

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.П. ОГАРЁВА»
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА Татьяна Юрьевна

**МОДИФИЦИРУЕМЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В
РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель –
доктор медицинских наук
доцент П.Р. Камчатнов**

Саранск-2019

СОДЕРЖАНИЕ

	СОДЕРЖАНИЕ.....	2
	ВВЕДЕНИЕ.....	4
I.	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ЭТНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕГО РАЗВИТИИ (литературный обзор).....	15
	1.1 Механизмы формирования ишемического инсульта.....	16
	1.2 Роль факторов риска в формировании ишемического нарушения мозгового кровообращения.....	18
	1.3 Роль наследственности в возникновении, течении и прогнозе нарушения мозгового кровообращения.....	25
II.	МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
	2.1 Дизайн исследования.....	39
	2.2 Этические и нормативные процедуры при проведении исследования.....	44
	2.3 Характеристика клинического материала.....	46
	2.3.1 Гендерная характеристика пациентов, включенных в исследование.....	46
	2.4 Клинические и инструментальные методы исследования..	48
	2.5 Методы молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов	53
	2.6 Статистический анализ полученных результатов.....	60
	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
III.	НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	62
	3.1 Анализ факторов, способствующих развитию ишемического инсульта у мордвы-эрзя, выделение групп риска....	63

3.2	Анализ генеалогических особенностей мордвы эрзя при ишемическом нарушении мозгового кровообращения	68
IV.	ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОРДВЫ-ЭРЗЯ	72
4.1	Анализ клинического полиморфизма ишемического инсульта в группах представителей мордвы-эрзя и русских пациентов	72
4.2	Исследование полиморфизма результатов дополнительных методов исследования в группах представителей мордвы-эрзя и русских пациентов с ишемическим инсультом	84
V.	РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GР13А И eNOS В ФОРМИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОРДВЫ-ЭРЗЯ	93
5.1	Частота носительства полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора фибриногена у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом	93
5.2	Частота носительства полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом	99
VI.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
6.1	Перспективы дальнейшего развития темы.....	116
6.2	Практические рекомендации.....	117
	ВЫВОДЫ.....	118
	БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	120
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Нарушения мозгового кровообращения сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения развитых стран мира и, во многом, формируют современный тип смертности населения [1-3]. Ишемический инсульт составляет до 83% всех типов нарушений мозгового кровообращения [4, 5]. Социальную значимость патологии придает и тот факт, что нелетальные сосудистые катастрофы головного мозга приводят, как правило, к стойкой нетрудоспособности, резкому снижению качества жизни и обуславливают значительные безвозвратные потери для экономики государств и, в том числе, Российской Федерации [2, 6].

Широкий спектр усилий, который прикладывает общество на преодоление сложившейся драматической ситуации в области сосудистых катастроф, охватывает вопросы организации этапной специализированной медицинской помощи и оптимизации ресурсов для достижения максимального медицинского, социального и экономического эффекта; разработки мер профилактики и лечения, в том числе с привлечением достижений интервенционной медицины; исследование патогенетических основ формирования и закономерностей течения патологического процесса, определения ведущих детерминант, воздействие на которые смогло бы коренным образом пересмотреть вопросы таргетного воздействия на природу заболевания.

По современным представлениям, базирующимся главным образом на экспериментальных и эпидемиологических исследованиях, сосудистые заболевания центральной нервной системы имеют четкую генетическую предрасположенность [7-9]. Проведенные многочисленные исследования генома, генетические исследования с различными ассоциациями генов-кандидатов доказали, что ключевая роль в повышении риска развития мозгового инсульта принадлежит нарушениям липидного обмена, воспалению, расстройствам ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, регуляции синтеза оксида

азота, системы гемокоагуляции и фибринолиза и заболеваний сердца. Независимыми факторами риска, кроме того, являются пол, возраст, низкий вес при рождении, а также расовая и национальная принадлежность [10-12].

Однако, оценка чувствительности и специфичности полиморфизма тех или иных генов в формировании ишемического инсульта существенно затруднена целым рядом обстоятельств, среди которых вариабельность подходов к генетическим исследованиям, полигенность самого заболевания с наличием множества фенотипических вариантов.

Проблема этнической составляющей в предрасположенности к формированию различных заболеваний, в том числе и сосудистых, широко обсуждается в научной периодике в последние годы. В частности, были проведены многочисленные исследования национальных особенностей формирования и течения нарушения мозгового кровообращения у представителей европейской, африканской, кавказской, американской рас [13, 14]. В нашей стране исследованы национальные особенности носительства полиморфизма генов-предикторов ишемического нарушения мозгового кровообращения у коренных жителей Алтая, некоторых финно-угорских народов, жителей Северного Кавказа [15].

Упомянутые обстоятельства обусловили актуальность изучения некоторых клинико-лабораторных и генетических факторов, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения у представителей одного из коренных мордовских народов – эрзя.

Степень разработанности проблемы

Республика Мордовия является субъектом федерации с компактным проживанием трех этнических групп из семьи финно-угорских народов: эрзя, мокша и шокуша, - в традиционной российской этнографии объединяемых общим этническим понятием мордва.

В выборочных исследованиях, объектом которых являлось коренное население Республики Мордовия, изучены национальные особенности некоторых сосудистых заболеваний [16].

Так, в частности, в работе О.Н. Кузовенковой при исследовании модифицируемых факторов риска и генетической предрасположенности артериальной гипертензии было установлено, что для населения региона характерным является наибольший вклад таких факторов, как избыточная масса тела, повышенное потребление соли и воды, на фоне носительства неблагоприятного генотипа DD генов ACE и AT2R1. В работе Т.А. Усановой (2017) [17] показаны национально-обусловленные различия ответа на реабилитационные воздействия после перенесенного ИИ. Поскольку сосудистые заболевания развиваются в рамках единого клинико-патофизиологического континуума представляется целесообразным проведение исследований этнообусловленного генетического и клинического полиморфизма и при различных формах цереброваскулярной болезни.

Цель работы: на основе комплексного исследования особенностей факторов риска, клинического и генетического полиморфизма ишемического инсульта среди представителей коренного этноса Республики Мордовия обосновать стратегию профилактики и диагностики заболевания в регионе.

Задачи исследования

1. Провести исследование частоты встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, генеалогических особенностей ишемического нарушения мозгового кровообращения с выделением групп риска развития заболевания.

