвечающих за регуляцию артериального давления. Наиболее выраженные и статистически значимые различия между группами наблюдались в отношении генов *AGT* и *CYP11B2*. Носительство аллеля M гена *AGT* достоверно чаще наблюдалось в основной группе (25,74%), чем в группе сравнения (15%) (ОШ=1,9; 95% ДИ=1,2-3,3; $\chi^2=6,0$; $p=0,01$). Соответственно, носительство мутантного M-аллеля чаще выявлялось в основной группе у больных с АГ 26,3% по сравнению с пациентами из группы сравнения с АГ в анамнезе (15,3%) (ОШ=1,9; 95% ДИ =1,1-3,4; $\chi^2=5,2$; $p=0,02$). Также, носительство генотипа T/T гена *CYP11B2* достоверно чаще наблюдалось в основной группе - 33,3%, чем в группе сравнения - 17,5% (ОШ=2,3; 95% ДИ=1,1-4,7; $\chi^2=5,1$; $p=0,02$). Соответственно наблюдалось достоверное увеличение T/T генотипа в основной группе у больных с АГ (33%) по сравнению с аналогичными больными в группе сравнения (17,39%) (ОШ=2,4; 95% ДИ =1,1-5,1; $\chi^2=4,7$; $p=0,03$).

В основной группе у больных с АГ в возрасте ≥ 55 лет отмечалось досто-

верное увеличение частоты генотипа *I/D* гена *ACE*, аллеля *T* гена *CYP11B2* по сравнению с пациентами в возрасте до 55 лет. При этом, в основной группе у больных с АГ в возрасте до 55 лет отмечалось достоверное увеличение частоты *T* аллеля по сравнению с аналогичными больными в возрасте ≥ 55 лет. В нашем исследовании, как и в ранее проведенных работах, больные с ИИ демонстрировали бóльшую частоту распространённости *D/D* генотипа (29% и 19,4%) и аллеля *D* (53,75% и 48,38%) гена *ACE*, а также генотипа *T/M* гена *AGT* и аллеля *T* гена *CYP11B2* при сравнении с пациентами из группы контроля, но значения статистически недостоверны ($p > 0,05$). Та же тенденция отмечалась у пациентов старшей возрастной категории от 55-80 лет.

Также, в нашей выборке была показана ассоциация *D/D* генотипа с риском развития АГ у больных с ИИ: в основной группе у больных с АГ отмечалась большая частота *D/D* генотипа 29,4% (54 больных, 33 мужчины/21 женщина) по сравнению с аналогичными пациентами в группе сравнения 19,4% (20 пациентов, 11 мужчин/9 женщин), но значения не достигали статистических различий ($p > 0,05$). В основной группе у больных с АГ чаще выявлялся *T* аллель гена *CYP11B2* 53,5% по сравнению с группой сравнения с АГ - 44,2%, при статистически недостоверных значениях ($p > 0,05$).

Таким образом, аллель *M* гена *AGT* и генотип *T/T* гена *CYP11B2* чаще выявляются у больных с ишемическим инсультом и могут рассматриваться, как факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с ишемическим инсультом.

При анализе би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей установлено, 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 *A* гена химазы (*СМА1/В*), аллеля *M* гена ангиотензиногена (*AGT*) с аллелем *A* гена химазы (*СМА1/В*), аллеля *A* гена химазы (*СМА1/В*) с аллелем *T* гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и триаллельное сочетание полиморфизма *D* гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) с аллелем

М гена ангиотензиногена (*AGT*) и с аллелем А гена химазы (*СМА1/В*).

Глава 5

Полиморфизмы генов *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СYP11В2* и показатели АД в остром периоде ишемического инсульта

Для определения возможной ассоциации полиморфизмов генов *ACE*, *AGT*, *СМА1/В* и *СYP11В2* с показателями АД в остром периоде инсульта, на следующем этапе изучали связь полиморфных маркёров данных генов с показателями АД в основной группе и группе сравнения.

Пациенты обеих групп были ранжированы на группы в зависимости от показателей АД по данным суточного мониторинга:

1 группа – пациенты основной группы и группы сравнения с систолическим дневным АД ≤ 139 мм рт. ст.

2 группа – пациенты с диастолическим дневным АД ≤ 85 мм рт. ст.

3 группа – пациенты с систолическим ночным АД ≤ 129 мм рт. ст.

4 группа – пациенты с диастолическим ночным АД ≤ 80 мм рт. ст.

5 группа - пациенты с систолическим дневным АД ≥ 140 мм рт. ст.

6 группа - пациенты с диастолическим дневным АД ≥ 85 мм рт. ст.

7 группа - пациенты с систолическим ночным АД ≥ 130 мм рт. ст.

8 группа - пациенты с диастолическим ночным АД ≥ 80 мм рт. ст.

5.1. Частоты генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* и показатели суточного мониторинга АД в основной группе и в группе сравнения

При сравнительном анализе частот генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* и показателей АД по данным суточного мониторинга достоверных различий между основной группой и группой сравнения не выявлено.

Таблица 53

Частоты генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* и аллелей *I* и *D* гена *ACE* и показатели суточного мониторинга АД в основной группе и группе сравнения

Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД день \leq 139 мм рт. ст.) n=28	Группа сравнения (САД день \leq 139 мм рт. ст.) n=28	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	6 (21,4%)	7 (25%)	0,8 (0,2-2,8)	0 (1,0)
Генотип <i>I/D</i>	14 (50%)	14 (50%)	1 (0,3-2,8)	0,07 (0,7)
Генотип <i>D/D</i>	8 (28,6%)	7 (25%)	1,2 (0,3-3,9)	0 (1,0)
Аллель <i>I</i>	26 (46,4%)	28 (50%)	0,8 (0,4-1,8)	0,03 (0,8)
Аллель <i>D</i>	30 (53,6%)	28 (50%)	1,1 (0,5-2,4)	0,03 (0,8)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД день \leq 85 мм рт. ст.) n=21	Группа сравнения (ДАД день \leq 85 мм рт. ст.) n=22	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	5 (23,8%)	5 (22,7%)	1,06 (0,2-4,3)	0,07 (0,8)
Генотип <i>I/D</i>	11 (52,4%)	10 (45,5%)	1,3 (0,4-4,3)	0,02 (0,9)
Генотип <i>D/D</i>	5 (23,8%)	7 (31,8%)	0,6 (0,1-2,5)	0,06 (0,8)
Аллель <i>I</i>	21 (50%)	20 (45,5%)	1,2 (0,5-2,8)	0,04 (0,8)
Аллель <i>D</i>	21 (50%)	24 (54,5%)	0,8 (0,3-1,9)	0,04 (0,8)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД ночь \leq 129 мм рт. ст.) n=16	Группа сравнения (САД ночь \leq 129 мм рт. ст.) n=25	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	5 (31,25%)	8 (32%)	0,9 (0,2-3,7)	0,08 (0,7)
Генотип <i>I/D</i>	4 (25%)	12 (48%)	0,3 (0,09-1,4)	1,3 (0,2)
Генотип <i>D/D</i>	7 (43,75%)	5 (20%)	3,1 (0,7-8,5)	1,6 (0,2)
Аллель <i>I</i>	14 (43,75%)	28 (56%)	0,6 (0,2-1,5)	0,7 (0,4)
Аллель <i>D</i>	18 (56,25%)	22 (44%)	1,6 (0,6-4,0)	0,7 (0,4)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД ночь \leq 80 мм рт. ст.) n=21	Группа сравнения (ДАД ночь \leq 80 мм рт. ст.) n=28	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	6 (28,6%)	8 (28,6%)	1,0 (0,3-3,5)	0,1 (0,7)
Генотип <i>I/D</i>	8 (38,1%)	14 (50%)	0,6 (0,2-1,9)	0,3 (0,6)
Генотип <i>D/D</i>	7 (33,3%)	6 (21,4%)	1,8 (0,5-6,6)	0,3 (0,5)
Аллель <i>I</i>	20 (47,6%)	30 (53,6%)	0,8 (0,3-1,7)	0,1 (0,7)
Аллель <i>D</i>	22 (52,4%)	26 (46,4%)	1,2 (0,5-2,8)	0,1 (0,7)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				

Генотипы и аллели	Основная группа (САД день ≥ 140 мм рт. ст.) n=16	Группа сравнения (САД день ≥ 140 мм рт. ст.) n=14	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	8 (50%)	5 (35,8%)	1,8 (0,4-7,8)	0,1 (0,6)
Генотип <i>I/D</i>	6 (37,5%)	8 (57,1%)	0,4 (0,1-1,9)	0,5 (0,4)
Генотип <i>D/D</i>	2 (12,5%)	1 (7,1%)	1,8 (0,1-9,5)	0,01 (0,9)
Аллель <i>I</i>	22 (68,7%)	18 (64,3%)	1,2 (0,4-3,6)	0,008 (0,9)
Аллель <i>D</i>	10 (31,3%)	10 (35,7%)	0,8 (0,2-2,4)	0,008 (0,9)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД день ≥ 85 мм рт. ст.) n=23	Группа сравнения (ДАД день ≥ 85 мм рт. ст.) n=18	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	9 (39,1%)	6 (33,3%)	1,3 (0,3-4,6)	0,003 (0,9)
Генотип <i>I/D</i>	9 (39,1%)	11 (61,1%)	0,4 (0,1-1,4)	1,1 (0,2)
Генотип <i>D/D</i>	5 (21,8%)	1 (5,6%)	4,7 (0,5-14,6)	1,0 (0,3)
Аллель <i>I</i>	27 (58,7%)	23 (63,9%)	0,8 (0,3-1,9)	0,06 (0,8)
Аллель <i>D</i>	19 (41,3%)	13 (36,1%)	1,2 (0,5-3,0)	0,06 (0,8)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД ночь ≥ 130 мм рт. ст.) n=23	Группа сравнения (САД ночь ≥ 130 мм рт. ст.) n=13	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	8 (34,8%)	4 (30,7%)	1,2 (0,2-5,1)	0,01 (0,9)
Генотип <i>I/D</i>	12 (52,2%)	6 (46,2%)	1,2 (0,3-4,9)	0 (1,0)
Генотип <i>D/D</i>	3 (13%)	3 (23,1%)	0,5 (0,1-2,9)	0,1 (0,7)
Аллель <i>I</i>	28 (60,9%)	14 (53,8%)	1,3 (0,5-3,5)	0,1 (0,7)
Аллель <i>D</i>	18 (39,1%)	12 (46,2%)	0,7 (0,3-1,9)	0,1 (0,7)
Полиморфизм <i>I/D</i> гена <i>ACE</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД ночь ≥ 80 мм рт. ст.) n=17	Группа сравнения (ДАД ночь ≥ 80 мм рт. ст.) n=11	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>I/I</i>	6 (35,3%)	4 (36,4%)	0,9 (0,2-4,6)	0,1 (0,7)
Генотип <i>I/D</i>	9 (52,9%)	5 (45,4%)	1,3 (0,3-6,2)	0 (1,0)
Генотип <i>D/D</i>	2 (11,8%)	2 (18,2%)	0,6 (0,07-5,0)	0,006 (0,9)
Аллель <i>I</i>	21 (61,8%)	13 (59,1%)	1,1 (0,3-3,3)	0,006 (0,9)
Аллель <i>D</i>	13 (38,2%)	9 (40,9%)	0,9 (0,3-2,6)	0,006 (0,9)

Отмечены недостоверные различия, заключающиеся:

- в основной группе с сист. дневн. АД ≤ 139 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты генотипа *D/D* (28,6% и 25%) и аллеля *D* (53,6% и 50%) по отношению к аналогичной группе сравнения

- в основной группе с диаст. дневн. АД ≤ 85 мм рт. ст. – незначительное увеличение частоты генотипа *I/D* (52,4% и 45,5%) и аллеля *I* (50% и 45,5%)

по отношению к аналогичной группе сравнения

- в основной группе с сист. ночн. АД ≤ 129 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа D/D (43,75% и 20%) и аллеля D (56,25% и 44%) по отношению к аналогичной группе сравнения

- в основной группе с диаст. ночн. АД ≤ 80 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа D/D (33,3% и 21,4%) и аллеля D (52,4% и 46,4%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также в этой группе сравнения увеличение частоты генотипа I/D (50% и 38,1%) по сравнению с основной

- в основной группе с сист. дневн. АД ≥ 140 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа I/I (50% и 35,8%), генотипа D/D (12,5% и 7,1%) и незначительное увеличение частоты аллеля I (68,7% и 64,3%) по отношению к аналогичной группе сравнения и в данной группой сравнения увеличение частоты генотипа I/D (57,1% и 37,5%) по сравнению с основной

- в основной группе с диаст. дневн. АД ≥ 85 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа D/D (21,8% и 5,6%), незначительное увеличение частоты генотипа I/I (39,1% и 33,3%) и аллеля D (41,3% и 36,1%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в этой группе сравнения увеличение частоты генотипа I/D (61,1% и 39,1%) при сравнении с основной

- в основной группе с сист. ночн. АД ≥ 130 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты генотипа I/I (34,8% и 30,7%), генотипа I/D (52,2% и 46,2%) и аллеля I (60,9% и 53,8%) по отношению к аналогичной группе сравнения

- в основной группе с диаст. ночн. АД ≥ 80 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты генотипа I/D (52,9% и 45,4%) по отношению к аналогичной группе сравнения.

Таким образом, при сравнительном анализе групп выявлено недостоверное увеличение генотипов D/D и аллеля D – у пациентов основной группы с сист. ночн. АД ≤ 129 мм рт. ст., с диаст. ночн. АД ≤ 80 мм рт. ст., с сист. дневн. АД ≥ 140 мм рт. ст.) и с диаст. дневн. АД ≥ 85 мм рт. ст. Таким обра-

зом, недостоверная связь генотипа D/D и аллеля D с повышением АД у пациентов с ИИ.

При сравнительном анализе частот генотипов I/I , I/D и D/D и аллелей I и D гена ACE и уровней систолического и диастолического давления днём и ночью у больных ИИ отмечены следующие различия:

Частоты аллелей I и D достоверно различались в основной группе между больными с дневным сист. АД ≤ 139 мм рт. ст. и дневным сист. АД ≥ 140 мм рт.ст.: 26/30 (46,45/53,6%) и 22/10 (68,7%/31,3%), $\chi^2=4,05$, $p=0,045$, ОШ=0,39, 95% ДИ=0,15-0,98. При сравнении частот генотипов I/I , I/D и D/D также определялись достоверные различия между этими больными: χ^2 для тенденции - $\chi^2=4,55$, $p=0,033$. В группе сравнения различий не выявлено (табл.52). В то же время, с учётом небольших по численности групп полученные результаты нуждаются в дополнительной проверке на большем количестве наблюдений.

5.2. Частоты генотипов T/T , T/M и M/M и аллелей T и M гена AGT и показатели суточного мониторирования АД в основной группе и в группе сравнения

При сравнительном анализе частот генотипов T/T , T/M и M/M и аллелей T и M гена AGT и показателей АД по данным суточного мониторирования достоверных различий между основной группой и группой сравнения не выявлено (табл. 54).

Отмечены недостоверные различия, заключающиеся:

- в основной группе с сист. дневн. АД ≤ 139 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты генотипа T/T (61,5 и 56%), генотипа T/M (38,5% и 32%), аллеля T (80,8% и 72%) и аллеля M (38,5% и 28%) по отношению к аналогичной группе сравнения

- в основной группе с диаст. дневн. АД ≤ 85 мм рт. ст. – увеличение частоты генотипа M/M (10,5% и 0%) и незначительное увеличение частоты ал-

лея *M* (23,7% и 16,7%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также в этой группе увеличение частоты генотипа *T/M* (33,3% и 26,3%) и аллеля *T* (83,3% и 76,3%) при сравнении с основной

- в основной группе с сист. ночн. АД ≤ 129 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *M/M* (6,6% и 0%) и аллеля *M* (30% и 20,8%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также в этой группе увеличение частоты генотипа *T/T* (58,3% и 46,7%) и аллеля *T* (79,2% и 70%) по сравнению с основной

- в основной группе с диаст. ночн. АД ≤ 80 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты генотипа *T/M* (40% и 33,3%), увеличение частоты генотипа *M/M* (10% и 0%) и аллеля *M* (30% и 16,7%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также в данной группе увеличение частоты генотипа *T/T* (66,7% и 50%) и аллеля *T* (83,3% и 70%) по сравнению с основной.