2. Сравнительное изучение клинического полиморфизма ишемического нарушения мозгового кровообращения в группах пациентов – представителей мордвы эрзя и русской нации.

3. Осуществить анализ взаимосвязи между национальной принадлежностью пациентов с ишемическим инсультом и особенностями лабораторно-инструментальных результатов исследования.

4. Исследование частоты носительства полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (GPIIa) у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом.

5. Изучить частоту носительства полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом.

6. Разработать стратегию профилактики развития ишемического нарушения мозгового кровообращения среди представителей коренного этноса, проживающих на территории Республики Мордовия, с учетом установленных клинических и генетических особенностей.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное сравнительное клинико-генетическое исследование клинического и генетического полиморфизма (по носительству ключевых генов – предикторов) ишемического нарушения мозгового кровообращения среди представителей одного из коренных этносов Республики Мордовия – мордвы-эрзя.

При сравнительном анализе особенностей модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития заболевания среди мордвы-эрзя и русских, проживающих в регионе, установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития ИИ в обеих группах являются наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца; малоподвижный образ жизни, нарушение ритма “сон - бодрствование”, отсутствие постоянного профилактического лечения. При этом значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзянской национальности в общую вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения. Также установлено, что среди здоровых мужчин-эрзя преобладает сочетание 3 и более факторов риска развития заболевания, тогда как в мужской популяции русских чаще встречается лишь один фактор.

При проведении генеалогического исследования нами подтверждена значимость АГ как наиболее значимой патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этниче-

ской принадлежности пациентов, обоснована существенная роль наследственности в этиологии мозговых ишемий – при проведении генеалогического анализа показано важное значение генетической компоненты, а также полигенного наследования в развитии инфаркта мозга.

Установлены ключевые проявления клинического полиморфизма ИИ. Нами показано, что как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы, при этом координаторные расстройства достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах, но при этом у женщин-эрзя нарушения координации возникают чаще, чем у русских женщин. При изучении частоты формирования речевых нарушений среди пациентов в исследуемых группах показано преобладание их развития у русских у мужчин, тогда как среди пациентов, принадлежащих к мордве-эрзя, – у женщин, причем, при сопоставлении вероятности изменений речевой функции у женщин – представительниц русской и мордовской этнических групп, у женщин-эрзя они формируются чаще. Также установлена сравнительно низкая частота поражения ЧМН у мужчин и женщин эрзянской этнической группы.

При анализе результатов лабораторно-инструментальных методов исследования впервые показано преобладание поражения вертебробазилярного бассейна у женщин, представительниц этноса эрзя, половые и этнические различия кровотока по брахоцефальным сосудам. При анализе половых и национальных различий нарушения липидного гомеостаза установлено, что в группе больных эрзя с инфарктом мозга дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще, чем у мужчин, при этом у женщин этой национальности она проявлялась преимущественно гиперхолестеринемией и повышением уровня ЛПОНП. Для представителей мордовского этноса характерен более низкий уровень триглицеридов.

Проведенный анализ национальных особенностей носительства мутантных аллелей, а также гомо- и гетерозиготных генотипов полиморфизма leu33pro мутации гена GPIIa и glu298asp мутации гена eNOS, их содержа-

щих, позволил установить следующие особенности: в популяции здоровых эрзя накопление мутантных аллелей С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако у мордвы эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах. Среди лиц, страдающих нарушением мозгового кровообращения, вероятность выявления аллеля С гена GPIIb у мордвы-эрзя существенно выше, чем у русских, как выше и вероятность потенциально неблагоприятного гетерозиготного носительства генотипа С/Т. При анализе полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы установлено преобладание накопления мутантного аллеля Т у русских, страдающих ишемическим инсультом, тогда как гетерозиготное носительство генотипа G/Т, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

Научно-практическая значимость работы

На основании проведенного исследования сформулированы положения региональной стратегии профилактики ишемического нарушения мозгового кровообращения с учетом национально обусловленных клинических и генетических характеристик заболевания.

Полученные результаты существенно дополнили современные представления об этнических и региональных закономерностях возникновения, развития и течения цереброваскулярной болезни и ишемического нарушения мозгового кровообращения, в частности.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование по виду и форме представляло открытое, проспективное рандомизированное клиническое исследование. Методологические подходы, положенные в основу его реализации, включали клинико-лабораторные методы исследования пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения в соответствие с отраслевыми стандартами, регламентированными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №928н от 15.11.2012 г., а также ряд дополнительных исследований, в том числе здоровых добровольцев. В частности, было проведено: изу-

чение клинико-анамнестических данных пациентов; выявление частоты встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сосудистых поражений ЦНС; проведение объективного осмотра лиц с нарушением мозгового кровообращения и оценка неврологического статуса; определение состояния кровотока по магистральным сосудам головы и шеи; исследование биохимических и количественных гематологических параметров периферической крови; определение локализации и объема поражения ткани головного мозга при проведении компьютерной томографии; клинико-генеалогическое и генетическое исследование полиморфизма генов GP3a и eNOS. Исследование проводилось по принципу случай - контроль.

Связь диссертации с основными научными темами университета

Представленная диссертационная работа выполнялась в рамках второго Приоритетного направления развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ПНР-2) «Фундаментальные и прикладные исследования в области финно-угроведения» в направлении мероприятия «Исследования проблем здоровья финно-угорских народов».

Основные положения диссертационного исследования широко внедрены на региональном уровне: в частности, в организационно-методическую работу Министерства здравоохранения Республики Мордовия, клиническую и организационно-методическую работу Регионального сосудистого центра при ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4», в лечебную работу ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница».

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе научных семинаров и учебном процессе кафедр нервных болезней и психиатрии с курсами медицинской генетики и нейрохирургии; генетики; амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения, анестезиологии и ре-

аниматологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва».

Положения, выносимые на защиту

1. Представителям этнической группы мордва-эрзя из большой национальной группы финно-угорских народов, присущ уникальный континуум ишемического нарушения мозгового кровообращения, обусловленный генетическим полиморфизмом основных генов-предикторов сосудистых заболеваний головного мозга и проявляющийся клиническим и параклиническим полиморфизмом, а также особенностями прогностического значения модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

2. Наибольшая вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения, установленная на основе отношения шансов, у представителей эрзянской этнической группы доказана при наличии следующих факторов (в порядке убывания): наличие немодифицируемых факторов риска (сердечно-сосудистые заболевания), носительство гетерозиготного генотипа С/Т гена тромбоцитарного фибриногенового рецептора, носительство гетерозиготного генотипа Т/С гена эндотелиальной NO-синтазы, наличие модифицируемых факторов риска (курение, отсутствие постоянного профилактического лечения, нарушение режима дня и избыточная масса тела). С вероятностной точки зрения большое значение для представителей этноса эрзя имеют дислипидемия и клинический полиморфизм.

3. В основу современной стратегии профилактики и ранней диагностики ишемического нарушения мозгового кровообращения в Республике Мордовия должна быть положена профилактическая модель, учитывающая особенности стратификации коренного населения по факторам риска, клинический и генетический полиморфизм заболевания.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов и сформулированных выводов определяется: 1) корректностью построения исследования и разработанного дизайна; 2) определением репрезентативных выборок при расчете численно-

сти основных групп и групп сравнения; 3) неукоснительным следованием требованиям нормативных актов, а также критериям включения и исключения из исследования; 4) использованием в работе традиционных методик клинического исследования; 5) использованием результатов, полученных на сертифицированном, исправном и повременном оборудовании с применением расходных материалов известных фирм-производителей; 6) применением адекватных поставленным задачам методов статистической обработки и анализа результатов исследования.

Апробация результатов работы проведена на совместном на расширенном заседании кафедр нервных болезней и психиатрии Медицинского института и генетики факультета биологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», протокол №1 от 14.01.2019 г.

Результаты исследований докладывались на Научно-практических и образовательных семинарах «Современные аспекты молекулярно-генетической диагностики и фармакологической коррекции при цереброваскулярных заболеваниях» (Саранск, 2011), «Хроническая сердечная недостаточность» (Саранск, 2011), «Перспективы интеграции актуальных неврологических заболеваний» (Саранск, 2012), «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации неврологических заболеваний» (Саранск, 2012), «От нейропротекции к нейропластичности» (Саранск, 2016), «Сложные вопросы профилактического применения ацетилсалициловой кислоты» (Саранск, 2016); на Национальных конгрессах «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2009, 2011, 2015); Республиканских междисциплинарных конференциях «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Саранск, 2013, 2014, 2015, 2016); Республиканских научно-практических конференциях «Актуальные вопросы детской и взрослой неврологии» (Саранск, 2016, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и соматоневрологии» (Пенза, 2016); Междуна-

родных научно-практических конференциях «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, 2016) и «Основные проблемы в медицине» (Волгоград, 2017) и Межрегиональной научно-практической конференции «Нейродегенеративные и наследственные заболевания нервной системы: диагностика, терапия, реабилитация» (Воронеж, 2017); Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2010, 2013).

Личный вклад автора

Автором лично проведена разработка основной идеи и гипотезы диссертационной работы, осуществлен детальный обзор и анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы, обоснованы критерии включения и исключения из него, оформлены протокол исследования и индивидуальные карты участника исследования. Лично автором выполнен отбор пациентов с ИИ и здоровых добровольцев, осмотр и оценка объективного статуса участников исследования. При деятельном участии автора выполнены фрагменты клинико-лабораторного этапа исследования. Автор лично проводил генеалогическое обследование пациентов, а также проведение молекулярно-генетического этапа работы. Автором лично проведена обработка полученных результатов, сформулированы выводы. При активном участии автора подготовлены публикации по результатам работы. Лично автор подготовил рукопись диссертации и автореферата.

Публикации

По результатам диссертации опубликованы 18 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; 1 статья опубликована в журнале, индексируемом международной системой цитирования Web of Science.

Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, в которых изложены результаты собственных исследований, заключения, изложения перспектив дальнейшего

развития темы, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована двадцатью пятью рисунками и двадцатью девятью таблицами. Библиографический список содержит 186 работ, из которых 77 работы отечественных и 109 – иностранных авторов.

I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ЭТНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕГО РАЗВИТИИ

(литературный обзор)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – наиболее частая причина инвалидизации и смертности во всем мире (Мировая статистика здравоохранения, 2012), первым клиническим проявлением которых могут быть инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть. Важность церебрально-сосудистых заболеваний, как медицинской и социальной проблемы, с каждым годом возрастает из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для здоровья населения - инсульты – основная причина первичной инвалидизации: не более 1/3 пациентов после ОНМК могут вернуться к труду и в основном с ограничениями [16-23].

Инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое характеризуется внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (изменение сознания, головная боль, рвота и др.), которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. Кроме того, учитывая большую распространенность асимптомных инфарктов мозга (по данным Roger et al. у пациентов 55-64 лет они определяются в 11% случаев, 65-69 лет – в 22%, 75-79 лет – 32%), наличие в стационарах нейровизуализации, Hennerici et al. в 2008г. дополнил определение инсульта и отнес к нему наличие острого повреждения вещества головного мозга по данным методов нейровизуализации у пациентов с продолжительностью симптоматики менее 24 часов [24-27].

80-90% инсультов являются ишемическими, из них, согласно исследованиям НЦН РАМН, Hennerici M.G и соавторов, до 40% приходится на ате-

ротромботические инфаркты мозга [28]. Поэтому данное исследование было решено посвятить атеротромботическому инфаркту мозга.

1.1 Механизмы формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения

Инфаркт мозга – качественно особое состояние, которое включает в себя значительные гемодинамические и метаболические изменения ткани мозга, возникающих при недостаточном его кровоснабжении.

Формирование инфаркта – результат каскада патобиохимических процессов, происходящих во всех отделах центральной нервной системы при развитии острой церебральной ишемии, проявляющийся некротической смертью клетки и апоптозом (генетически запрограммированной смертью). Важное значение в его развитии придается свободнорадикальным реакциям, так как процессы свободнорадикального окисления (СРО) являются источником энергии необходимой для жизнедеятельности клетки и всего организма в целом. Поэтому оксидантному стрессу, возникающему с первых часов церебральной ишемии, отводится основная роль в патогенезе ишемических инфарктов [29-42].