Таблица 54

Частоты генотипов *T/T*, *T/M* и *M/M* и аллелей *T* и *M* гена *AGT* и показатели суточного мониторирования АД в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД день ≤ 139 мм рт. ст.) n=25	Группа сравнения (САД день ≤ 139 мм рт. ст.) n=26	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	14 (56%)	16 (61,5%)	0,8 (0,2-2,4)	0,01 (0,9)
Генотип <i>T/M</i>	8 (32%)	10 (38,5%)	0,7 (0,2-2,4)	0,03 (0,8)
Генотип <i>M/M</i>	3 (12%)	0	-	1,5 (0,2)
Аллель <i>T</i>	36 (72%)	42 (80,8%)	0,6 (0,2-1,5)	0,6 (0,4)
Аллель <i>M</i>	14 (28%)	10 (38,5%)	1,6 (0,6-4,1)	0,6 (0,4)
Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД день ≤ 85 мм рт. ст.) n=19	Группа сравнения (ДАД день ≤ 85 мм рт. ст.) n=21	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	12 (63,2%)	14 (66,7%)	0,8 (0,2-3,1)	0,009 (0,9)
Генотип <i>T/M</i>	5 (26,3%)	7 (33,3%)	0,7 (0,2-2,8)	0,01 (0,9)
Генотип <i>M/M</i>	2 (10,5%)	0	-	0,6 (0,4)
Аллель <i>T</i>	29 (76,3%)	35 (83,3%)	0,6 (0,2-1,9)	0,2 (0,6)
Аллель <i>M</i>	9 (23,7%)	7 (16,7%)	1,5 (0,5-4,6)	0,2 (0,6)

Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД ночь ≤ 129 мм рт. ст.) n=15	Группа сравнения (САД ночь ≤ 129 мм рт. ст.) n=24	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип T/T	7 (46,7%)	14 (58,3%)	0,6 (0,1-2,3)	0,1 (0,7)
Генотип T/M	7 (46,7%)	10 (41,7%)	1,2 (0,3-4,5)	0,0007 (0,9)
Генотип M/M	1 (6,6%)	0	-	0,05 (0,8)
Аллель T	21 (70%)	38 (79,2%)	0,6 (0,2-1,7)	0,4 (0,5)
Аллель M	9 (30%)	10 (20,8%)	1,6 (0,5-4,6)	0,4 (0,5)
Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД ночь ≤ 80 мм рт. ст.) n=20	Группа сравнения (ДАД ночь ≤ 80 мм рт. ст.) n=27	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип T/T	10 (50%)	18 (66,7%)	0,5 (0,1-1,6)	0,7 (0,4)
Генотип T/M	8 (40%)	9 (33,3%)	1,3 (0,4-4,4)	0,02 (0,8)
Генотип M/M	2 (10%)	0	-	0,9 (0,3)
Аллель T	28 (70%)	45 (83,3%)	0,4 (0,1-1,2)	1,6(0,2)
Аллель M	12 (30%)	9 (16,7%)	2,1 (0,8-5,7)	1,6 (0,2)
Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД день ≥ 140 мм рт. ст.) n=16	Группа сравнения (САД день ≥ 140 мм рт. ст.) n=13	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип T/T	8 (50%)	9 (69,2%)	0,4 (0,09-2,05)	0,4 (0,5)
Генотип T/M	7 (43,75%)	4 (30,8%)	1,7 (0,3-8,1)	0,1 (0,7)
Генотип M/M	1 (6,25%)	0	-	0,01 (0,9)
Аллель T	23 (71,9%)	22 (84,6%)	0,4 (0,1-1,7)	0,7 (0,4)
Аллель M	9 (28,1%)	4 (15,4%)	2,1 (0,5-8,0)	0,7 (0,4)
Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД день ≥ 85 мм рт. ст.) n=22	Группа сравнения (ДАД день ≥ 85 мм рт. ст.) n=15	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип T/T	10 (45,45%)	10 (66,7%)	0,4 (0,1-1,6)	0,8 (0,3)
Генотип T/M	10 (45,45%)	5 (33,3%)	1,6 (0,4-6,5)	0,1 (0,7)
Генотип M/M	2 (9,1%)	0	-	0,2 (0,6)
Аллель T	30 (68,2%)	25 (83,3%)	0,4 (0,1-1,3)	1,4 (0,2)
Аллель M	14 (31,8%)	5 (16,7%)	2,3 (0,7-7,3)	1,4 (0,2)
Полиморфизм 174 T>M гена AGT				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД ночь ≥ 130 мм рт. ст.) n=22	Группа сравнения (САД ночь ≥ 130 мм рт. ст.) n=12	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип T/T	13 (59,1%)	9 (75%)	0,5 (0,1-2,3)	0,3 (0,6)
Генотип T/M	6 (27,3%)	3 (25%)	1,1 (0,2-5,6)	0,06 (0,8)
Генотип M/M	3 (13,6%)	0	-	0,5 (0,4)

Аллель <i>T</i>	32 (72,7%)	21 (87,5%)	0,4 (0,1-1,5)	1,2 (0,2)
Аллель <i>M</i>	12 (27,3%)	3 (12,5%)	2,6 (0,6-10,4)	1,2 (0,2)
Полиморфизм 174 <i>T>M</i> гена <i>AGT</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД ночь ≥ 80 мм рт. ст.) n=16	Группа сравнения (ДАД ночь ≥ 80 мм рт. ст.) n=9	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>T/T</i>	8 (50%)	5 (55,6%)	0,8 (0,1-4,1)	0,02 (0,9)
Генотип <i>T/M</i>	6 (37,5%)	4 (44,4%)	0,7 (0,1-3,9)	0,007 (0,9)
Генотип <i>M/M</i>	2 (12,5%)	0	-	0,1 (0,7)
Аллель <i>T</i>	22 (68,75%)	14 (77,8%)	0,6 (0,1-2,4)	0,1 (0,7)
Аллель <i>M</i>	10 (31,25%)	4 (22,2%)	1,6 (0,4-6,0)	0,1 (0,7)

- в основной группе с сист. дневн. АД ≥ 140 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *T/M* (43,75% и 30,8%), генотипа *M/M* (6,25% и 0%) и аллеля *M* (28,1% и 15,4%) по отношению к аналогичной группе сравнения и в данной группе увеличение частоты генотипа *T/T* (69,2% против 50%) и аллеля *T* (84,6% против 71,9%) по сравнению с основной

- в основной группе с диаст. дневн. АД ≥ 85 и \uparrow мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *T/M* (45,45% и 33,3%), генотипа *M/M* (9,1% и 0%) и аллеля *M* (31,8% и 16,7%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в данной группе увеличение частоты генотипа *T/T* (66,7% и 45,45%) и аллеля *T* (83,3% и 68,2%) при сравнении с основной

- в основной группе с сист. ночн. АД ≥ 130 и \uparrow мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *M/M* (13,6% и 0%) и аллеля *M* (27,3% и 12,5%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в данной группе незначительное увеличение частоты генотипа *T/T* (75% и 59,1%) и аллеля *T* (87,5% и 72,7%) при сравнении с основной

- в основной группе с диаст. ночн. АД ≥ 80 и \uparrow мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *M/M* (12,5% и 0%) и аллеля *M* (31,25% и 22,2%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в данной группе незначительное увеличение частоты генотипа *T/M* (44,4% и 37,5%) и аллеля *T* (77,8% и 68,75%) при сравнении с основной (табл.53).

Таким образом, в нашем исследовании выявлено преимущественное уве-

личение генотипа *M/M* и аллеля *M* у пациентов 5 (сист. дневн АД ≥ 140), 6 (диастол дневн. АД ≥ 85), 7 (сист. ночн. АД ≥ 130), 8 (диаст. ночн. АД ≥ 80). Вероятно генотип *M/M* и аллель *M* коррелируют с повышенным систолическим дневным (≥ 140) и сист. ночным АД (≥ 130), а также с повышенным диастолическим дневным (≥ 85) и диастолическим ночным АД (≥ 80), но значения недостоверны.

5.3. Частоты генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* и показатели суточного мониторирования АД в основной группе и в группе сравнения

При сравнительном анализе частот генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* и показателей АД по данным суточного мониторирования достоверных различий между основной группой и группой сравнения не выявлено (табл. 55).

Отмечены недостоверные различия, заключающиеся:

- в основной группе с сист. дневн. АД ≤ 139 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты аллеля *A* (57,7% и 54%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также в этой группе увеличение частоты генотипа *G/G* (24% и 19,2%) по сравнению с основной

- в основной группе с диаст. дневн. АД ≤ 85 мм рт. ст. – незначительное увеличение частоты генотипа *A/G* (52,6% и 42,9%) и аллеля *G* (52,6% и 45,2%) по отношению к аналогичной группе сравнения

Таблица 55

Частоты генотипов *A/A*, *A/G* и *G/G* и аллелей *A* и *G* гена *СМА1/В* и показатели суточного мониторирования АД в основной группе и в группе сравнения

Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА 1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД день ≤ 139)	Группа сравнения (САД день ≤ 139)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)

	мм рт. ст.) n=26	мм рт. ст.) n=25		
Генотип <i>A/A</i>	9 (34,6%)	8 (32%)	1,1 (0,3-3,6)	0,01 (0,9)
Генотип <i>A/G</i>	12 (46,2%)	11 (44%)	1,1 (0,3-3,3)	0,01 (0,9)
Генотип <i>G/G</i>	5 (19,2%)	6 (24%)	0,7 (0,2-2,8)	0,005 (0,9)
Аллель <i>A</i>	30 (57,7%)	27 (54%)	1,1 (0,5-2,5)	0,03 (0,8)
Аллель <i>G</i>	22 (42,3%)	23 (46%)	0,8 (0,4-1,9)	0,03 (0,8)
Полиморфизм -1903 <i>A>G</i> гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД день ≤ 85 мм рт. ст.) n=19	Группа сравнения (ДАД день ≤ 85 мм рт. ст.) n=21	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	4 (21,1%)	7 (33,3%)	0,5 (0,1-2,2)	0,2 (0,6)
Генотип <i>A/G</i>	10 (52,6%)	9 (42,9%)	1,5 (0,4-5,6)	0,09 (0,7)
Генотип <i>G/G</i>	5 (26,3%)	5 (23,8%)	1,1 (0,2-4,8)	0,03 (0,8)
Аллель <i>A</i>	18 (47,4%)	23 (54,8%)	0,7 (0,3-1,8)	0,2 (0,6)
Аллель <i>G</i>	20 (52,6%)	19 (45,2%)	1,3 (0,5-3,2)	0,2 (0,6)
Полиморфизм -1903 <i>A>G</i> гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД ночь ≤ 129 мм рт. ст.) n=14	Группа сравнения (САД ночь ≤ 129 мм рт. ст.) n=23	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	6 (42,9%)	8 (34,8%)	1,4 (0,3-5,5)	0,02 (0,9)
Генотип <i>A/G</i>	6 (42,9%)	8 (34,8%)	1,4 (0,3-5,5)	0,02 (0,9)
Генотип <i>G/G</i>	2 (14,2%)	7 (30,4%)	0,4 (0,06-2,1)	0,5 (0,4)
Аллель <i>A</i>	18 (64,3%)	24 (52,2%)	1,6 (0,6-4,3)	0,6 (0,4)
Аллель <i>G</i>	10 (35,7%)	22 (47,8%)	0,6 (0,2-1,6)	0,6 (0,4)
Полиморфизм -1903 <i>A>G</i> гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД ночь ≤ 80 мм рт. ст.) n=19	Группа сравнения (ДАД ночь ≤ 80 мм рт. ст.) n=25	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	6 (31,6%)	10 (40%)	0,7 (0,2-2,4)	0,06 (0,8)
Генотип <i>A/G</i>	10 (52,6%)	9 (36%)	1,9 (0,6-6,6)	0,6 (0,4)
Генотип <i>G/G</i>	3 (15,8%)	6 (24%)	0,6 (0,1-2,7)	0,08 (0,7)
Аллель <i>A</i>	22 (57,9%)	29 (58%)	0,9 (0,4-2,3)	0,04 (0,8)
Аллель <i>G</i>	16 (42,1%)	21 (42%)	1,0 (0,4-2,3)	0,04 (0,8)
Полиморфизм -1903 <i>A>G</i> гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД день ≥ 140 мм рт. ст.) n=15	Группа сравнения (САД день ≥ 140 мм рт. ст.) n=10	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	3 (20%)	2 (20%)	1,0 (0,1-7,4)	0,2 (0,6)
Генотип <i>A/G</i>	10 (66,7%)	5 (50%)	2,0 (0,4-10,3)	0,1 (0,6)
Генотип <i>G/G</i>	2 (13,3%)	3 (30%)	0,3 (0,04-2,7)	0,2 (0,6)
Аллель <i>A</i>	16 (53,3%)	9 (45%)	1,4 (0,4-4,3)	0,08 (0,7)
Аллель <i>G</i>	14 (46,7%)	11 (55%)	0,7 (0,2-2,2)	0,08 (0,7)
Полиморфизм -1903 <i>A>G</i> гена <i>СМА1/В</i>				

Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД день ≥ 85 мм рт. ст.) n=21	Группа сравнения (ДАД день ≥ 85 мм рт. ст.) n=11	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	8 (38,1%)	2 (18,2%)	2,7 (0,4-16,2)	0,5 (0,4)
Генотип <i>A/G</i>	12 (57,1%)	6 (54,5%)	1,1 (0,2-4,8)	0,05 (0,8)
Генотип <i>G/G</i>	1 (4,8%)	3 (27,3%)	0,1 (0,01-1,5)	1,6 (0,2)
Аллель <i>A</i>	28 (66,7%)	10 (45,5%)	2,4 (0,8-6,9)	1,9 (0,1)
Аллель <i>G</i>	14 (33,3%)	12 (54,5%)	0,4 (0,1-1,2)	1,9 (0,1)
Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (САД ночь ≥ 130 мм рт. ст.) n=21	Группа сравнения (САД ночь ≥ 130 мм рт. ст.) n=12	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	4 (19%)	3 (25%)	0,7 (0,1-3,8)	0,001 (0,9)
Генотип <i>A/G</i>	14 (66,7%)	7 (58,3%)	1,4 (0,3-6,1)	0,01 (0,9)
Генотип <i>G/G</i>	3 (14,3%)	2 (16,7%)	0,8 (0,1-5,8)	0,1 (0,7)
Аллель <i>A</i>	22 (52,4%)	13 (54,2%)	0,9 (0,3-2,5)	0,01 (0,9)
Аллель <i>G</i>	20 (47,6%)	11 (45,8%)	1,0 (0,4-2,9)	0,01 (0,9)
Полиморфизм -1903A>G гена <i>СМА1/В</i>				
Генотипы и аллели	Основная группа (ДАД ночь ≥ 80 мм рт. ст.) n=15	Группа сравнения (ДАД ночь ≥ 80 мм рт. ст.) n=10	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p)
Генотип <i>A/A</i>	3 (20%)	1 (10%)	2,2 (0,2-25,3)	0,01 (0,9)
Генотип <i>A/G</i>	10 (66,7%)	6 (60%)	1,3 (0,2-7,0)	0,007 (0,9)
Генотип <i>G/G</i>	2 (13,3%)	3 (30%)	0,3 (0,04-2,7)	0,2 (0,6)
Аллель <i>A</i>	16 (53,3%)	8 (40%)	1,7 (0,5-5,4)	0,4 (0,5)
Аллель <i>G</i>	14 (46,7%)	12 (60%)	0,6 (0,2-1,8)	0,4 (0,5)

- в основной группе с сист. ночн. АД ≤ 129 мм рт. ст. - незначительное увеличение частоты генотипа *A/A* (42,9% и 34,8%), генотипа *A/G* (42,9% и 34,8%) и аллеля *A* (64,3% и 52,2%) по отношению к аналогичной группе сравнения

- в основной группе с диаст. ночн. АД ≤ 80 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *A/G* (52,6% и 36%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также в этой группе увеличение генотипа *A/A* (40% и 31,6%) и генотипа *G/G* (24% и 15,8%) по сравнению с основной

- в основной группе с сист. дневн. АД ≥ 140 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа *A/G* (66,7% и 50%) и аллеля *A* (53,3% и 45%) по отношению к аналогичной группе сравнения и в этой же группе увеличение частоты гено-

типа G/G (30% и 13,3%) по сравнению с основной

- в основной группе с диаст. дневн. АД ≥ 85 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа A/A (38,1% и 18,2%) и аллеля A (66,7% и 45,5%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в этой группе увеличение частоты генотипа G/G (27,3% и 4,8%) и аллеля G (54,5% и 33,3%) при сравнении с основной

- в основной группе с сист. ночн. АД ≥ 130 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа A/G (66,7% и 58,3%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в этой группе незначительное увеличение частоты генотипа A/A (25% и 19%) при сравнении с основной

- в основной группе с диаст. ночн. АД ≥ 80 мм рт. ст. - увеличение частоты генотипа A/A (20% и 10%) и аллеля A (53,3% и 40%), а также, незначительное увеличение частоты генотипа A/G (66,7% и 60%) по отношению к аналогичной группе сравнения, а также, в этой группе увеличение генотипа G/G (30% и 13,3%) и аллеля G (60% и 46,7%) при сравнении с основной.