СРО является частью физиологических процессов организма: требуется для уничтожения отживших клеток, элиминации ксенобиотиков, предупреждения трансформации клеток, моделирования энергетических процессов, транспорта ионов, разрушения поврежденных хромосом, изменения тонуса сосудов, механизмов памяти, реакций воспаления, проведения возбуждения и способности генерировать потенциал действия, регуляции роста клеток, выделении нейромедиаторов, восстановлении нервных волокон [43].

Активные формы кислорода (АФК) вырабатываются в результате нормального аэробного дыхания митохондрий и находятся под контролем антиоксидантной системы (АОС). В норме СРО липидов проходит на отно-

сительно низком уровне, выраженность его определяется полом, возрастом, фазами циркадного ритма и многими другими факторами.

В патологических условиях, когда АОС не может нормализовать уровень АФК, в тканях накапливаются продукты их взаимодействия с клеточными компонентами, что активизирует репаративные процессы с целью поддержания целостности клетки: разрушение необратимо окисленных белков, удаление поврежденных жирнокислотных остатков фосфолипидов, нуклеиновых кислот, восстановление мембранных структур. В результате этого в клетках и тканях организма накапливается больше количество метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ): модифицированных липидов и белков, фрагментов окисленных нуклеотидов, что сообщает о состоянии окислительного стресса, переживаемого организмом, и приводит к гибели клетки [44-50].

Высокое содержание в нейронах полиненасыщенных жирных кислот (субстратов ПОЛ), высокие концентрации ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для работы ферментов и дофаминовых рецепторов, определяют здесь большую активности процессов ПОЛ, чем в других тканях. Также для мозга характерна малая концентрация основных компонентов антиоксидантной защиты, что объясняет его особую восприимчивость к выработке свободнорадикальных соединений [44-50].

Под влиянием неблагоприятных факторов, изменении условий функционирования, наличии генетически обусловленных нарушениях клетки продукция свободных радикалов в клетках головного мозга может увеличиваться. Совместно с возросшей концентрацией субстратов ПОЛ в очаге ишемии увеличивается выработка АФК, скапливаются прооксиданты – стимуляторы ПОЛ, уменьшается активность антиоксидантных ферментов, нарушается деятельность физиологических систем защиты.

Местное снижение кровоснабжения с последующим восстановлением кровотока способствуют накоплению АФК. При невозможности нейтрали-

зовать избыток АФК, активизируется каскада реакций, приводящих к смерти клетки.

Современные патогенетические представления позволили предложить схему последовательных этапов “ишемического каскада” на основе их причинно-следственных связей и значимости для терапии:

- 1 этап – снижение мозгового кровотока;
- 2 этап – глутаматная “эксайтотоксичность”;
- 3 этап – внутриклеточное накопление кальция;
- 4 этап – активация внутриклеточных ферментов;
- 5 этап – повышение синтеза оксида азота и развитие оксидантного стресса;
- 6 этап – экспрессия генов;
- 7 этап – “отдаленные” последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждения гематоэнцефалического барьера);
- 8 этап – апоптоз [51].

В течение 5-8 минут с момента острого нарушения мозгового кровообращения формируется “сердцевина” (ядерная зона инфаркта мозга), вокруг которой располагается зона со сниженным кровотоком, но сохраненным метаболизмом, с наличием функциональных и отсутствием структурных повреждений (зона пенумбры) [52]. Около 90 минут занимает формирование 50% от конечного объема острого ИИ, около 360 минут - 70-80%. Поэтому первые 3-6 часов заболевания называются “терапевтическим окном”, в течение которого лечебные мероприятия направлены на спасение зона пенумбры и являются наиболее эффективными [53, 54, 55].

1.2 Роль факторов риска в формировании ишемического инсульта

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) с возникновением ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта ассоциируют более 300 факторов риска (ФР). Среди них выделяют главные – имеющие

высокую встречаемость в разных популяциях, оказывающие важное и независимое влияние на причины и протекание имеющейся патологии, имеющие достоверное уменьшение риска развития заболевания при лечении и профилактике, изменяющих или учитывающих эти ФР.

Также все ФР разделяют на: 1. немодифицируемые (пол, возраст, наследственность, этническая принадлежность); 2. модифицируемые, которые в свою очередь делятся на основные (артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена, малоподвижный образ жизни, ожирение, нездоровая диета, курение) и другие (социально-экономический статус, эмоциональное напряжение, алкоголь, некоторые лекарственные препараты); 3. так называемые новые (гипергомоцистеинемия, воспаление, аномальное свертывания крови). Но клинической практике у пациентов характер развития заболевания и его осложнений определяется ни одним ФР, а совокупностью ФР, имеющихся у больного [56].

У 40-50% пациентов с ОНМК причиной возникновения заболевания считается атеросклероз внутричерепных артерий. Известно, что особенно в популяциях азиатского и африканского происхождения он является значимым фактом риска развития ишемических инсультов (ИИ). В последнее время возросла озабоченность по поводу возможной недооценки важности и влияния атеросклероза внутричерепных артерий на риск развития инсульта у представителей белой расы [57].

Атеросклероз – системное заболевание, в большинстве случаев поражающее несколько сосудистых бассейнов. Согласно международному регистру атеротромбоза REACH, из 40 тыс. пациентов с поражением артерий сердца 25% имеют и другие проявления данной патологии - цереброваскулярные заболевания и атеросклероз сосудов нижних конечностей; из 8 тыс. обследованных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в 60% определяются ИБС и цереброваскулярная патология; из 1 тыс. больных у 40% церебральный ангиоатеросклероз сочетается с поражением артерий сердца и артерий нижних конечностей [58-62].

Атеросклеротические бляшки формируются в местах нарушения локальной гемодинамики, как правило, в местах неравномерного кровотока [63]. В отличие от бляшек, образующихся в коронарных артериях, бляшки брахиоцефального ствола вызывают большую степень стеноза, они более фиброзные, в их составе больше коллагена. В зависимости от структуры бляшки определяется механизм ее повреждения: 1) при разрывах богатых липидами бляшек возникают артерио-артериальные эмболии и, как результат этого, транзиторные ишемические атаки и атеротромботические инфаркты мозга; 2) повреждение фиброзных бляшек обусловлено возникновением интрамуральной гематомы и вскрытием бляшки при систолическом ударе крови по резистентным стенкам артерий. Но нарушение целостности бляшки, это не только механическое повреждение - по средством фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов макрофаги также способствуют разрыву бляшки [64-68].