Таким образом, выявлено недостоверное увеличение генотипов A/G и аллеля A – у пациентов с диаст. ночн. АД ≤ 80 мм рт. ст., с систол. дневн. АД ≥ 140 мм рт. ст. и у пациентов с сист. ночн. АД ≥ 130 мм рт. ст. Также увеличена частота генотипа A/A и аллеля A в группу с диаст. дневн. АД ≥ 85 мм рт. ст. и в группе с диаст. ночн. АД ≥ 80 мм рт. ст. Таким образом, генотип A/G и аллель A могут быть ассоциированы с сист. дневным АД ≥ 140 и сист. ночным АД ≥ 130 . Генотип A/A и аллель A также ассоциированы с повышенным диаст. дневным АД ≥ 85 и повышенным диаст. ночн. АД ≥ 80 .

Достоверных различий внутри основной группы и группы сравнения в зависимости от уровня АД по результатам СМАД также не установлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральный инсульт является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [30,26,97,116]. На долю ОНМК приходится почти треть всех случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии, что обуславливает важность проведения первичной и вторичной профилактики церебрального инсульта. Ожидается, что в ближайшие годы значимость инсульта, как медико-социальной проблемы, еще более возрастёт, что связывают с «постарением» населения и увеличением числа лиц с факторами риска в популяции [16,86].

Среди факторов риска церебрального инсульта артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее важных факторов [17]. В Европе и в Северной Америке АГ диагностируется у 25 - 30% в возрасте старше 45 лет. АГ – независимый фактор риска инсульта, причем риск последнего возрастает даже при умеренном повышении АД. По данным Всемирной организации здравоохранения из 15 миллионов случаев инсультов в год в 12,7 миллиона случаев его причиной является артериальная гипертензия. Кроме этого, необходимо отметить, что АГ тесно связана с другими модифицируемыми факторами риска: повышение индекса массы тела (ИМТ), гипертриглицеридемия (ГТГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение, употребление алкоголя, ИБС, нарушение ритма [44]. Такие сочетания факторов риска носят мультипликативный характер в отношении развития сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Так, у мужчин старше 45 лет сочетание АГ с дислипотеинемией и/или курением почти в 7 раз (с 2,0 до 13,2 случаев на 1.000 мужчин в год) повышает риск развития осложнений по сравнению с мужчинами, не имеющими этого сочетания факторов. Присоединение к АГ других заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, инфаркта миокарда, мерцательной аритмии также существенно повышает риск развития инсульта [215, 279].

Одним из важных направлений клинических и фундаментальных иссле-

дований является изучение ассоциаций между проявлением факторов риска и генетической предрасположенностью к их развитию, в частности к развитию АГ.

Артериальная гипертензия является мультифакторным расстройством с большим количеством вносящих вклад в ее развитие генетических факторов, факторов окружающей среды и особенностей образа жизни. Комплексная природа сложных и многогранных механизмов регуляции АД делает затруднительным выявление какой-либо одной патологической системы, вносящей основной вклад в изменения АД [234].

Таким образом, целью нашего исследования было изучить особенности артериальной гипертензии и изменения артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации и определить влияние полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы - *ACE*, *AGT*, *СМА1*, *СYP11В2* на течение артериальной гипертензии и на показатели артериального давления в этот же период заболевания.

Задачи исследования были следующими:

Изучить клинические особенности течения ишемического инсульта полушарной локализации и связь с артериальной гипертензией и показателями артериального давления и сопоставить с группой сравнения.

Изучить посредством суточного мониторирования АД средние и максимальные показатели и вариабельность артериального давления у больных с ишемическим инсультом полушарной локализации и в группе сравнения

Изучить связь полиморфизмов генов *ACE (I/D)*, *AGT (174T>M)*, *СМА1/В (-1903A>G)*, *СYP11В2 (-344T>C)* с наличием артериальной гипертензии у больных ишемическим инсультом полушарной локализации и в группе сравнения

Изучить влияние полиморфизмов генов *ACE (I/D)*, *AGT (174T>M)*, *СМА1/В (-1903A>G)*, *СYP11В2 (-344T>C)* на показатели среднего и максимального и вариабельность артериального давления в острый период ишемического инсульта полушарной локализации и сопоставить с группой сравне-

ния.

В соответствии с целью и задачами исследования нами проводилось обследование 200 пациентов (основная группа) в неврологических отделениях ГКБ № 1 на базе кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова в период с 2012-2015 гг. Возраст больных колебался от 37 до 80 лет (средний возраст $64,1 \pm 10,8$ лет). В исследование вошло 123 мужчин и 77 женщин.

Критериями включения больных в исследование были пациенты с первым ишемическим инсультом полушарной локализации в возрасте от 37 до 80 лет.

Критериями исключения послужили: повторный полушарный ишемический инсульт, ишемический инсульт в стволе и/или мозжечке, геморрагический инсульт, выраженные когнитивные нарушения, соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Группу сравнения составили 155 пациентов с хронической ишемией головного мозга (86 мужчин и 69 женщин, средний возраст $61,6 \pm 12,5$ лет).

В зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии (АГ), все пациенты основной группы и группы сравнения были разделены на подгруппы: I а – пациенты основной группы с АГ (184 пациента - 92%); I б – пациенты основной группы без АГ (16 пациентов – 8%); II а – пациенты группы сравнения с АГ (103 пациента - 66,5%); II б – пациенты группы сравнения без АГ (52 пациента – 33,5%).

Кроме того, пациенты обеих групп были ранжированы на подгруппы в зависимости от степени АД по данным суточного мониторинга:

1 подгруппа – пациенты основной группы и групп сравнения с систолическим дневным АД до 139 мм рт. ст.

2 подгруппа – пациенты с диастолическим дневным АД до 85 мм рт. ст.

3 подгруппа – пациенты с систолическим ночным АД до 129 мм рт. ст.

4 подгруппа – пациенты с диастолическим ночным АД до 80 мм рт. ст.

5 подгруппа - пациенты с систолическим дневным АД от 140 и \uparrow мм рт. ст.

6 подгруппа - пациенты с диастолическим дневным АД от 85 и ↑ мм рт. ст.

7 подгруппа - пациенты с систолическим ночным АД от 130 и ↑ мм рт. ст.

8 подгруппа - пациенты с диастолическим ночным АД от 80 и ↑ мм рт. ст.

Всем пациентам проводили исследование соматического и неврологического статусов, а также следующие обследования: липидный профиль, глюкоза, молекулярно-генетическое исследование, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления. Степень выраженности неврологических нарушений оценивали при поступлении и в динамике по Скандинавской шкале инсульта и по шкале Бартел.

Диагноз ИИ был поставлен на основании анамнестических данных, результатов клинического осмотра и данных нейровизуализации (МРТ и КТ головного мозга). Согласно критериям TOAST, у большинства пациентов (47%) был определён атеротромботический патогенетический вариант инсульта, у 22 % - кардиоэмболический инсульт, у 11% - лакунарный инсульт, у 2% пациентов - гемодинамический и у 18% - инсульт неясной этиологии.

На основании результатов нейровизуализационных исследований, проведённых в остром периоде всем 200 больным с инсультом, детальные размеры очагов и их локализация были изучены у 173 пациентов. Из них обширные инфаркты (71 мл и более) выявлены – у 28 пациентов, большие инфаркты (31-70 мл) – у 41, средние (16-30 мл) – у 56, малые инфаркты (5-15 мл) – у 48 пациента. У 27 пациентов имелись только заключения об ишемическом характере инсульта.

Артериальное давление в остром периоде инсульта и связь с предшествующей артериальной гипертензией

В современной медицине проблема ишемического инсульта и артериальной гипертензии являются актуальными и до конца нерешёнными. Артери-

альная гипертензия является ведущим контролируемым фактором риска развития ишемического инсульта. Сочетание у одного пациента ишемического инсульта и артериальной гипертензии – частая патология с неблагоприятным прогнозом. Не вызывает сомнения, что одно из основных направлений оптимизации лечения больных ИИ связано с коррекцией АД в остром периоде инсульта и с лечением АГ в целом.

Особое значение для течения ишемического инсульта имеет состояние артериального давления в острейший и острый период заболевания, так как, показана связь между устойчивым повышением АД в острейший период и исходом заболевания [209,180].

Согласно популяционным исследованиям, АГ выявляется у подавляющего большинства больных церебральным инсультом [17,64,83,91,120]. В нашем исследовании АГ была диагностирована у 92 % обследованных, что было достоверно большим, чем в группе сравнения. Это совпадает с результатами эпидемиологического мониторинга инсульта проводившегося в 25 регионах Российской Федерации, в котором было установлено, что АГ имела место у 92,5% больных с острым нарушением мозгового кровообращения [76].

Другим важным фактором является продолжительность АГ, установленная по анамнестическим данным, до развития инсульта. Согласно ряду исследований у большинства больных её продолжительность превышает 8-10 лет. В выполненном нами исследовании в основной группе у 44% пациентов продолжительность АГ составила более 10 лет, у 56% - менее 10 лет. В группе сравнения продолжительность АГ свыше 10 лет отмечалась только у 25% пациентов. Средняя продолжительность АГ по анамнестическим данным в группе с ИИ составила $11,2 \pm 9,1$ лет и была достоверно больше, чем в контрольной группе - $9,2 \pm 8,5$ лет. Также имелась корреляция показателей АД и длительности АГ.

Другим направлением нашего исследования было изучение особенностей и показателей АД в основной группе до инсульта и сопоставление с группой сравнения. В целом, между степенью повышения систолического и

диастолического АД и риском инсульта установлена прямая связь во всех возрастных группах. Повышение диастолического АД на 7,5 мм рт. ст. выше нормального уровня сопровождается увеличением риска инсульта почти в 2 раза [94,109]. В нашем исследовании также отмечены различия в показателях АД между основной группой и группой сравнения. в основной группе среднее САД по анамнестическим данным составило 143 ± 17 мм рт. ст., среднее ДАД - 88 ± 9 мм рт. ст., что было достоверно выше, чем в группе сравнения: 135 ± 18 мм рт. ст. и 83 ± 7 мм рт. ст. Аналогичные различия касались и максимальных показателей систолического и диастолического АД.

Ещё одним значимым направлением является изучение АД в острый период инсульта. Колебания АД с преимущественным его повышением в острый период инсульта наблюдаются у 70-80% больных [67]. Стойкое и значительное повышение АД может увеличивать риск развития отека головного мозга и вторичных кровоизлияний. Это обуславливает важность контроля и коррекции АД, которое оптимально достигается с помощью суточного мониторинга давления, и проведения антигипертензивной терапии, ориентируясь в первую очередь на показатели суточного мониторинга артериального давления [46,263,61,283].

В основной группе при проведении СМАД среднее систолическое АД составило 137 ± 19 мм рт. ст., среднее диастолическое АД - 82 ± 8 мм рт. ст., что было ниже значений АД до инсульта и не отличалось достоверно от аналогичных показателей в группе сравнения. Эти данные указывали на адекватное снижение систолического и диастолического АД в основной группе на 5-6 дни заболевания.

Ещё одним важным фактором, отражающим состояние АД в острейший и 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 [175,237,239].

При сопоставлении максимальных показателей САД и ДАД и variability САД, ДАД и СредАД между основной группой и группой сравнения были установлены достоверные различия. Так, максимальное САД в основной группе составило 201 ± 34 мм рт. ст. и максимальное ДАД - 110 ± 15 мм рт. ст., что было достоверно выше, чем в группе сравнения. В основной группе variability САД, ДАД и СредАД составила соответственно: $22,3 \pm 9,7$, $18,9 \pm 9,9$ и $18,2 \pm 8,5$ мм рт. ст., что также достоверно отличалось от аналогичных показателей в группе сравнения. Таким образом, основным отличием больных в остром периоде инсульта от группы сравнения является достоверно большие максимальные значения САД и ДАД и достоверно повышенная variability систолического, диастолического и среднего АД. Полученные результаты можно рассматривать как нарушение механизмов регуляции АД в остром периоде ишемического инсульта, а результаты variability артериального давления по данным СМАД принимать во внимание при проведении антигипертензивной терапии.

Другим аспектом оценки показателей АД в остром периоде ишемического инсульта было сопоставление результатов СМАД в клинике с данными измерения АД в домашних/поликлинических условиях. В результате сравнения были выявлены следующие особенности: в группе сравнения достоверных различий в показателях среднего и максимального САД и ДАД между измерениями АД в домашних/поликлинических условиях и по результатам СМАД в клинике не было установлено. В основной же группе среднее и максимальное САД и ДАД на основании СМАД в клинике и в домашних/поликлинических условиях достоверно различались. При этом показатели среднего САД и ДАД в клинике оказались несколько ниже, чем в домашних/поликлинических условиях. Максимальные показатели САД и ДАД в клинике оказались достоверно выше аналогичных значений, полученных в домашних/поликлинических условиях. Это подчёркивает важность проведения СМАД для выявления нестабильности и variability АД в первые дни инсульта и соответствующей

медикаментозной коррекции.

На показатели артериального давления в острый период церебрального инсульта могут влиять тяжесть состояния и размеры и локализация ишемических/геморрагических очагов. При выполненном нами анализе отмечены достоверно меньшие изменения среднего ДАД, а также меньшие максимальные показатели САД и ДАД и меньшая вариабельность САД, ДАД и СредАД в группе с лёгким инсультом и в группах с малыми и средними размерами ишемических очагов. Полученные результаты могут отражать нарастающее с тяжестью инсульта и с размерами ишемических очагов ухудшение регуляции АД.

Сочетание артериальной гипертензии с другими факторами риска

В основной группе более половины пациентов (54%) имели ИБС в анамнезе, а средняя продолжительность ИБС в этой группе составила $8,9 \pm 6,0$ лет. В группе сравнения частота ИБС составила 49%, а продолжительность – $8,5 \pm 7,7$ лет, что не отличалось от основной группы. Другим важным фактором риска инсульта в основной группе была мерцательная аритмия, которая отмечена в 39,5% наблюдений, что было достоверно больше, чем в группе сравнения (12,3%). Также, продолжительность мерцательной аритмии в основной группе было достоверно дольше, чем в группе сравнения – $8,3 \pm 9,1$ лет и $4,1 \pm 5,1$ лет.

В основной группе чаще, чем в группе сравнения, выявлялись пациенты с сахарным диабетом II типа: 16,5% и 7,0% соответственно. Несмотря на большую частоту сахарного диабета в основной группе, различий в среднем уровне глюкозы между основной группой и группой сравнения во время пребывания в стационаре не было установлено, что отражает адекватную коррекцию уровня глюкозы у больных с СД в острейший период ишемического инсульта. В то же время, при анализе уровня глюкозы в подгруппах, разделённых по патогенетическому варианту ишемического инсульта, выявлены определённые различия. Так, достоверные различия наблюдались между под-

группами с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультами, подгруппами с неустановленным и кардиоэмболическим инсультами и подгруппами с лакунарным и кардиоэмболическим инсультами. Кроме этого, при сопоставлении с группой сравнения уровень глюкозы был достоверно выше у больных с атеротромботическим инсультом и достоверно ниже у больных с кардиоэмболическим инсультом. Также наблюдалась тенденция к достоверным различиям в уровне глюкозы между подгруппой с лакунарным инсультом и группой сравнения. Полученные результаты указывали, что, несмотря на удовлетворительный контроль глюкозы в остром периоде инсульта во всей группе, при атеротромботическом и лакунарном инсультах уровень глюкозы требует более тщательного наблюдения.

В основной группе также чаще, чем в группе сравнения, выявлялись пациенты с повышенным индексом массы тела (ИМТ): 56% и 40%, при этом средний вес и средний ИМТ были также достоверно больше в основной группе.

Средний уровень холестерина в основной группе также превышал аналогичные показатели в группе сравнения, в то время как различий в уровне триглицеридов между основной группой и группой сравнения не было. Разделение по патогенетическому механизму инсульта позволило установить некоторые особенности в уровнях холестерина и триглицеридов в каждой из подгрупп. Так, в подгруппе с кардиоэмболическим инсультом наблюдалась тенденция к достоверному снижению холестерина по отношению к группе сравнения. В подгруппе с атеротромботическим инсультом уровень холестерина был достоверно выше, чем в группе сравнения. Уровень триглицеридов наиболее высоким был у пациентов с атеротромботическим инсультом, и достоверно отличался от уровня триглицеридов у больных с кардиоэмболическим инсультом, у больных с неустановленным механизмом инсульта и от уровня триглицеридов в группе сравнения.

В основной группе 80 (40%) пациентов курили, стаж курения на момент

исследования составил 34 ± 12 лет, что достоверно отличалось от частоты и продолжительности курения в группе сравнения. Злоупотребление алкоголем отмечалось у 28,5% пациентов основной группы (достоверно чаще, чем в группе сравнения), причём все они были в возрасте старше 50 лет.

Различия между группами также затрагивали частоту нескольких факторов риска у каждого больного. В основной группе сочетание 3 и более модифицируемых факторов было отмечено у 101 человека (50,5%), в то время как в группе сравнения только у 53 (34,8%) больных: $\chi^2=8,80$, $p=0,003$, ОШ=1,96, 95% ДИ=1,25-3,10. При этом в основной группе наиболее часто комбинации факторов риска были составлены из артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе и мерцательной аритмии.

Таким образом, сравнение частоты факторов риска и их структуры показывает достоверные различия между основной группой и группой сравнения. Полученные данные совпадают с популяционными различиями указанных выше факторов риска при сравнении пациентов с ишемическим инсультом и пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (107,252, 286).

Наследственная предрасположенность к развитию инсульта

Наследственная предрасположенность к инсульту и/или к факторам риска инсульта была отмечена ранее [129,188].

В проведённом нами исследовании в основной группе отягощённый наследственный анамнез по инсульту и отягощённая наследственность по факторам риска инсульта имели место в 34% и 68% наблюдений соответственно, что было достоверно чаще, чем в группе сравнения: 22% и 39%, соответственно.

Связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы – ACE, AGT, CMA1/B, CYP11B2 с наличием артериальной гипертензии

Важным шагом при снижении заболеваемости артериальной гипертензией и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является проведение исследований по изучению генетической предрасположенности к АГ, что может явиться первоосновой при разработке персонализированных программ первичной профилактики АГ [72]. Комплексное изучение артериальной гипертензии, молекулярно-генетической детерминированности ее сосудистых осложнений, позволяет создать персонализированный генетический профиль цереброваскулярного риска болезни, верифицировать новые критерии риска сердечно-сосудистых осложнений, оптимизировать профилактику острых нарушений мозгового кровообращения, снизить инвалидизацию и летальность [27,77,37].

По данным предшествующих исследований выявлено, что вклад генетических особенностей в развитие АГ достигает 50% [113,207,234]. Изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития АГ позволяет оптимизировать профилактику ОНМК, что в свою очередь приводит к снижению инвалидизации и летальности от сердечно-сосудистых осложнений. Вероятность генетической природы АГ в настоящее время считается вполне определённой [48,96]. При этом проводится поиск взаимосвязи патогенетически значимых механизмов формирования АГ и генетических маркеров.

Как известно, в патогенезе АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний ведущее место занимает ренин-ангиотензиновая система. На сегодняшний день происходит интенсивный процесс накопления информации о роли полиморфизмов генов-кандидатов РААС в патологическом процессе при развитии АГ и ишемического инсульта [76,65,87,68].

Наиболее изученными среди генов РААС при АГ у больных с ИИ являются ген ангиотензиногена *AGT*, ген ангиотензин-превращающего фермента *ACE*, а также ген рецептора ангиотензина-II типа 1 (*ATP1*), но результаты проведённых исследований противоречивы. Одновременно, в литературе имеются лишь единичные работы по анализу влияния на артериальную ги-

пертензию у пациентов с ИИ гена химазы *СМА1/В* и гена альдостеронсинтазы *СУР11В2*. Кроме того, немного исследований, в которых бы изучалось комплексное влияние этих генов в большой популяционной группе, особенно в российской популяции.

Ген ангиотензин-превращающего фермента (*АСЕ*)

За последние годы проведено много исследований, посвящённых поиску ассоциации различных полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы с развитием АГ. Достаточно большое количество исследований, посвящено изучению полиморфизма *I/D* гена *АСЕ* в развитии артериальной гипертензии, но противоречивые результаты не позволяют на сегодняшний день сделать окончательный вывод об ассоциации *I/D*-полиморфизма гена *АСЕ* и ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [15,50]. В. Rigat и соавт. [247] установили, что полиморфизм гена *АСЕ* влияет на содержание АПФ в крови, а также, возможно, на уровень АД: у носителей генотипа *D/D* активность АПФ выше, чем у носителей генотипа *I/I*. По мнению же С. Kramers [191] полиморфизм гена *АСЕ* не влияет на риск развития сердечно-сосудистой патологии. В Фрамингемском исследовании была выявлена связь аллеля *D* у мужчин с АГ [284]. Sunder-Plassmann G. и соавт. [266], также при анализе больных с артериальной гипертензией установили, что в этой группе *D/D* генотип встречался достоверно чаще, чем в контрольной группе. Однако в других работах это предположение не подтверждается [163,210,230,251,274].

В нашем исследовании, как и в ранее проведённых работах, у больных с ИИ *D/D* генотип (29% против 19,4%) и аллеля *D* (53,75% против 48,38%) гена *АСЕ* встречались чаще, чем в группе сравнения, однако не достигали статистической достоверности ($p > 0,05$). Также, в нашей выборке была показана ассоциация *D/D* генотипа с риском развития АГ у больных с ИИ: в основной группе у больных с АГ отмечалось увеличение частоты *D/D* генотипа 29,4% - у 54 больных (33 мужчин/21 женщина) по сравнению с пациентами группы

сравнения с АГ 19,4% - у 20 пациентов (11 мужчин/9 женщин), но значения статистически незначимы ($p > 0,05$). Полученные результаты могут быть связаны с небольшой для генетических исследований выборкой.

Ген ангиотензиногена (*AGT*)

Исследование полиморфизма гена *AGT* имеет прогностическое значение, позволяющее определить риск развития артериальной гипертензии [79]. Результаты двух крупных исследований [Jeunemaitre X., 1993] выявили ассоциацию гена *AGT* с эссенциальной гипертензией у мужчин. Показана значительная ассоциация повышения АД с носительством аллеля *174M* у мужчин в покое. Результаты другого крупного исследования также показали, что наличие в генотипе аллелей риска *174M* и *235T* гена *AGT* связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена, что приводит к активации вазоактивных компонентов РААС и может способствовать сердечно-сосудистой патологии [127,115].

В нашем исследовании носительство аллеля *M* гена *AGT* достоверно чаще наблюдалось в основной группе (25,74%), чем в группе сравнения (15%) ($p=0,01$). При сравнении пациентов основной группы с АГ с пациентами группы контроля с АГ выявлено достоверное увеличение аллеля *M* в первой группе 26,3% против 15,3%. В группе сравнения у пациентов с АГ отмечалось достоверное увеличение частоты аллеля *T*: 84,7% против 73,7%. Преобладание *M* аллеля было выявлено и у пациентов старшего возраста (≥ 55 лет) основной группы. Таким образом, подтверждена корреляционная связь между носительством аллеля *M* гена *AGT* с повышенным риском развития артериальной гипертензии у пациентов с ишемическим инсультом, а также подтверждена ассоциация повышения АД с носительством аллеля *M* у мужчин. При этом у мужчин в группе контроля с АГ отмечалось значимое увеличение *T* аллеля и связанного с ним *T/T* генотипа.

Ген химазы (*СМА1/В*)

Химаза принимает участие в процессах ремоделирования стенок сосудов и миокарда, и полиморфизм $-1903A>G$ гена химазы (*СМА1/В*) может играть важную роль в патогенезе ССЗ [156].

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об ассоциации полиморфизма $-1903A>G$ гена *СМА1/В* с эссенциальной гипертензией. На сегодняшний день полученные клинические данные достаточно противоречивы. Так, например, в популяции русских в Башкортостане генотип A/G гена *СМА1/В* ассоциирован с риском развития эссенциальной гипертензии, а у татар фактором риска является носительство генотипа G/G [54,56]. При этом, в популяции адыгов риск АГ повышен у гомозигот A/A и G/G и понижен у гетерозигот A/G [36].

Проведённое нами исследование полиморфизма $-1903A>G$ гена *СМА1/В* показало, что данный полиморфный локус не связан с наличием АГ у пациентов с ишемическим инсультом.

Ген альдостерон синтазы (*СУР11В2*)

Накопленные данные по $-344T>C$ полиморфизму гена *СУР11В2* демонстрируют отсутствие однозначных фактов по связи этих полиморфизмов с АГ. Согласно последним исследованиям полиморфизм $-344T>C$ воздействует на уровень альдостерон-ренинового соотношения: $344T$ -аллель гена *СУР11В2* ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [206]. По данным Е. Brand и соавт., [118] распространенность $-344T$ -аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц, и $-344T$ -аллель ассоциировался с АГ. В то же время Н. Schunkert и соавт. [254] не находят ассоциацию между $-344T>C$ полиморфизмом гена *СУР11В2*, АД и альдостероном. В работе Е. Davies и соавт. [128] также отмечено большее накопление $-344T$ -аллеля у гипертоников и показано, что его носители имели большую экскрецию альдостерона по сравнению с C/C -гомозиготами.

В нашей работе носительство генотипа T/T гена *СУР11В2* достоверно чаще наблюдалось в основной группе (33,33% и 17,5% в группе сравнения).

Соответственно наблюдалось достоверное увеличение *T/T* генотипа в основной группе у больных с АГ (33%) по сравнению с группой сравнения с АГ (17,39%). Кроме того, в основной группе у больных с АГ преобладал *T* аллель гена *CYP11B2* - 53,5% по сравнению с группой сравнения с АГ - 44,2%. При этом, в группе сравнения с АГ отмечалось также статистически незначимое увеличение аллеля *C* гена *CYP11B2* и связанного с ним генотипа *T/C* при сравнении с пациентами основной группой с АГ.

На заключительном этапе исследования нами был проведён анализ в би- и триаллельных сочетаний предрасполагающих аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), химазы (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) между основной группой и группой сравнения. Рассматривались следующие биаллельные сочетания: *ACE*D + AGT*M*, *ACE*D + СМА1/В*А*, *ACE*D + CYP11B2*T*, *AGT*M + СМА1/В*А*, *AGT*M + CYP11B2*T* и *СМА1/В*А + CYP11B2*T*; и следующие триаллельные сочетания: *ACE*D + AGT*M + СМА1/В*А*, *ACE*D + AGT*M + CYP11B2*T*, *ACE*D + СМА1/В*А + CYP11B2*T* и *AGT*M + СМА1/В*А + CYP11B2*T*. 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 *A* гена химазы (*СМА1/В*), аллеля *M* гена ангиотензиногена (*AGT*) с аллелем *A* гена химазы (*СМА1/В*), аллеля *A* гена химазы (*СМА1/В*) с аллелем *T* гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и триаллельное сочетание полиморфизма *D* гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) с аллелем *M* гена ангиотензиногена (*AGT*) и с аллелем *A* гена химазы (*СМА1/В*).

Связь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы – *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *CYP11B2* с показателями АД в остром периоде инсульта

Изучению состояния артериального давления в остром периоде ишемического инсульта и влиянию на него генетической предрасположенности к артериальной гипертензии уделяется возрастающее внимание. Это, в том

числе, связано с возможностью прогнозировать особенности проведения антигипертензивной терапии и прогнозировать возможность снижения АД перед проведением тромболитической терапии.

В проведённом нами исследовании было установлено, что антигипертензивная терапия, включавшая ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и β -блокаторы, в целом приводила к достаточному снижению систолического и диастолического АД на 5-6 дни заболевания.

Для анализа влияния полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы – *ACE*, *AGT*, *СМА1/В*, *СУР11В2* на показатели АД в остром периоде инсульта в обеих группах были проанализированы пациенты по следующим показателям АД: систолическое дневное АД ≤ 139 мм рт. ст., систолическое дневное АД > 140 мм рт. ст., диастолическое дневное АД ≤ 85 мм рт. ст., диастолическое дневное АД > 85 мм рт. ст., систолическое ночное АД ≤ 129 мм рт. ст., систолическое ночное АД > 130 мм рт. ст., диастолическое ночное АД ≤ 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 и их связи с показателями АД.

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 (≥ 71 см³) / крупными (31-70 см³) очагами наблюдаются достоверно более высокие, чем у больных с лёгким течением заболевания или ишемическими очагами малых (5-15 см³) / средних (16-30 см³) размеров максимальные показатели систолического и диастолического артериального давления и повышение вариабельности систолического, диа-

столического 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 (*СМА1/В*) и альдостеронсинтазы (*СУР11В2*) с развитием артериальной гипертензии показывает, что у больных ишемическим инсультом полушарной локализации, страдающих артериальной гипертензией, достоверно чаще, чем у больных группы сравнения также имеющих артериальную гипертензию, выявляются генотип *AGT**М/М и аллель *AGT**М, а также, генотип *СУР11В2**Т/Т и аллель *СУР11В2**Т. Эффект аллеля *AGT**М и генотипа *AGT**М/М 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**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 + *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 (*CMA1/B*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), 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 мониторинга АД, а выбор антигипертензивного препарата должен учитывать высокую вероятность нестабильности АД и его повышенной вариабельности.