Дислипидемии – главный предиктор формирования ангиоатеросклероза. Повышение уровня общего холестерина (ОХС) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) - общеизвестные ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так при уровне холестерина более 6,5 ммоль/л и наличии двух дополнительных ФР риск развития этих заболеваний увеличивается более чем на 55-60%. Проспективные исследования подтверждают, что повышенный уровень ОХС увеличивает риска развития церебральных инсультов, преимущественно ишемического, демонстрируют наличие обратной связи между уровнем ЛПВП и риском развития инфарктов мозга. Так результаты работы Занга, Туомилето, Ванга и др. доказана обратная связь между уровнем ЛПВП и риском развития ИИ как у мужчин так и у женщин. Тем не менее, связь между уровнями различных фракций холестерина и риском развития острых нарушений мозгового кровообращения и их типов до сих пор неизвестна. Так исследования Prediction of stroke in the general population in Europe (EUROSTROKE) показали связь повышения уровня ЛПВП с увеличением риска развития ИИ у женщин [19, 69].

Нарушения липидного обмена, как правило, сочетаются с артериальной гипертензией, избыточной массой тела, сахарным диабетом, что дополнительно увеличивает риск развития острых нарушений мозгового кровообращения [24, 70-106].

Гипертоническая болезнь – важнейший, изученный и хорошо корректируемый ФР развития инфарктов мозга. Однозначной границы повышения артериального давления нет, условно под пограничной артериальной гипертензией понимают колебания артериального давления (АД) в пределах 140/90-160/95 мм рт ст. Повышение АД выше этих цифр, согласно ВОЗ, рассматривают как настоящую артериальную гипертензию. У таких пациентов в 4 раза увеличивается риск возникновения инсультов, с повышением АД более 200/115 мм рт ст – в 10 раз. Так выраженное, особенно повторяющееся, повышение АД сопровождается некрозом миоцитов стенок сосудов, отеком и фибриноидным некрозом, что может провоцировать закрытие просвета артериол и возникновением лакунарных ИИ.

В исследовании Горбачевой Ф.Е. подтверждено уменьшение объемного кровотока по сонным артериям за счет увеличивающегося при повышении АД сопротивления в церебральных сосудах. Бенетос А с соавторами показал большую выраженность снижения кровотока по сонным артериям у пациентов с атеросклеротическими стенозами внутренней сонной артерии и гипертонической болезнью, чем у пациентов с атеросклерозом и нормальными цифрами АД. В работе Шахматова М.А. демонстрирует более высокий риск развития лакунарных ИИ у пациентов с гипертонической болезнью при неполноценным снижении АД в ночное время. В исследовании, проводимым НИИ неврологии РАМН среди больных артериальной гипертензией в течение 10 лет, подтверждено увеличение риска развития инсульта при более высоких цифрах АД, недостаточном снижении АД в ночные часы, при наличии гипертрофии левого желудочка, наличии среди дополнительных факторов риска ишемической болезни сердца и/или сахарного диабета. Кроме того, в работе Кравченко М.А., проведенном на базе НЦН РАМН, доказано, что в

абсолютном большинстве случаев (79%) уровень повышения АД после перенесенного ОНМК сохраняется прежним, либо увеличивается. Снижение уровня АД отмечается при поражении лобных отделов головного мозга и при больших объемах поражения головного мозга [14, 107].

Ожирение. Стразулло П. и Делиа Л. в своей работе показали связь между частотой развития инфарктов мозга и ожирением и избыточной массой тела, отсутствие значимых различий среди мужчин и женщин и независимость этого ФР от наличия артериальной гипертензии. При этом из-за меньшей распространенности избыточная масса тела и ожирение не являются значимыми ФР в азиатских популяциях в отличие от европейских и североамериканских [24, 107-122].

Сахарный диабет. Стабильный рост заболеваемости сахарным диабетом в России в последние десятилетия все больше увеличивает важность гипергликемии, как фактора риска при ишемическом инсульте [14, 62, 123-126].

Еще в 1973г. В Текумсе и Бэдфорде (Pyorala K.) проведены проспективные наблюдения, подтверждающие роль повышенного уровня глюкозы крови как безусловного ФР развития ишемической болезни сердца у женщин [107]. Также сахарный диабет является компонентом метаболического синдрома, способствующего более тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу ишемического инсульта [127]. Диабетическая макроангиотатия, являющаяся наиболее характерным осложнением сахарного диабета, часто проявляется атеросклерозом церебральных артерий. В исследовании Ануфриева П.Л. и соавт. [62] подтверждены статистически значимые признаки более тяжелого атеросклеротического поражения артерий головного мозга при наличии сахарного диабета 2 типа и более тяжелое течение ИИ. Национальный институт сердца, легких и крови США приводит данные, согласно которым сахарный диабет повышает риск возникновения ИБС у мужчин в 3 раза, у женщин еще больше [107, 128].

Курение. Риск развития церебральных инсультов увеличивается в 2 раза при табакокурении. Выраженность риска зависит от количества сигарет, выкуриваемых в течение дня, и стажа курения. Виснант Д.П. с соавторами подтвердил независимое и существенное влияние курения на развитие атеросклеротического поражения сонных артерий. Отрицательное влияние табакокурения на сердечно-сосудистую систему связывают с различными механизмами: с возникающими нарушениями липидного обмена – снижение уровня липопротеидов высокой плотности у курильщиков, увеличение атерогенности липопротеидов низкой плотности, протромботическими изменениями гомеостаза - увеличение уровня фибриногена и вязкости крови и усиливающейся агрегацией тромбоцитов, с повышенным выбросом адреналина, способствующего катехоламинами повреждениям сосудистой стенки и миокарда, а также с непосредственным вазоспазмующим эффектом никотина. Кроме того, подтверждены уменьшение риска развития инсультов через 2-4 года после полного отказа от курения и отсутствие снижения вредного воздействия курения на организм при использовании сигарет с различными защитными фильтрами [129-131].

Алкоголизм. Работы, посвященные влиянию алкоголя организм, показывают зависимость дозы употребляемого алкоголя и частоты возникновения ССЗ. Варакин Ю.Я. с соавторами в результате трехлетнего наблюдения за мужчинами 40-49 лет продемонстрировал наличие стабильного повышения артериального давления и начальных проявлений недостаточного кровоснабжения головного мозга у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Исследование, проводимое в Японии в течение 26 лет в трех группах населения – не употребляющих алкоголь, принимающих спиртные напитки умеренно и злоупотребляющих алкоголем, показало, что среди мужчин, страдающих алкоголизмом, наиболее часто отмечались инфаркты мозга [132-135].