Генотип *AGT**M/M и аллель *AGT**M у мужчин и генотип *CYP11B2**T/T и аллель *CYP11B2**T 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**M, *AGT**M + *CMA1/B**A, *ACE**D + *CMA1/B**A и *CMA1/B**A + *CYP11B2**T и триаллельное сочетание *ACE**D + *AGT**M + *CMA1/B**A можно включать в состав тест-систем для проведения генотипирования для выявления предрасположенности к ишемическому инсульту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алибекова, Ж.М. Факторы риска, особенности гемодинамики и клинического течения ишемического инсульта у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в различных районах Республики Дагестан: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, - 2014.
2. Андреева, М.Г. Роль полиморфизма T174M гена ангиотензиногена в формировании предрасположенности к развитию артериальной гипертензии, особенностях ее течения и выборе гипотензивного препарата в зависимости от генотипа: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Казань, - 2003. – 16 с.
3. Бабак, О.Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов. / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко // Украинский терапевтический журнал. - 2005. - №2. - С.89-96.
4. Багмет, А.Д. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфо-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией. / А.Д. Багмет // Терапевтический архив. - 2006. - №9. - С.5-12.
5. Баирова, Т.А. Роль полиморфизма T174M гена ангиотензиногена в реализации симптоматической артериальной гипертензии. / Т.А. Баирова, Н.А. Шадрина, А.Б-Ж. Бимбаев, О.Ч.Хойкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. - №5(43). - С.124.
6. Баранов, В.С. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину. / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев //– СПб.: Интермедика, 2000. – 263 с.
7. Баранов, В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова // - Спб., 2009. – С.528.
8. Баранов, В. С. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. / В.С. Баранов, В.Х. Хавинсон //– СПб.: Фолиант, 2001. – 48 с.
9. Баранова, Е. В. ДНК: знакомство с собой или как продлить молодость. / Е.

- В. Баранова // – М.–2006. – С.222.
10. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум. / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – №1. – С.7.
11. Белова, Л.А. Ангиотензин II-образующие ферменты. / Л.А. Белова // Биохимия. – 2000. – Т.65. - №12. - С.1589-1599.
12. Бойцов, С.А. Структура факторов риска, поражение органов мишеней и метаболические изменения у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. / С.А. Бойцов // Кардиология.– 2009.-№ 4.– С.19-24.
- 13 Бочков, Н.И. Вклад генетики в медицину. / Н.И. Бочков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002. - №2(3). — С.15.
14. Боцина, А.Ю. Роль полиморфных вариантов гена индуцибельной NO-синтазы в формировании инфаркта мозга у больных с каротидным ишемическим атеротромботическим инсультом: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва. - 2009.
15. Бражник, В.А. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента, превращающего ангиотензин 1, и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией. / В.А. Бражник, Н.М. Горашко, Л.О. Минушкина, и др. // Кардиология. - 2003. - № 2. - С.44-49.
16. Варакин, Ю.Я. Эпидемиологические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Москва, -1994.–С.40.
17. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. / Н.В. Верещагин // М.: Медицина. – 1997. – С.134.
18. Виберс, Д.О. / Д.О. Виберс, В.Л. Фейгин, Р.Д. Браун // Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. М.: Медицина. – 1999. – С.672.
19. Волков, В.С. О клиническом значении уменьшения ночного снижения артериального давления у больных гипертонической болезнью. / В.С. Волков, Е.С. Мазур, В.В. Мазур // Кардиология. – 1999. - №12. – С.32-34.
20. Воловец, С.А. Ишемический инсульт у больных с артериальной гипертензией. Вопросы этапной реабилитации и вторичной профилактики: Дисс. ... докт. мед. наук. – Москва. - 2006 г.

21. Гавриленко, А.В. Диагностика и хирургическое лечение больных с гемодинамически незначимыми стенозами сонных артерий. / А.В. Гавриленко // *Анналы хирургии.* – 2006. - № 4. - С.19-22.
22. Глотов, А.С. Зависимость между стабильной артериальной гипертензией у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы и кинин-брадикининовой систем. / А.С. Глотов, Т.Э Иващенко, Г.И. Образцова, Т.В. Наседкина, В.С. Баранов // *Молекулярная биология.* – 2007. – Т.41.- № 1.- С.18-25.
23. Гомазков, О.А. Пептиды в кардиологии: биохимия, физиология, патология, информация, анализ. / О.А. Гомазков // М.: Материк Альфа. – 2000. – С.143.
24. Горбунова, В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний. / В.Н. Горбунова // *Экологическая генетика.* – 2010. - Т.8. - № 4. - С.39-43.
25. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России. / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, В.В. Киликовский, Н.Ю. Айриян // *Consilium medicum.* – 2003.- Т.5. - №5. – С.5-7.
26. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга. / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // М: *Медицина.* – 2001. – С.7.
27. Гусев, Е.И. Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта. / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова, Т.И. Колесникова, А.А. Кабанов, Е.Б. Петухов, В.П. Березов // «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». Приложение «Инсульт». – 2001. - № 1.- С.41-46.
28. Гусев, Е.И. Генетические факторы в развитии цереброваскулярной патологии. / Е.И. Гусев, О.О. Фаворова, М.Ю. Мартынов, М.А. Судомоина, М.Г. Парфенов // *Избранные лекции по клинической генетике отдельных неврологических заболеваний.* - 2009. — С.128.
29. Гусев, Е. И. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом. / Е.И. Гусев // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2008. - № 4. – С.91-98.

30. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в России. / Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». -2003.- № 9.- С.3-7.
31. Давыденко, И.С. Проспективное сравнение компьютерно-томографической ангиографии, магнитно-резонансной ангиографии и цифровой субтракционной ангиографии для определения степени гемодинамически значимых стенозов внутренних сонных артерий. / И.С. Давыденко, М.В. Кротенкова, Р.Н. Коновалов, М.А. Пирадов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2008. - №3. - С.19-24.
32. Джибладзе, Д.Н. Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта. / Д.Н.Джибладзе // - М.5.- 2002. – С.207.
33. Дорофеева, Н.П. Полиморфизм генов ренип-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. / Н.П. Дорофеева, А.А. Кастанаян, С.В. Шлык, В.В. Дорофейков, А.А. Барбина, О.И. Нахрацкая, Р.Л. Калмаков, А.А. Дмитриева, Р.В. Сидоров, С.В. Гребенюк, А.А. Зубкова, А.И. Козаренко // Артериальная гипертензия. -2005.- 11: С.235-238.
34. Зорилова, И.В. Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. –2006.- С.4.
35. Жуковский, Г.С. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. / Г.С. Жуковский, В.В. Константинов, Т.А. Варламова, А.В. Капустина // Русский медицинский журнал.-1997.- №5.-9: С.537-558.
36. Калакуток, З.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертонии у адыгов и русских: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. -Уфа.-2002.- С.144.
37. Карпенко, М.А. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты. / М.А. Карпенко, Е.Г. Шацкая, В.Н. Солнцев, М.А. Богданова, В.И. Ларионов.// Рациональ-

ная Фармакотерапия в Кардиологии. -2008.- 4-1: С33-38.

38. Кветковская, А.А. Особенности факторов риска у больных молодого и старшего возраста с впервые развившимся ишемическим инсультом полушарной локализации. / А.А. Кветковская, М.Е. Евсевьева, М.Ю. Мартынов, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. -2015.- 115 (12, 2).- С.13-19.

39. Кимельфельд, Е.И. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта у пациентов в возрасте до 50 лет: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва. – 2014.- С.16.

40. Колчанов, Н.А. Генные сети. / Н.А. Колчанов, Е.А. Ананько, Ф.А. Колпаков, О.А. Подколотная, Е.В. Игнатьева, Т.Н. Горячкова, И.Л. Степаненко // Молекулярная биология. – 2000.- Т.34.- № 4.- С.617-629.

41. Колчанов, Н.А. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма. / Н.А. Колчанов, О.А. Подколотная, Е.В. Игнатьева, В.В. Суслов, Т.М. Хлебодарова, А.Л. Проскура, Е.С. Воронич, Е.А. Дубовенко // Информационный Вестник ВОГиС. -2005.- Том 9.- №2.- С.179-198.

42. Кобалава, Ж. Д. Первые результаты научно-практической российской программы АРГУС (улучшение выявления, оценки и лечения артериальной гипертензии у пациентов старше 55 лет). / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Л.А. Слизкова, О.А. Асеева, В.В.Максименко // Кардиология. -2000.- №40(12).- С.68-72.

43. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах. / Ж.Д. Кобалава, Ю.В.Котовская // Справочник для практикующих врачей. -М.- 2002. –С.89.

44. Константинов, В.В. Сравнительная характеристика распространённости артериальной гипертензии в связи с основными факторами риска ишемической болезни сердца у мужчин и женщин 20-69 лет (эпидемиологическое исследование). / В.В. Константинов, Г.С. Жуковский, О.С. Константинова, А.В. Капустина, Г.И. Бурлуцкий, М.В. Соколова // Терапевтический архив. -1988.- 1: С.7-14.

45. Косянкова, Т.В. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена в сибирских популяциях. / Т.В. Косянкова, Е.Р. Еремина, В.П. Пузырев, В.Б. Салюков // Генетика. -2000.- Т.36.- №3.- С.367-370.
46. Котовская, Ю.В. Оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии с использованием суточного мониторирования артериального давления. / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Вестник РУДН, серия Медицина. -2002.- 3: С.43-48;
47. Кудряшова, О.Ю. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам. / О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. -2005.-№ 9.- С.85–89.
48. Линчак, Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. Сообщение первое. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2007. - Т.2. - № 1. - С.126-132.
49. Милосердова, О.В. Полиморфные маркеры ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента у якутов. Отсутствие ассоциации с уровнем кровяного давления. / О.В. Милосердова, П.А. Сломинский, Л.А. Тарская // Генетика. -2001.-Т.37.- №5.- С.712-715.
50. Минушкина, Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO - синтетазы и эндотелина-I и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии. / Л.О. Минушкина // Кардиология. -2005.- № 1. - С.41-44.
51. Минушкина, Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертония. / Л.О. Минушкина // Новости кардиологии. Русский медицинский сервер. -2000.- С.6.
52. Минушкина, Л.О. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных артериальной гипертонией. / Л.О. Минушкина, А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков, Б.Б. Манхаева, Е.Г. Савельева, М.С. Кочкина, А.В. Бровкин, А.Г. Никитин, В.В. Носиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2008.- №3.- С.20-26.
53. Моисеев, В.С. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого

желудочка у больных эссенциальной гипертензией / В.С. Моисеев, Д.А. Чистяков, В.В. Носиков, Ю.В. Котовская, В.В. Дмитриев, Ж.А. Кобалава, Ю.Л. Караулова // Кардиология. -2001.- Т. 41. № 7. - С.39-44.

54. Мустафина, О.Е. Анализ предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у городских жителей по показателям липидного гомеостаза крови и полиморфизму генов-кандидатов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва. -2004. – С.3-4.

55. Мустафина, О.Е. Ассоциация T174M полиморфизма ангиотензиногена и эссенциальной гипертензии в русской и татарской популяции Башкортастана. / О.Е. Мустафина, Т.Р. Насибуллин, Э.К. Хуснутдинова // Молекулярная биология. -2002.- Т.36.- №4.- С.599-604.

56. Насибуллин, Т.Р. Особенности генетической конституции у больных эссенциальной по полиморфным ДНК-локусам: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа. -2002.- С.5.

57. Никитин, Ю.М. Значение структуры атеросклеротических бляшек и степени стеноза внутренней сонной артерии в клинике ишемических нарушений. / Ю.М. Никитин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1997. - № 2.- С.51-62.

58. Николаева, Т.Я. Ишемический инсульт в Восточно-сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клиничко-генетические, нейроиммунные механизмы: Дисс. ... канд. мед. наук. – Москва.- 2006.- С.15-17.

59. Одинак, М.М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии. // М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.А. Янишевский // ВМедА . -Спб.- 2005.- С.192.

60. Огороков, А.Н. Артериальная гипертензия. Артериальная гипотензия. Синкопальные состояния. Нейроциркуляторная дистония / А.Н. Огороков // Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.- Т.7.- 2003.- С.25-28.

61. Ольбинская, Л.И. Хронофармакология и артериальная гипертензия. / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев // ТОП-Медицина.-1995.- № 4.- С.4-11.

62. Ольбинская, Л.И. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и лечении кардиологических заболеваний. / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев // Хронобиология и хрономедицина. – Триада X. – 2000.- С.211-229.
63. Ослопов, В.Н. Различия полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных гипертонической болезнью в квартилях скорости Na^+ - Li^+ -противотранспорта в мембране эритроцита / В.Н. Ослопов, Т.С. Федосеева, Е.Ю. Кальчева, А.Р. Масуд, О.А. Кравцова. // Практическая медицина. — 2011. — №4. — С. 42–45.
64. Парфёнов, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. / В.А. Парфёнов // РМЖ. – 2005. – Т.13.- № 12.- С.819 - 823.
65. Парфенов, М.Г. Генетическая предрасположенность к ишемическому инульту в русской популяции. / М.Г. Парфенов, Б.В. Титов, М.Ю. Мартынов, М.А. Судомоина, М.Ф. Охс, А.В. Фаворов, Е.И. Гусев, О.О. Фаворова // Молекулярная биология. -2009.- 43 (5).- С.937-945.
66. Перевезенцев, О.А. Генетическая гетерогенность наследственной предрасположенности к гипертонической болезни: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. –Москва- 2009.- С.3.
67. Пузырев, В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). / В.П. Пузырёв // Клиническая медицина. -2003.- №1. - С.12-18.
68. Пузырев, В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. / В.П. Пузырёв // Медицинская генетика. -2003.- Т.2.- № 2. - С.498-508.
69. Пузырев, К.В. Клинико-генетическое исследование факторов предрасположенности к эссенциальной гипертензии и идиопатической гипертрофической кардиомиопатии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. –Томск.- 1999.- С.4.
70. Рожкова, Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным госпитального регистра): автореф. дисс. ... докт.

мед. наук. –Ульяновск.- 2011.- С.24.

71. Румянцева, С.А. Проблемы профилактики ишемии мозга у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Взгляд невролога. / С.А. Румянцева, С.П. Свищева, О.Р. Кузнецов, Е.В. Силина //Атмосфера. Нервные болезни. – 2009.- № 2.- С.3-6.

72. Сафроненко, А.В. Генеологические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии. / А.В. Сафроненко // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1.- С.28-34.

73. Симоненко, В.Б. Артериальная гипертония с угрозой развития мозгового инсульта: клинические особенности, суточные профили артериального давления и терапия антагонистами рецепторов. II. / В.Б. Симоненко, А.Я. Фисун, Е.А. Широков / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2005.- № 4 (3, ч. I). - С.29-34.

74. Симоненко, В.Б. Суточные профили артериального давления и функции эндотелия при длительном лечении артериальной гипертензии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. / В.Б. Симоненко, А.Я. Фисун, А.А. Михайлов // Клиническая медицина. -2004.- 82 (7).- С.48-55.

75. Сильвестрова, Г.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероидной системы, гена NO-синтазы и гена метилентетрагидрофолатредуктазы у русских мужчин с артериальной гипертонией (Центральный регион России)": автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва.- 2008.- С. 102.

76. Скворцова, В.И. Роль полиморфных вариантов генов ренин - ангиотензиновой системы в развитии ишемического инсульта в московской популяции. / В.И. Скворцова, С.А. Лимборская, П.А. Сломинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2002.- Т.103.- С.347-353.

77. Скворцова, В.И. Изучение роли миссенс-мутации (м235т) гена ангиотензиногена в развитии ишемической болезни мозга. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. / В.И. Скворцова, П.А. Сломинский, Е.А. Кольцова, Т.И. Тупицына, О.В. Милосердова, А.Ю. Боцина, С.А. Лимборская // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2003.- № 1. С.52-

54.

78. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт. / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман // – Орёл.- 2006 – С.404.

79. Скворцова, В.И. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга / В.И. Скворцова, С.А. Лимборская, П.А. Сломинский, Е.А. Кольцова, Е.А. Кондратьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». – 2001. – Вып. 3. – С.21-27.

80. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт у больных молодого возраста. / В.И. Скворцова, Е.А. Кольцова, Е.И. Кимельфельд // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2009.- Т.10.- № 2.- С.3.

81. Смирнов, В. Е. Факторы риска сосудистых поражений мозга у больных сахарным диабетом / В. Е. Смирнов, Л. С. Манвелов // Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». - 2001. - № 3. - С.8-14.

82. Степанов, В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней. / В.А. Степанов // Вестник РАМН. - 2003. - № 12. - С.85-88.