Малоподвижный образ жизни. Адекватная физическая активность стабилизирует уровень артериального давления, углеводный и липидный обмен, препятствуют формированию ожирения. В исследовании Каннела В., прово-

димом в течение 10 лет среди жителей Фремингэма, показана зависимость смертности от сердечнососудистых заболеваний и низкого уровня физической активности [136-142].

Стрессы. Ещё в работах Сеченова И.М., Павлова И.П., Селье Г. показана взаимосвязь между развитием ряда соматических заболеваний и состоянием психоэмоциональной сферы. При влиянии различных раздражителей (агрессия, страх, тревога, нарушение режима “сон-бодрствование” и др.) на организм формируется ответная реакция – стресс, представляющих собой совокупность нейрогуморальных изменений, направленных на адаптацию организма к неблагоприятным условиям окружающей среды. Наиболее важными среди этих изменений являются повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение уровня сахара, катехоламинов, холестерина крови [14, 107, 143].

Пол: у мужчин инсульты встречаются в 1,25 раза чаще и атеросклерозом они заболевают на 10-15 лет раньше женщин, что было доказано в исследовании Чуриной С.К. с соавторами еще в 1979 году. Эти различия в основном связывают с наибольшей распространенностью курения среди мужчин, а также особенностями секреции половых гормонов. Считается, что эстрогены обладают защитным эффектом от развития атеросклероза, а стероиды наоборот способствуют его развитию [107].

Возраст: в исследовании Липовецкого Б.М. и Шлимовича П.Б., проведенного в Санкт-Петербурге, показано, что возраст достоверный ФР в развитии атеросклероза. Свойства соединительной ткани, проницаемость мембран с течением времени меняются, также происходит увеличение толщины внутренней эластической мембраны артерий и всей интимы, увеличивается продолжительность воздействия имеющихся у человека факторов риска, в связи с чем поражения артерий становятся более распространенными и тяжелыми [50, 144].

Этническая принадлежность: В исследовании Ховарда Г. и соавторов показано, что у негров острые нарушения мозгового кровообращения опре-

деляются достоверно чаще, чем у представителей белой расы, причем самая низкая смертность инсультов определялась у испанцев.

1.3 Роль наследственности в возникновении, течении и прогнозе нарушения мозгового кровообращения

Еще в 1988 году Ветрогон Ф. Г. и Микаева Н. Г. (Тбилиси) при сравнении групп семей больных с церебральными инсультами с семьями практически здоровых лиц показали, что наибольшая распространенность ССЗ атеросклеротического генеза, отмечалась у родственников больных с инфарктом мозга в возрасте старше 40 лет [107, 144-150].

В исследовании Framingham среди семей с накоплением ИИ в трех поколениях подтверждено более частое возникновение инсультов или транзиторных ишемических у пациентов с наследованием по обоим родительским линиям, чем по одной из родительских линий [151]. Кроме того, показано семейное накопление таких факторов риска, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, гипертрофия миокарда. В проведенном в Финляндии исследовании увеличение риска развития инсульта при положительном семейном анамнезом определялось как у мужчин, так и у женщин. В работе Диаза Д.Ф. и соавторов показано, что среди sibсов больных с инфарктом мозга вероятность развития цереброваскулярной патологии значительно больше, чем у sibсов без инсультов. Кхав К.Т. и Баррет-Коннор Е. подтвердили то, что семейная сегрегация инфаркта мозга - независимым фактором риска смертности от инсульта только у женщин, а Велин Л. с соавторами то, что наследование инсульта по материнской линии независимо от наличия гипертонической болезни, ожирения, повышенного содержания фибриногена крови [54, 152].

В изучении генетических факторов ишемического инсульта существует ряд объективных трудностей: 1) развитие ишемического инсульта в пожилом возрасте практически исключает возможность наблюдения за ближайшими родственниками, 2) фенотипическая гетерогенность - разнообразие патогене-

тических вариантов и фенотипических проявлений определяются большим числом этиологических факторов, 3) генетической гетерогенность - один и тот же фенотип может определяться наличием мутаций в различных генах, 4) переменная пенетрантность - носительство мутантного аллеля может фенотипически не проявляться, что зависит от феномена дозы гена, эффекта взаимодействия генов и взаимодействия генов с внешними факторами, 5) наличие сочетанных факторов риска может определяться одним и тем же геном [153-160].

В настоящее время в роли кандидатных генов рассматриваются гены ренин- ангиотензиновой системы, NO-синтазы, атерогенеза и гемостаза [161-164].

В ряде работ найдена ассоциация между 4a4b-полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и риском развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, сахарного диабета 2 типа [164, 165]. В большинстве работ, посвященных изучению атеросклероза, гены системы MMP рассматриваются как кандидатные в формировании каротидного и коронарного атеротромбоза. Комбинация генотипов 6A/6A и 2G/2G MMP-1 явилась независимым фактором риска формирования стеноза каротидных артерий. Снижение у носителей 6A/6A генотипов MMP-3 продукции металлопротеиназы 3 видоизменяет матричное взаимодействие белков и способствует формированию атеросклероза. У лиц с аллелем 4 аполипопротеина E повышен уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Наличие этого аллеля рассматривают как один из возможных ФР развития ИИ. В 2010 году были опубликованы результаты нескольких масштабных исследований по полигенному сканированию больных церебральным инсультом. Выявлено, что у лиц из китайской популяции хань минорный аллель C rs11206510 на хромосоме 1p32 ассоциирован с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности и значимым риском развития церебрального инсульта.

Большая группа исследования посвящена изучению генов синтеза системы гомеостаза. Полиморфный вариант P1A2 тромбоцитарного гликопро-

теинового рецептора GРIIa/IIIb рассматривается как возможный ФР острого коронарного синдрома, атеротромботического ишемического инсульта у молодых пациентов. Результаты генеалогического исследования Скворцовой В.И., Лимборской С.А., Сломинского П.А. и Шетовой И.М., проведенного в 110 семьях больных ишемической болезнью головного мозга и охватившего 2355 человек – славян из московской популяции, доказали участие наследственной предрасположенности к артериальной гипертонии и гиперхолестеринемии в формировании предрасположенности к атеротромботическому ИИ, а артериальной гипертонии и сахарного диабета – в реализации инсульта.