83. Суслина, З.А. Артериальная гипертония и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога. / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни. -2004. – № 4. – С.2-8.

84. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология, основы профилактики. / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // МЕДпресс-информ.- 2009.- С.352.

85. Суслина, З.А. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое). / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // Анналы неврологии. -2009.- №3.- С.4-11.

86. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова // М.: Медкнига.- 2005.- С.248.

87. Титов, Б.В. Ишемический инсульт как комплексное полигенное заболевание. / Б.В.Титов, Н.А.Матвеева, М.Ю.Мартынов, О.О. Фаворова // Молекулярная биология. -2015.- 49 №2.- С.224-248.
88. Усачева, М.А. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы и системы гемостаза с ишемическим инсультом среди русских Центральной России. / М.А. Усачева, Т.В. Наседкина, А.Ю. Иконникова. // Молекулярная биология. -2012.- 46(2).- С.214-223.
89. Федосеева, Л.А. Экспрессия ключевых генов ренин-ангиотензиновой системы у гипертензивных крыс НИСАГ: Дисс. ... канд. биол. наук. – Москва. - 2014.- С.34-36.
90. Целуйко, В.И. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией / В.И. Целуйко, О.В. Пелецкая // Сердце и сосуды. — 2008. — №4. — С. 47–53.
91. Чазов, Е.И. Лечение гипертонической болезни как основа профилактики инсульта. // Е.И. Чазов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт» – 2003. – Вып. 9. - С.79-81.
92. Чазов, Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. / Е.И. Чазов // Терапевтический архив. -2008.- № 8.- С.11-16.
93. Чистяков, Д.А. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена в московской популяции связан с гипертонической болезнью. / Д.А. Чистяков, Р.И. Туракулов, В.С. Моисеев, В.В. Носиков // Молекулярная биология.- 1999.- Т. 33.- №4.- С.592-594.
94. Шевченко, О.П. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. / О.П. Шевченко, Е.А. Праскурничий, Н.Н. Яхно, В.А. Парфенов // М.: Реафарм. -2001- С.192.
95. Шулутко, Б.И. Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко // СПб: Сотис.- 2001. – С. 98–108.
96. Шулутко, Б.И. Артериальная гипертензия. / Б.И. Шулутко // СПб.: РЕНКОР.- 2001. – С.382.

97. Яхно, Н.Н. О состоянии медицинской помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения / Н.Н. Яхно, В.А. Валенкова // Неврологический журнал - 1999. - №4. - С. 44-45.
98. Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) / Adams, H.P., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL., Marsh E.E. // Stroke. – 1993.- Vol.24.- N 1.- P.35-41.
99. Aiyagari, V. Management of Blood Pressure for Acute and Recurrent Stroke. / V. Aiyagari, P.B. Gorelick // Stroke.- 2009.- V.40.- P.2251–2256.
100. Ali, K. Development of a conversion factor to facilitate comparison of National Institute of Health Stroke Scale scores with Scandinavian Stroke Scale scores. / K.Ali, E.Cheek, S.Sills, P.Crome, C.Roffe // Cerebrovasc Dis. -2007.- V.24.- № 6.- P.509-515.
101. Appleton, J.P. Management of blood pressure in acute stroke. // J.P.Appleton, N .Sprigg, P.M. Bath / Stroke Vasc Neurol. – 2016. - V.1.-№ 2.- P. 72-82.
102. Arakawa, K. Hypothesis regarding the pathophysiological role of alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis / K. Arakawa, H. Urata // Hypertension - 2000 - V.33 - P. 638-641.
103. Arntz, H.R. Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. / H.R. Arntz, S.N. Willich, M. Oeff // Circulation. -1993.- V.88.- P.2284-2289.
104. Astrup, J. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra. / J. Astrup, B.K. Siesjo, L. Symon // Stroke -1981.- V.12.- P.723-725.
105. Bai, Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis / Y. Bai, L.Wang, S. Hu // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2012.- Vol. 361.- № 1.- P.297-304.
106. Bak, S. Genetic liability in stroke: a longterm follow-up study of Danish twins / S. Bak, H. Sindrup // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 769-774.
107. Balleisen, L. Epidemiology study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population, I: baseline data on the relation to age, gender, body

- weight, smoking, alcohol, pill using and menopause. / L. Balleisen, J. Bailey, P.H. Epping, H.Schulte, J. Loo van De // *Thromb Haemost* -1985.- V.54.- P.721—723.
108. Barbato, A. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population / A. Barbato, P. Russo, A. Siani, E.J. Folkerd, M.A. Miller, A. Venezia, C. Grimaldi, P. Stazzullo, F.P. Cappuccio // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1895–1901.
109. Bartko, D. The heart and the brain. Aspects of their interrelation / D. Bartko, A. Ducat, S. Janco, V. Porubec, P. Traubner // *Vnitr. Lec.* -1996.-V.42.- P.482-489.
110. Bartlett, E.S. Classification of carotidstenosis by millimeter CT angiography measures: effects of prevalence and gender. / E.S. Bartlett, T.D. Walters, S.P. Symons, R.I. Aviv, A.J. Fox // *Am J Neuroradiol* -2008.- V.29.- №9. - P.1677-1683.
111. Beaudet, A.L. 1998 ASHG presidential address. Making genomic medicine a reality. / A.L. Beaudet // *Am. J. Hum. Genet.* -1999.- Vol.64.- P.1-13.
112. Belcaro, G. Ultrasonic classification of carotid plaques causing less than 60% stenosis according to ultrasound morphology and events. / G. Belcaro, G. Laurora, M.R. Cesarone, M.T. De Sanctis, L. Incandela, E. Fascetti, G. Geroulakos, G. Ramaswami, A. Pierangeli, A.N. Nicolaides // *J Cardiovasc Surg (Torino).* -1993.- V.34.- №4.- P. 287-294.
113. Bengtsson, K. Polymorphism in the beta.i-Adrenergic Receptor Gene and Hypertension / K. Bengtsson, M. Orho-Melander, O. Melander // *Circulation.* 2001. - Vol. 104.- №2.-P. 187-190.
114. Blann, A.D. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. / A.D. Blann, S. Nadar, G.Y. Lip // *Hypertension.* -2003.- Vol.42.- P.1-7.
115. Bloem, L.J. The serum angiotensinogen concentration and the angiotensinogen gene in white and black children. / L.J. Bloem, A.K. Manatunga, R. Takeda // *J Clean Invest.* -1995.- Vol. 95.- P. 948-953.
116. Bogousslavsky, J. Risk factors and stroke prevention. European Stroke Initiative(EUSI) / J. Bogousslavsky, M. Kaste, T.S. Olsen, W. Hacke, J.M. Orgogozo // *Cerebrovasc Dis.* - 2000. - Vol.10. - №3. - P. 12-21.
117. Bonnardeaux, A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human

essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunmaitre, I. Féry, A. Charru, E. Clauser, L.Tiret, F. Cambien, P. Corvol, F. Soubrier // Hypertension — 1994.-V. 24. - P. 63-69.

118. Brand, E. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension / E. Brand, N. Chatelain, P. Mulatero, I. Fery, K. Curnow, X. Jeunemaitre, P. Corvol, L. Pascoe, F. Soubrier // Hypertension. — 1998. — V.32. — P. 198-204.

119. Brown, N.J. Aldosterone and vascular inflammation. / N.J. Brown // Hypertension. -2008- V.51.- P.161-167.

120. Bryan, W. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. / Bryan W, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G. // J. Hyperten – 2007 - Vol. 25 – P. 1105-1187.

121. Buraczyńska, M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. / M. Buraczyńska, Z. Pijanowski, D. Spasiewicz // Kardiol Pol.- 2003.- V.58.- P.1–9.

122. Caput, J. Nutritional Genomics. Discovering the path to personalized nutrition / J. Caput, R.L. Rodriguez // N. Y.: Wiley-Interscience. -2006. – P.467.

123. Carroll, D. Pressor reactions to psychological stress and prediction of future blood pressure: data from the Whitehall II Study. / D. Carroll, G.D. Smith, D. Sheffield, M.J. Shipley, M.G. Marmot // Brit Med J. -1995.- V.310.- P.771-776.

124. Casas, J. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. / J. Casas, A.D. Hingorani, L.E. Bautista, P. Sharma // Arch Neurol. -2004.- V.61.-№11.- P.1652-1661.

125. Caughey, G.H. The human mast cell chymase gene (CMA1): mapping to the cathepsin G/granzyme gene cluster and lineage restricted expression. / G.H. Caughey, T.H. Schaumberg, E.H. Zerwek // Genomics –1993.—V.17 - P.614-620.

126. Chalmers, J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. / J. Chalmers, S. MacMahon, C. Anderson // Second ed. London.- 2000.- P.129.

127. Danser, A.H. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme

- (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels / A.H. Danser, F.H. Derkx, H.W. Hense // *J. Hypertens.* -1998.- Vol.16.- P.1879-1883.
128. Davies, E. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 / E. Davies, C.D. Holloway, M.C. Ingram, G.C. Inglis, E.C. Friel, C. Morrison, N.H. Anderson; R. Fraser; J.M. Connell // *Hypertension.* — 1999. — V. 33. — P.703-707.
129. Debette, S. Genetics of atherothrombotic and lacunar stroke. / S. Debette, S. Seshadri // *Circ Cardiovasc Genet.* — 2009. — Vol. 2.- № 2. -P.191–198.
130. Deng, A. Y. Genetic basis of polygenic hypertension / A.Y. Deng // *Human molecular genetics.* -2007. - Vol.16.- №2. - P.195-202.
131. Dobkin, B.H. Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease. / B.H. Dobkin // *Neurology.* -1989.- V.39.- P.30-34.
132. Duplez, D.A. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review / D.A. Duplez // *J Hypertens.* — 2006. — Vol. 24. — P.75—91.
- 133 Ehlers, M.R. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role. / M.R. Ehlers, JF. Riordan // *Biochemistry.* -1989.- V.28.- №13.- P.5311-5318.
134. Epstein, D. The hospital cost of care for stroke in nine European countries. / D. Epstein, A. Mason, A. Manca // *Health Economics.* – 2008.- V.17.- №1.- P.21–31.
135. Everson, S.A. Stress-induced blood pressure reactivity and incident stroke in middle-aged men. / S.A. Everson, J.W. Lynch, G.A. Kaplan, T.A. Lakka, J. Sivenius, J.T. Salonen // *Stroke.* – 2001.- V.32.- №6.- P.1263-1270.
136. Fan, X.H. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. / X.H. Fan, Y. Wang, K. Su // *Am J Hypertens.* -2010.- V.23.-№8.- P.829-837.
137. Farquharson, C.A. Gradual reactivation over time of vascular tissue angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic lisinopril therapy in chronic heart

failure / C.A. Farquharson, A.D. Struthers // J. American College of Cardiology.— 2002.— V.39.- №5.— P. 767.

138. Favorov, A.V. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. / A.V. Favorov, T.V.Andreewski, M.A.Sudomoina, O.O.Favorova, G. Parmigiani, M.F.Ochs // Genetics. -2005.- V.171.- № 4.- P. 2113-2121.

139. Feigin, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies a systematic review. / V. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennet // Lancet Neurol. -2009.- V.8.- P.355-369.

140. Fields, L.E. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. / L.E. Fields, V.L. Burt, J.A. Cutler, J. Hughes, E.J.Roccella, P.Sorlie // Hypertension. – 2004.- V.44.- №4.- P.398-404.

141. Fox, C.S. Genomewide Linkage Analysis of Weight in Ghange in the Framingham Heart Study. / C.S. Fox, N.L. Heard Costa, R.S. Vasan // J. Clinical of Endocrinology & Metabolism -2005.- Vol.15.- P. 3197-3201.

142. Fukami, H. Chymase: it's pathological roles and inhibitors. / H. Fukami, H. Okunishi, M. Miyazaki // Current Pharmaceutical Design. – 1998. - V.4 - P. 439-453.

143. Fukuda, N. Characteristics and expression of transforming growth factor-beta receptor subtypes on vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. / N. Fukuda, A. Kubo, Y. Izumi // J Hypertens. -1995.- Vol. 138. - P. 831-837.

144. Furruck, S. Renin-angiotensin system: genes to bedside. / S. Furruck, M. Malik // Am. Heart. J. -1997.- Vol. 134.- № 3.- P.514-527.

145. Gaillard, I. Structure of human angiotensinogen gene. / I. Gaillard, E. Clauser, P. Corvol – DNA.- 1989.- V.8.- P.87-89.

146. Gardemann, A. The chymase A(-1903)G gene poly morphism is not associated with the risk and extent of coronary heart disease. / A. Gardemann, M. Harnami, N. Katz // Atherosclerosis. - 2000 - V.150. – P.445-446.

147. Giard, A. Nitric oxide and endothelin - 1 in pulmonary hypertension. / A. Gi-

ard // Chest. – 1998. - V.144.-№3. - P.208-212.

148. Goldstein, L.D. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. / L.D. Goldstein, R. Adams, K. Becker, C.D. Furberg, P.B. Gorelick, G. Hademenos, Hill Martha, G. Howard, V.J. Howard, B. Jacobs, S.R. Levine, L. Mosca, R. Sacco, Del Zoppo // Stroke. -2001.- V.32.-№1.- P.280-299.

149. Goodfriend, T.L. Aldosterone in obesity. / T.L. Goodfriend, B.M. Egan, D.E. Kelley // Endocr Res. -1998.- V.24.- P.789–796.

150. Grassi, G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. / G. Grassi, G. Seravalle, DA. Calhoun, GB. Bolla, C. Giannattasio, Marabini M., Alberto Del Bo, Giuseppe Mancia // Circulation. -1994.- V.90.- P.248-253.

151 Gray, L.J. Virtual International Stroke Trials Archive Collaboration. Interconversion of the National Institutes of Health Stroke Scale and Scandinavian Stroke Scale in acute stroke. / L.J .Gray, M.Ali, P.D.Lyden, P.M.Bath // J Stroke Cerebrovasc Dis. -2009.- V.18.- № 6.- P.466-468.

152. Griendling, K.K. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. / K.K. Griendling, G.A. Fitz Gerald // Circulation. -2003.- V.108.- №17.- P.2034-2040.

153. Groppelli, A. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. / A. Groppelli, S. Omboni, G. Parati, G. Mancia // J Hypertens Suppl. -1990.- V.8.- №5.- P.35-40.

154 Hahntow, I. N. Are "functionally related polymorphisms" of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms associated with hypertension? / I.N. Hahntow, Gideon Mairuhu, Irene GM van Valkengoed, Richard P Koopmans and Martin C Michel // BMC Cardiovascular Disorders. -2010.- V.10.- P.23.

155. Hankey, G.J. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? / G.J. Hankey // Stroke.- 2006.- V.37.- №8.- P.2181-2188.

156. Hara, M. Evidence for a role of mast cells in the evolution to congestive heart

- failure. / M. Hara, K. Ono, M.W. Hwang // *J. Exp. Med.* – 2002.- V.195.- P.375–381.
157. Hassan, A. Genetics and ischaemic stroke. / A. Hassan, H.S. Markus // *Brain.* -2000.- V.123.- P.1784—1796.
158. Heitzer, T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz, T. Münzel // *Circulation.* -2001.- V.104.- №22.- P.2673-2678.
159. Higashi, Y. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. / Y. Higashi, K. Nakagawa, M. Kimura, K. Noma, K. Hara, S. Sasaki, C. Goto, T. Oshima, K. Chayama, M. Yoshizumi // *J Am Coll Cardiol.* -2002.- V.40.- №11.- P. 2039-2043.
160. Hirono, Y. Angiotensin II receptor type 1-mediated vascular oxidative stress and proinflammatory gene expression in aldosterone-induced hypertension: the possible role of local renin-angiotensin system. / Y. Hirono, Hirono, Yuki, Yoshimoto, Takanobu, Suzuki, Noriko, Sugiyama, Toru, Sakurada, Maya, Takai, Shinji, Kobayashi, Naohiko, Shichiri, Masayoshi, Hirata, Yukio. // *Endocrinology.* - 2007.- V.148.- P.1688-1696.
161. Huang, W. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients/ W. Huang, C. Xie, H. Zhou, T. Yang, M. Sun // *Eur. J. Heart Fail.* - 2004 - V .6.- № 1. - P. 23-27.
162. Ihara, M. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. / M. Ihara, H. Urata, A. Kinoshita, J. Suzumiya, M. Sasaguri, M. Kikuchi, M. Ideishi, K. Ara-kawa // *Hypertension.*—1999.—N33.—P.1399-1405.
163. Innis, M.A. PCR Protocols – a guide to methods and applications. / M.A. Innis, D.H. Gelfand, J.J. Sninsky, T.J. White // N.Y. Academic Press. –1990.-P.3-12.
164. Ishigami, T. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. / T. Ishigami, T. Iwamoto, K. Tamura // *Am. J. Hypertens.* -1995.- V.8.- P.95-97.
165. Isa, M.N. Regional chromosomal localization of the human angiotensinogen

- gene to 1q4.42-4.43 band. / M.N. Isa, E. Boyd, N. Morrison, A. Theriault, J.M. Connor, S. Harrap, E. Clauser // *Am. J. Hum. Genet.* – 1989- V.45.- P.144.
166. Isa, M.N. Assignment of the human angiotensin gene to chromosome 1q42-q43 by nonisotopic in situ hybridization. / M.N. Isa, E. Boyd, N. Morrison, S. Harrap, E. Clauser, J.M. Connor // *Genomics.*- 1990.- V.8.- P. 598-600.
167. Ishanov, A. Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. / A. Ishanov, H. Okamoto, K. Yoneya, M. Watanabe, I. Nakagawa, M. Machida, H. Onozuka, T. Mikami, H. Kawaguchi, A. Hata, K. Kondo, A. Kitabatake // *Am Heart J.*- 1997.- V.133.- P.184—189.
168. Iwai, N. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. / Iwai, N., Shimoike H., Ohmichi N., Kinoshita M. // *Hypertension.* -1995.- V. 25.-№4.- P.688-693.
169. Jeng, J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. / J.R. Jeng // *Am J Hypertens.* - 1999 .- V.12.- №5.- P.443-450.
170. Jeunemaitre, X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. / X. Jeunemaitre // *Therapie.* -1998.- V.53.- №3.- P.271-277.
171. Jeunemaitre, X. Absence of linkage between the angiotensin-converting enzyme locus and human essential hypertension. / X. Jeunemaitre, R.P. Lifton, S.C. Hunt, R.R. Williams, J.M. Lalouel // *Nature Genetics.*-1992.- V.1.- P.72-75.
172. Jin, J.J. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. / J.J. Jin, J. Nakura, Z. Wu, M. Yamamoto, M. Abe, Y. Tabara, Y. Yamamoto, M. Igase, K. Kohara, T. Miki // *Hypertension.* – 2003. - V. 41 - P. 163-167.
173. Kamitani, A. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese. / A. Kamitani, H. Rakugi, J.J. Higaki // *Hum Hypertens.* -1994- V.8.- №7.- P.521-524.
174. Kario, K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. / K. Kario, T.G. Pickering, T. Matsuo, S. Hoshida, J.E. Schwartz, K. Shimada // *Hypertension.* -2001.- V.38.- №4.- P.852-857.
175. Kario, K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage

in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. / K. Kario, T. Matsuo, H. Kobayashi, M. Imiya, M. Matsuo, Shimada K. // *Hypertension*. -1996.- V.27.- №1.- P.130-135.

176 Katan, M. Global Burden of Stroke. / M. Katan, A. Luft // *Semin Neurol*.-2018.- V.3.- № 2.- P.208–221.

177. Katsuya, T. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. / T. Katsuya, G. Koike, T.W. Yee, N. Sharpe, R. Jackson, R. Norton, M. Horiuchi, R.E. Pratt, V.J. Dzau, S. MacMahon // *Lancet*. -1995.- V.-345. - P.1600-1603.

178. Kaufmann, A.M. Ischemic core and penumbra in human stroke. / A.M. Kaufmann, A.D. Firlik, M.B. Fukui, L.R. Wechsler, C.A. Jungries, H. Yonas // *Stroke*.-1999.- V.30.- №1.- P.93-99.

179. Kearney, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide. / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Renoylds // *Lancet*. -2005.- № 365.- P. 217-223.

180. Kellert, L. SITS Investigators. Reciprocal interaction of 24-hour blood pressure variability and systolic blood pressure on outcome in stroke thrombolysis. / L. Kellert, C. Hametner, N. Ahmed, G. Rauch, M.J. MacLeod, F. Perini, K.R. Lees, P.A. Ringleb // *Stroke*. -2017.- V.48.- №7.- P.1827-1834.

181. Kerr, S. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium. / S. Kerr, M.J. Brosnan, M.McIntyre, J.L.Reid, A.F. Dominiczak, C.A. Hamilton // *Hypertension*. -1999.- V.33.- №6.-P.1353-1358.

182. Kjeldsen, S.E. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high–risk hypertensive patients: the VALUE trial / S.E. Kjeldsen, S. Julius, G. Mancia // *J. Hypertens*. -2006.- V.24.- P.1405–1412.

183. Kimura, M. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. / M. Kimura, M. Yokota, T. Fujimura, S. Kato, H. Hirayama, A. Tsunekawa, M. Maeda, H. Inagaki, S.

- Ogawa, N. Nakashima, Y. Yamada // *Cardiology*. -1997.- V.88.- №4).-P.309-314.
184. Kobashi, G. A case-control study of pregnancy-induced hypertension with a genetic predisposition: association of a molecular variant of angiotensinogen in the Japanese women. / G. Kobashi // *Hokkaido. Igaku. Zasshi*. -1995.-V.70. P.649-657.
185. Kofford, M.W. Cleavage of type I procollagen by human mast cell chymase initiates collagen fibril formation and generates a unique carboxyl-terminal propeptide. / M.W. Kofford, L.B. Schwartz, N.M. Schechter // *J. Biol. Chem.* — 1997.- V.272 - P.7127-7131.
186. Kokonen, J.O. Regulation of local angiotensin II formation in the human heart in presence of interstitial fluid: inhibition of chymase by protease inhibitors of the interstitial fluid and of angiotensin-converting enzyme by Ang- (1–9) formed by heart carboxypeptidase A-like activity. / J.O. Kokonen, J. Saarinen, P.T. Kovanen // *Circulation*. – 1997.- V.95.- P.1455–1463.
187. Kokonen, J.O. Role for chymase in heart failure angiotensin II dependent or independent mechanisms? / J.O. Kokonen, A. Ken Linstedt, T. Petri, P.T. Kovanen // *Circulation*. – 2003.- V.107.- P.2522–2524.
188. Kolominsky-Rabas, P.L. The Erlangen Stroke Project: incidence and case fatality at 1,3 and 12 months. / P.L. Kolominsky-Rabas, C. Sarti, P.U. Heuschmann, C. Graf, S. Siemonsen // *Stroke*.- 1998.- V.29.- P. 2501-2506.
189. Komiya, I. Lys(173)Arg and -344T/C variants of CYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension. / I. Komiya, T. Yamada, M. Takara, T. Asawa, M. Shimabukuro, T. Nishimori // *Hypertension*. — 2000. — V.5. - № 3. — 699-703.
190. Kool, M.J. Short-and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. / M.J. Kool, A.P. Hoeks, Struijker-Boudier H. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1993.- V.22.- P.1881–1886.
191. Kramers, C. Point mutation in the stalk of angiotensin-converting enzyme causes a dramatic increase in serum angiotensin-converting enzyme but no cardiovascular disease. / C. Kramers, S.M. Danilov, J. Deinum, IV. Balyasnikova, N.

- Scharenborg, M. Looman // *Circulation*. — 2001. — V. 104. — P. 1236–1240.
192. Kumar, N.N. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphisms shows association with essential hypertension. / N.N. Kumar, A.V. Benjafield, R.C. Lin, W.Y. Wang // *J. Hypertension*. — 2003. — V. 21.- №7. — P.1331-1337.
193. Kupari, M. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen // *Circulation*.- 1998.- V.97.- P.569—575.
194. Kurl, S. Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. / S. Kurl, J.A. Laukkanen, R. Rauramaa, T.A. Lakka, J. Sivenius, J.T. Salonen // *Stroke*.- 2001.- V.32.-№ 9.- P. 2036-2041.
195. Kurland, L. Angiotensinogen gene polymorphism: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. / L. Kurland, U. Liljedahl, J. Karlsson, T. Kahan, K. Malmqvist, H. Melhus, A.C. Syvanen, L. Lind // *Am J Hypertens*. -2004.- V.1.- P.8-13.
196. Lajemi, M. Endothelin Gene Variants and Aortic and Cardiac Structure in Never-Treated Hypertensives. / M. Lajemi, S. Gautier, O. Poirier, J.P. Baguet, A. Mimran, P. Gosse, O. Hanon, C. Labat, F. Cambien, A. Benetos // *Am. J. Hypertens*.-2001-V.14 - P.755-760.
197. Lanpacs, A. Echocardiographic Predictors of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. / A. Lanpacs, G. Boysese, S. Connolly // *A Prospective Study of 1066 Patients From 3 Trial* // *Stroke*. - 1998. - Vol.26. - №11.- P.2449.
198. Laragh, J.H. Molecular biology of adrenocortical hypertension // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management* / J.H. Laragh, B.M. Brenner (eds) // New York: Raven, -1995. — P. 2177-2184.
199. Lechin, M. Angiotensin-I Converting Enzyme Genotypes and Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. / M. Lechin, M.A. Quinones, A. Omran, R. Hill, Q.-T. Yu, H. Rakowski, D. Wigle, C.C. Liew, M. Sole, R. Roberts, A.J. Marian // *Circulation*.- 1995.- 92.- P.1808-1812.

200. Lee, B.R. Abstract of the 16th Scientific Meeting of the International Society of Hipertension / B.R. Lee, E.Y. Kin, G.E. Paik, S.J. Park, S.J. Cho // Glasgow–UK.- 1996.- Abstract.–P0090.
201. Li, M. Involvement of chymase mediated angiotensin II generation in blood pressure regulation. / M. Li, K. Liu, J. Michalicek, J.A. Angus, J.E. Hunt, L.J. Dell’Italia, M.P. Feneley, R.M. Graham, A. Husain // J. Clin. Invest.— 2004.— V.114.- N1.— P.112—120.
202. Liao, D. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. / D. Liao, R. Myers, S. Hunt // Stroke.- 1997.- V.28.- P.1908—1912.
203. Lifton, R.P. Molecular mechanisms of human hypertension. / R.P. Lifton, A.G. Gharavi, D.S. Geller // Cell.- 2001.- V. 104.- № 4.- P. 545-556.
204. Lifton, R.P. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. / R.P.Lifton, R.G. Dluhy, M. Powers , G.M. Rich, M. Gutkin, F. Fallo, J.R. Gill, L. Feld, A. Ganguly, J.C. Laidlaw // Nature. – 1992. – Vol. 355. – P. 262–265.
205. Linstedt, K.A. Activation of paracrine TGF-beta 1 signaling upon stimulation and degranulation of rat serosal mast cells: a novel function for chymase. / K.A. Linstedt, Y. Wang, N. Shiota // FASEB J. – 2001.- V.15.- P.1377–1388.
206. Lovati, E. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. / E. Lovati, A. Richard, B.M. Frey, F.J. Frey, P. Ferrari // Kidney Int.- 2001.- V.60.- P. 46–54.
207. Luft, F.C. Geneticism of Essential Hypertension. / F. C. Luft // Hypertension. 2004. - V. 43.- № 6. - P. 1155-1159.
208. Mahoney, F.I. Functional evaluation: the Barthel Index. / F.I. Mahoney, D. Barthel // Maryland State Medical Journal.- 1965. – V.14. – P.56-61.
209. Maida, C. Management of blood pressure and heart rate in patients with acute stroke. / C. Maida, A. Tuttolomondo, D.Di Raimondo, M. Daidone, A.Pinto // Curr Pharm Des. -2017.- 23 (31): P.4583-4597.
210. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R. et al.. Renin-angiotensin system: genes to bedside // Am. Heart. J. - 1997 – V.134 - P. 514-527.

211. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak // *Eur. Heart J.* -2007.- V.28.- P.1462–1536.
212. Maneia, G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a ESH Task Force document. / G. Maneia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, M. Burnier, M. J. Caulfield, R. Cifkova, D. Clément, A. Coca, A. Dominiczak, S.Erdine, R. Fagard, C. Farsang, G. Grassi // *J. Hypertens.* -2009.- V. 27.- № 11.- P.2121–2158.
213. Margues, G.M. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension. / G.M. Margues, J.E. Krieger, D.E. Casarini // *Hypertension.*- 2002.- V. 20.- Suppl. 4. – P.263.
214. Martinez, E. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. / E. Martinez, A. Puras, J. Escribano, C. Sanchis, L. Carrion, M. Artigao, J.A. Divison, J. Masso, J.A. Fernandez // *Br J Biomed Sci.*- 2002.- V.59.- №2.- P.95-100.
215. Mast, H. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. / H. Mast, J.L. Thompson, S.H. Lee, J.P. Mohr, R. L. Sacco // *Stroke.*- 1995.- V.26.- №1.- P. 30-3.
216. Matsumoto, T. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. / T. Matsumoto, A. Wada, T. Tsutamoto, M. Ohnishi, T. Isono, M. Kinoshita // *Circulation.* - 2003 - V. 107 - P. 2555-2558.
217. Minhas, J.S. Blood pressure variability and outcome in acute ischemic and hemorrhagic stroke: a post hoc analysis of the HeadPoST study. / J.S.Minhas, X.Wang, P.M.Lavados, T.J.Moulaali, H.Arima, L.Billot, M.L.Hackett, V.V.Olavarria, S.Middleton, O.Pontes-Neto, H.A.De Silva, T.H.Lee, J.D.Pandian, G.E.Mead, C.Watkins, J.Chalmers, C.S.Anderson, T.G.Robinson // *J Hum Hypertens.* -2019.- V. 5.- P. 411-418.

218. Minuz, P. Determinants of platelet activation in human essential hypertension. / P. Minuz, P. Patrignani, S. Gaino, F. Seta, M. L. Capone, S. Tacconelli, M. Degan, G. Faccini, A. Fornasiero, G. Talamini, R. Tommasoli, E. Arosio, C.L. Santonastaso, A. Lechi, C. Patrono // *Hypertension*. -2004.- V.43.- № 1.- P. 64-70.
219. Miyazaki, M. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase. / M. Miyazaki, S. Takai // *J Pharmacol Sci.* - 2006 .- V.100.- P. 391-397.
220. Mondry, A. Polymorphism of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and metaanalysis of data. /A.Mondry, M.Loh, P.Lui, A-L.Zhu, M.Nagel // *M.BMC.Nephrol.*-2005.-V.6.-P.11.
221. Muiesan, M.L. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. / M.L. Muiesan, M. Salvetti, D. Rizzoni, M. Castellano, F. Donate, E. Agabiti Rosei // *J Hypertens.*- 1995.- V.13.- P.1091–1095.
222. Murphy, T.J. Isolation of cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. / T.J. Murphy, R.W. Alexander, K.K. Griending, M.S. Runge, K.E. Bernstein // *Nature* –1991.- V.351-P. 233-236.
223. Naber, C.K. Genetics of human arterial hypertension. *Minerva*. / C.K. Naber, W. Siffer // *Med.* -2004.- № 95.- P. 347-356.
224. Nicod, J. A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to renin ratio in selected hypertensive patients. / J. Nicod, D. Bruhin, L. Auer, B. Vogt, F.J. Frey, P. Ferrari // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -2003.- V.88. - №6.- P. 2495–2500.
225. Nishamoto, M. Chymase dependent angiotensin II formation in the saphenous vein versus the internal thoracic artery. / M. Nishamoto, S. Takai, Y. Savada // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2001.— N. 121.— P. 729—734.
226. Nishiuma, S. Effect of the angiotensinogen gene Met235->Thr variant on blood pressure and other cardiovascular risk factors in two Japanese populations. / S. Nishiuma, K. Kario, K. Kayaba // *J Hypertens.* -1995- V.13.-№7.-P.717-722.
227. O'Donnell, C.J. Evidence for association and genetic linkage of the angioten-

sin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. / C.J. O'Donnell, K. Lindpaintner, M.G. Larson, V.S. Rao, J.M. Ordovas, E.J. Schaefer, R.H. Myers, D. Levy // *Circulation*. -1998.- V.97.- № 18.- P.1766-1772.