Среди большого количества работ, посвященных поиску связи гена АРОЕ с риском развития ишемического инсульта, представляет интерес исследование в якутской популяции ассоциации с инсультом 3 полиморфных областей гена АРОЕ: участков биаллельного полиморфизма А-491Т и Т-472С в промоторной области, влияющих на уровень продукции белка и области эpsilon-полиморфизма. У якутов, больных ишемическим инсультом, наблюдалась достоверно меньше частота аллеля. эpsilon2 и аллели -427С, что позволило рассматривать данные аллели как портативные, и достоверно больше частота аллеля -427Т как аллеля предрасположенности. Частоты генов -427Т/Т и -427Т/С у больных также достоверно отличались от здоровых. Носительство генотипы -427Т/Т почти в 5 раз повышало риск развития ишемического инсульта, а генотип -427Т/С является протективным генотипом. После разделения группы больных по полу, перечисленные выше различия и их достоверность сохранились только в группе мужчин. Для женщин достоверных различий частот аллелей генотипов АРОЕ у больных с ишемическим инсультом и здоровых не обнаружено. При разделении больных по патогенетическому признаку для атеротромботического типа инсульта были сохранены все перечисленные выше ассоциации, а также для полиморфизма А-491Т была выявлена ассоциации с этим типом инсульта: позитивная ассоциация ал-

леля -491A, генотипа -491A/A и негативная ассоциация аллеля -491T генотипа -491A/T.

Вовлечение и формирование предрасположенности к ИИ аллелей участков A-491T и T-472C APOE показано в этом исследовании впервые. Ранее было установлено, что данные полиморфизмы влияют на транскрипт транскрипционную активность гена, тем самым на уровень APOE в плазме крови. Учитывая ключевую роль данного белка в метаболизме липидов, можно предположить, что влияние аллелей полиморфных участков -491 и -427 на риск возникновения инсульта отражает реальное значение концентрации белкового продукта APOE гена для развития ИИ. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о генетических различиях между атеротомботической и другими формами инфаркта мозга и указывает на важность формирования клинической сходным групп больных с большим количеством пациентов для дальнейшего генетического анализа.

Для эпсилон полиморфизма негативную ассоциацию с аллелем эпсилон2 наблюдается в популяции китайцев, якутов, греков и американцев. В тоже время для испанцев и французов, напротив, показано, что аллель эпсилон2 чаще встречается именно у больных с ИИ. Помимо развлечений, связанных с недостаточными объемами выборок, такие противоречивые результаты можно объяснить существующими расово-этническими различиями в распределении частот аллелей и генотипов. Различия же в роли 1 и того же аллеля в развитии ИИ у 2 монголоидных этносов (якутов и японцев) могут быть обусловлены совместным влиянием генов и иных не генетических факторов риска, различающихся в разных популяциях (климат, диеты и т.д.) [166, 167].

В исследовании, проведенном в 1982 в 1987 годах в Северной Каролине выявлено, что позитивная история инсульта у родителей ассоциирована с повышенным риском инсульта у потомства и то, что такой риск является независимым от известных традиционных факторов риска и социально-экономического статуса. D. Liao с соавт. В своем исследовании также пока-

зали семейное накопление инсульта, выявили, что индивиды с историей инсульта с отцовской стороны, имеют больший риск инсульта в сравнении с теми, у которых имелась история инсульта с материнской стороны. Кроме того, пробандами с позитивной историей были люди пожилого возраста, чаще мужчины африканской расы, курильщики, имели более высокую частоту ИБС в анамнезе, сахарный диабет, артериальную гипертонию, гиперхолестеринемию.

L. Brass и соавт. показали пятикратное увеличение частоты инсультов среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, что позволило исследователям предположить наличие вовлеченности генетических факторов в этиологию инсульта. Использование близнецовых исследований дает достаточно убедительный ответ определению генетических факторов и факторов окружающей среды на развитие инсульта. Более поздние проявления инсульта в основном объясняются взаимодействием внешних факторов или комбинацией воздействия внешних факторов и генетической предрасположенности. Это соотносится с утверждением о том, что проявления инсульта, вызванные генетическими факторами, наиболее выражены у молодых пациентов. A. Morrison и соавт. Пытались определить геномные участки, которые влияют на предрасположенность к гипертонии и инсульту. У представителей европеоидной расы доказательства взаимосвязи были найдены на хромосоме 16 в общей группе гипертоников, у афроамериканцев доказательства взаимосвязи были найдены в хромосоме 2 в общей группе гипертоников. Дополнительные доказательства связи наблюдались среди гипертоников европеоидов с семейной предрасположенностью на хромосоме 13 и среди афроамериканцев с положительной семейной историей инсульта на хромосоме 19. Эти данные свидетельствуют о наличии общих генов, которые отвечают за предрасположенность как к гипертонии, так и к инсульту.

Обобщая описанные выше исследования можно заключить, что одной из причин семейной предрасположенности к инсульту является присутствие общих традиционных факторов риска в семьях (особенности питания, образа

и условий жизни, ожирение). Другой причиной является генетически обусловленная предрасположенность к АГ, СД, гиперкоагуляционным состояниям.

Для полного понимания феномена семейной предрасположенности к инсульту необходимо проведение дальнейших исследований с учетом всех выявленных замечаний использованием наиболее оптимального дизайна исследования.

В исследовании Чиныбаевой Л. А., Каражановой Л. К., Капаковой М. А. Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости АГ, СД 2-го типа, ИБС и инсульта в группе сибсов больных инсультом и группе сибсов их супругов. В группе родственников больных инсультом частота АГ превосходил таковую в контрольной группе на 30, 8%, СД 2-го типа на 76%, ИБС-на 59, 4% и инсульта на 41%. Более высокие значения величин относительного риска выявлены по сем факторам риска среди мужчин. Наибольшая аккумуляция факторов риска как в исследуемой группе, так и в контрольной приходилась на возрастные группы 50-59 лет и 60-69 лет.