228. Ohira, T. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. / T. Ohira, E. Shahar, L.E. Chambless, W.D. Rosamond, T.H. Jr Mosley, A.R. Folsom // *Stroke*.- 2006.- V.37.- №10.- P. 2493-2498.

229. Ohkubo, T. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. / T. Ohkubo, Y. Imai, I. Tsuji, K. Nagai, S. Ito, H. Satoh, S. Hisamichi // *Hypertension*. -1998.- V.32.- № 2.- P. 255-259.

230. Ohmichi, N. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting genotype. / N. Ohmichi, Iwai N., Uchida Y. // *Am. J. Hypertens*. - 1997 – V.10 - P. 951-955.

231. Olsen, T.S. Stroke in patients aged 100 or more case-fatality and risk factor profile. / T.S. Olsen // *Denmark.- 20th European Stroke Conference.- Hamburg.- Germane.- Cerebrovascular Diseases.- 2011.- V.31.- №2*.

232. Omland, T. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. / T. Omland, R. Lie, T. Aarsland // *Circulation*. - 1994.-V. 89 - P . 1573-1579.

233. Ono, K. Heterozygous disruption of CMA1 does not affect blood pressure. / K. Ono, Y. Kokubo, T. Mannami, N. Inamoto, K. Shioji, N. Iwai // *Journal of Hypertension*.- V.22.- №1.- P.103-109.

234. Oparil, S. Pathogenesis of Hypertension / S. Oparil, M. A. Zaman, D. A. Calhoun // *Annals of Internal Medicine*.- 2003. - V.139.- № 9. - P.761-776.

235. Ortlepp, J. A chymase gene variant is associated with atherosclerosis in venous coronary artery bypass grafts. / J. Ortlepp, U. Janssens, F. Bleckmann, J. Lauscher, S. Merkelbach-Bruse, P. Hanrath, R. Hoffmann // *Coram Artery Dis*. – 2001. - V.12 - P.493-497.

236. Palaniyandi, S.S. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure

- after autoimmune myocarditis in rats. / S.S. Palaniyandi, Y. Nagai, K. Watanabe // *Exp. Biol. Med.*— 2007.— N.232(9).— P. 1213—1221.
237. Parati, G. Prognostic relevance of blood pressure variability. / G. Parati, M. Valentini // *Hypertension*. -2006.- V.47.- №2. P. 137-138.
238. Parati, G. On behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. / G. Parati, G.S. Stergiou, R. Asmar, G. Bilo, P. de Leeuw, Y. Imai // *J. Hypertens.*- 2008.- V.26.- P.1505-1526.
- 239 Patarroyo, S.X. Blood pressure lowering in acute phase of stroke: latest evidence and clinical implications. / S.X. Patarroyo, C.Anderson // *Ther Adv Chronic Dis*. -2012.- V.3.-№4.- P.163–171.
240. Pereira, A.C. Angiotensinogen 235T allele «dosage» is associated with blood pressure phenotypes. / A.C. Pereira, G.F. Mota, R.S. Cunha // *Hypertension*.- 2003.- V.41.- №1. –P. 25-30.
241. Perticone, F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia, G. Ventura, S. Iacopino, A. Scozzafava, A. Ferraro, M. Chello, P. Mastroberoberto, P. Verdecchia, G. Schillaci // *Circulation*.-2001.- V.104.-№2.- P.191-196.
242. Pfeufer, A. Angiotensin-converting enzyme and heart chymase gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy. / A. Pfeufer, K-J. Osterziel, H. Urata, // *Am. J. of Cardiol.*- 1996-V.78 - P .362-364.
243. Pfeufer, A. Chymase gene locus is not associated with myocardial infarction and is not linked to heart size or blood pressure. / A. Pfeufer, A. Busjahn, A. Vergopoulos // *Am. J. of Cardiol.* - 1998 -V. 82 - P . 979-981.
244. Pojoga, L. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. / L. Pojoga, S. Gautier, H. Lanc, H. Blanc, T. Guyene, O. Poirier, F. Cambien, A. Benetos // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — № 11. — P.856-860.
245. Qureshi, A.I. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition examination surveys 1976-2000. /

- A.I. Qureshi, M.F. Suri, J.F. Kirmani, A.A. Divani // *Med Sci Monit.*- 2005.- V. 11.- № 9.- P. 403-409.
246. Rho, Y.H. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study. / Y.H. Rho, S.J. Choi, Y.H. Lee // *J. Korean Med. Sci.*- 2005.- V.20.- P. 1029–1033.
247. Rigat, B. An insertion/ deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. / C. Hubert, F. Alhenc-Gelas // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86. — P. 1343–1346.
248. Rizzoni, D. Vascular hypertrophy and remodelling in secondary hypertension. / D. Rizzoni, E. Porteri, M. Castellano // *Hypertension.* — 1996. — V.28. — P.785-790.
249. Rupert, J.I. Genetic polymorphisms in the Renin-Angiotensin system in high-altitude and low- altitude Native American population. / J.I. Rupert, K.K. Kidd, L.E. Norman // *Ann. Hum. Genet.*- 2003.- V.67.- № 1.- P. 17-25.
250. Rutledge, D.R. Analysis of two variants of the angiotensinogen gene in essential hypertensive African-Americans. / D.R. Rutledge, C.S. Browe, P.S. Kubilis, E.A. Ross // *Am. J. Hypertens.*- 1994.- V.7.- P.651-654.
251. Saarinen, J. Activation of human interstitial procollagenase through direct cleavage of the Leu83-Thr84 bond by mast cell chymase. / J.Saarinen, N. Kalkkinen, H.G. Welgus, P.T. Kovanen // *J. Biol. Chem.* – 1994.-V. 269.- № 27. - P.18134-14140.
252. Scarabin, P.Y. Genetic variation at the β -fibrinogen locus in relation to fibrinogen concentrations and risk of myocardial infarction: the ECTIM study. / P.Y. Scarabin, L. Bar, S. Ricard // *Arterioscler. Thromb.*-1993.-V.13.- P.886—891.
253. Shania, Abbas. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. Shania Abbas, Syed Tasleem Raza, AnuChandram, Saliha Rizvi, Faisal Ahmed, Ale Eba, Farzana Mahd // *A Annals of Human Biology.* -2014.- V.30.- P.1-9.
254. Schunkert H. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. / H. Schunkert, C. Hengstenberg, S.R.

Holmer, U. Broeckel, A. Luchner, M.W. Muscholl // *Circulation*. — 1999. — V.99. — P. 2255-2260.

255. Sechi L.A. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. / L.A. Sechi, L. Zingaro, C. Catena, D. Casaccio, S. De Marchi // *Hypertension*. -2000.- V.36.- № 6.- P. 978-985.

256. Sethi, A.A. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. / A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, B. Agerholm-Larsen // *Hypertension*. -2001.- V.37.- №3.- P.875-81.

257. Sharif, I. Endothelin and ischaemic arrhythmias antiarrhythmic or arrhythmogenic? / I. Sharif, K.A. Kane, C.L. Wainwright // *Cardiovasc. Res.*— 1998.— № 39.— P. 625—632.

258. Sharman, D.C. Gradual reactivation of vascular angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic ACE inhibitor therapy in patients with diabetes mellitus. / D.C. Sharman, A.D. Morris, A.D. Struthers // *Diabetologia*.— 2007.— V.50 № 10.— P. 2061—2066.

259. Simpson, S.A. Constitution of aldosterone, a new mineralocorticoid. / S.A. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein // *Experientia*.-1954.- V.10. - P.132-133.

260. Smigh, M. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism increases the susceptibility to hypertension and additive diseases: A study on North Indian patients. / M. Smigh, A.K. Smigh, S. Smigh, P. Pandey, S. Chandra, I.S. Gambhir // *Clin Exp Hypertens*. -2016.- V.38 (3).- P.305-11.

261. Song, J. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA-nephropathy. / J. Song, I. Narita, S. Goto // *J Med Genet*.- 2003.- V.40.- P. 372–376.

262. Sookoian, S. Association of the C-344T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. / S.Sookoian, T.F.Gianotti, C.D.González, C.J.Pirola // *J Hypertens*.-2007.- V.25.- №1.- P.5-13.

263. Staessen, J.A. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. / J.A. Staessen, R. Asmar, M. De Buyzere, Y. Imai, G. Parati,

- K. Shimada, G. Stergiou, J. Redón, P. Verdecchia // *Blood Press Monit.* -2001.- V.6.- № 6.- P.355-370.
264. Stamler, J. Blood pressure and diastolic function and cardiovascular risk: a prospective observation study. / J. Stamler, R. Stamler, J. Neaton // *Am. J. Epidemiol.*-1993.- V.142.- P.1279–1290.
265. Stolarz, K. Genetic variation in CYP11B2 and AT1R influences heart rate variability conditional on sodium excretion. / K. Stolarz, J.A. Staessen, K. Kawecka-Jaszcz // *Hypertension.* -2004.- V.44.- P.156–162.
266. Su, X. Machida N. Differential expression of angiotensin converting enzyme and chymase in dogs with chronic mitral regurgitation. / X. Su, C.C. Wei // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1999.- V.31.- P.1033–1045.
267. Tamaki, S. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. / S. Tamaki, N. Iwai, Y. Tsujita, M. Kinoshita // *Hypertension.* — 1999. — V. 33 (part 2). — P.266-270.
268. Tatasciore, A. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. / A. Tatasciore, G. Renda, M. Zimarino, M. Soccio, G. Bilo, G. Parati, G. Schillaci, R. De Caterina // *Hypertension.*-2007.- V.50.- № 2. P. 325-332.
269. Tiago, A.D. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy. / A.D. Tiago, D. Badenhorst, D. Skudicky, A.J. Woodiwiss, G.P. Candy // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — V.54. — P.584-589.
270. Tikhonoff, V. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke. / V. Tikhonoff, H. Zhang, T. Richart, J.A. Staessen // *Lancet Neurol.*- 2009.- V.8.- P. 938–948.
271. Tom, B. ACE versus chymasedependent angiotensin II generation in human coronary arteries. A matter of efficiency? / B. Tom, I.M. Garrelds, E. Scalbert, A.P.A Stegmann, F. Boomsma, P.R. Saxena, A.H.J Danser // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2003.— № 23.— P. 251-256.
272. Top, C. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary

- hypertension. / C. Top, B.Y. Cingözbay, H. Terekeci, Y. Küçükardali, M.E. Önde, M. Danaci // *J. Int. Med. Res.* -2002.- V.30.- P.15– 20.
273. Tsai, C.T. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele. / C.T. Tsai, D. Fallin, F.T. Chiang // *Hypertension.* — 2003. — V.41.- № 1. — P. 9–15.
274. Tuinenburg, A.E. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. / A.E. Tuinenburg, D.J. Van Veldhuisen, F. Boomsma, M.P. Van Den Berg, P.J. De Kam, H.J. Crijns // *Am. J. Cardiol.* - 1998 - V. 81.- № 10 - P.1207-1212.
275. Ueda, S. Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. / S. Ueda, H.L. Elliott, J.J. Morton, J.M. Connell // *Hypertension.*-1995.-V. 25.- P.1266-1269.
276. Urata, H. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. / H. Urata, A. Kinshita, K.S. Misono // *J Biol Chem.*- 1990.- V.265.- P. 2348-2357.
277. Van der Bom, J.G. Reduced response to activated protein C is associated with increased risk for cerebrovascular disease. / J.G. Van der Bom, M.L. Bots, F. Haverkate, E. Slagboom, D.E. Grobbee, C. Kluft // *Ann Intern Med.*- 1996.- V.125.- P.265—269.
278. Vemmos, K.N. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke./ K.N.Vemmos, G.Tsivgoulis, K.Spengos, N.Zakopoulos, A.Synetos, E.Manios, P.Konstantopoulou, M.Mavrikakis // *J Intern Med.* -2004.- V.255.- P.257–265.
279. Verdecchia, P. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. / P. Verdecchia, G. Reboldi, R. Gattobigio, M. Bentivoglio, C. Borgioni, F. Angeli, E. Carluccio, M.G. Sardone, C. Porcellati // *Hypertension.*- 2003.- V.41.- № 2.- P. 218-223.
280. Wei, X. (TIMP-1) increased gene expression following focal stroke. / X. Wei, Y. Fu, P.H. Ni, Y.Y. Song, S.D. Chen // *Stroke.* -1998.- V.29.- P.516—520.
281. Wei, Y. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis

- and injury via rescuing protein kinase B activation. / Y. Wei, A.T. Whaley-Connell, J. Habibi // Hypertension.- 2009.- V.53.- № 2.- P.158-165.
282. Weiss, A. Changes in systolic blood pressure during stroke, functional status, and long-term mortality in an elderly population. // A.Weiss, H. Beloosesky, R.S. Kenneth, E. Grossman /Am J Hypertens. – 2016.- V.29.-№ 4.- P. 432-438.
283. White, W.B. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. / W.B. White // Blood Pressure Monitor.- 1997.- V .2.- P.47-51.
284. Willich, S.N. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. / S.N. Willich, D. Levy, M.B. Rocco, G.H. Tofler, P.H. Stone, J.E. Muller // Am. J. Cardiol. — 1987. — V.60. — P. 801–806.
285. Winkelmann, B.R. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. / B.R. Winkelmann, A.P. Russ, M. Nauck // Am Heart.- 1999.- № 137.- P. 698-705.
286. Wolf, P.A. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. / P.A. Wolf, R.B. D’Agostino, M.A. O’Neal, P. Sytkowski, C.S. Kase, A.J. Belanger, W.B. Kannel // Stroke.- 1992.- V.23.- P.1551—1555.
287. Wu, Y. Association of polymorphisms of prolylcarboxypeptidase and himase genes with essential hypertension in the Chinese Han population. / Y.Wu, X .Yang, B.Yang , K.Yang, S.Xiao. // J renin angiotensin aldosterone Syst. - 2013. - V.14.- №3.- P. 263-270.
288. Wypij, D.M. Role of mast cell chymase in the extracellular processing of bigendothe lin1 to endothelin1 in the perfused rat lung. / D.M. Wypij, J.S. Nichols, P.J. Novak // Biochem. Pharmacol.— 1992.— № 43.— P. 845—853.
289. Yamakawa-Kobayashi, K. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese. / K. Yamakawa-Kobayashi, T. Arinami, H. Hamaguchi // Lancet.-1995.- V.346.-P.515.
290. Yu, Y. The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. / Y.Yu // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. -2015.-

V.16.- № 2.- P.382-388.

291. Yuan, J. Angiotensinogen T174M and M235T Variants and Hypertension in the Hani and Yi Minority Groups of China. / J. Yuan, W. Tang, Y. Chun, H. Ying, Y. Yang, C. Xiao // *Biochem Genet.* - 2009.- V. 47.- № 5-6.- P.344–350.

292. Zee, R.Y.L. Three candidate genes and angiotensin converting enzyme inhibitor-related cough. / R.Y.L. Zee, V.S. Rao, R. Z. Paster, C.S. Sweet, K. Lindpaintner // *Hypertension* – 1998. – V. 31 - P. 925-928.

293. Zimmermann, C. L-arginine-mediated vasoreactivity in patients with a risk of stroke. / C. Zimmermann, M. Wimmer, R.L. Haberl // *Cerebrovasc Dis.* - 2004.- V.17 (2-3).- P.128-133.