Кроме того, встречаемость лиц с наличием 2 заболеваний в группе сибсов больных инсультом достоверно превышала таковую в сравнении с контролем по всем возможным сочетаниям заболеваний. Таким образом, существенное преобладание частоты встречаемости нескольких факторов риска развития инсульта у сибсов больных инсультом свидетельствуют о большей агрегации факторов риска среди родственников больных инсультом в сравнении с контролем. Основным результатом исследования является нахождение статистически достоверная агрегации факторов риска инсульта среди сибсов больных инсультом. Это очень важно, так как риск инсульта возрастает с увеличением количества факторов риска. Результаты исследования показывают, что родственники больных являются группой повышенного риска инсульта, что диктует необходимость проведения активных профилактических мероприятий среди данного контингента.

В 2010 году были опубликованы результаты нескольких масштабных исследований по полигенному сканированию больных церебральным инсультом [167]. Выявлено, что у лиц из китайской популяции хань минорный аллель C rs11206510 на хромосоме 1p32 ассоциирован с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности и значимым риском развития церебрального инсульта.

Популяции якутов была исследована возможность ассоциации полиморфизма HindIII в гене LPL у больных ИИ и здоровых индивидов в различных подгруппах, разделенных по полу и по патогенетическому признаку (атеротромботический и неатеротромботический инсульт). По данным литературы, полиморфизм HindIII гена LPL ассоциирован с повышением концентрации триглицеридов, участвующих в процессе атерогенеза и повышающих риск развития инсульта. В группе женщин-якуток, страдающих инсультом, была выявлена позитивная ассоциация аллеля +495G (H-) полиморфизма HindIII и негативная ассоциация аллеля +495T (H+) с риском развития инсульта. Для мужчин разница частот аллелей и генотипов гена LPL у больных и здоровых не достигла достоверных значений, хотя выборка была больше, чем случае женщин. Ассоциации, наблюдающиеся только для 1 из полов, можно до некоторой степени объяснить гендерными различиями в генетической предрасположенности к ИИ. Кроме того, различия в концентрации триглицеридов - лучший показатель риска сердечно сосудистых заболеваний у женщин, но не у мужчин. В мета анализе увеличение уровня триглицеридов, уменьшение в 2,5 раза уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-Х) и соответственно, повышенный риск развития сосудистых заболеваний наблюдается именно у женщин. После разделения больных по патогенетическому признаку частоты аллелей и генотипов LPL достоверно не различались. Связь полиморфизма HindIII с атеротромботическим инсультом была подтверждена только в 1 исследовании, проведенном в японской популяции. В популяциях финнов, китайцев, японцев была установлена ассоциация ИИ с другим полиморфизмом гена LPL - C1595G (Ser447Ter) за

счет достоверного увеличения частоты аллелей G. Присутствие данного аллеля образует стоп кодон, что приводит к усеченной форме фермента, обладающей повышенной стабильностью, секретлируемостью и активностью вследствие этого происходит общее снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня ЛПВП-Х, что может привести к ослаблению процессы в атероогенеза и, как следствие, снизить риск ишемического инсульта, исходя из этого аллели G полиморфизма C1595G можно рассматривать как протективный аллель в отношении развития ишемического инсульта.

Изменения в генах, кодирующих NO-синтазу, являются важнейшим фактором в развитии повышенной чувствительности вещества мозга к ишемии и формировании очага повреждения. В норме оксид азота (NO) является мощным сосудорасширяющим средством, он значительно снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, тормозит пролиферацию гладкой мускулатуры и ограничивает окисление атерогенных ЛПНП, а также участвуют в ауторегуляции мозгового кровотока. Однако в условиях церебральной ишемии перевозбуждения глутаматных рецепторов и избыточная продукция NO приводит к усилению процессов свободнорадикального окисления, вызывающего гибель клеток. Ген, кодирующий eNOS достаточно хорошо изучен. Среди известных полиморфизмов гена eNOS хорошо исследован, в частности, минисателлитный полиморфизм eNOS 4a/4b, насчитывающий 2 аллеля, состоящих из 4 (аллель 4a) и 5 (аллель 4b) tandemных повторов размером 27 п.н. в интоне 4. В популяции аллель 4b встречается чаще, чем 4a. У лиц гомозиготных по аллеля 4a пониженный уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки эндотелием сосудов, что свидетельствует о потенциальной генетической роли аллеля 4a и генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO. Аллель 4a полиморфизма 4a/4b рассматривался авторами и как независимый фактор риска развития ИИ в китайской популяции, и как протективный аллель в развитии лакунарного инсульта у англичан. Анализ гаплотипов в последней работе показал, что протективный дей-

ствия аллеля 4a проявляется в комбинации с полиморфизмом T-786C за счет изменения активности промотора гена eNOS, вызывающего увеличение уровня NO. Достоверная ассоциация биаллельных полиморфизмов промоторной области гена eNOS (генотипы -786T/T, -922A/A) с риском развития ИИ была также выявлена у афроамериканцев и китайцев. Авторы считают, что данные полиморфные участки влияют на уровень транскрипции гена, уменьшая уровень NO. Снижение активности этого фермента увеличивает риск инсульта опосредованно через гипертензию или через аномальные вазомоторные реакции, способствующие атерогенезу. Наблюдаемые расхождения в полученных данных, возможно, отражают изменения в генетической структуре популяции, так как частота полиморфизмов гена значительно варьирует среди представителей разных этнических групп, также упоминалось о межэтнических различиях в функционировании NO. Имеет значение и воздействие экологических факторов, которые могут изменять влияние вариантов гена eNOS на риск развития заболевания. В своей работе A.Elbaz и соавт. наблюдали статистически значимую ассоциацию гомозиготной гомозиготной форме по аллеля G полиморфизма Gly298Asp с развитием лакунарного инсульта.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) вносит значительный вклад в развитие таких мультифакториальных заболеваний как артериальная гипертензия и атеросклероз-основных факторов риска ИИ. Многие исследователи уделяют большое внимание изучению полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ)-Одного из основных компонентов РААС, осуществляющего синтез ангиотензина II. Этот фермент непосредственно участвует в процессах сосудистого ремоделирования и прогрессирования атеротромбоза, являясь не только прессорным, но и пролиферативным фактором. В существующих генетических исследованиях преимущественно используются полиморфный маркер типа I/ D, расположенный в интроне 16 гена АСЕ и характеризующийся наличием или отсутствием фраг-

мента ДНК длиной 287 п. Н., последовательность которого соответствует мобильному элементу генома типа Alu.

Проверке гипотезы о существовании положительной ассоциации между полиморфизмом ACE и частотой развития инсульта был посвящен целый ряд исследований, имеющих различную статистическую мощьность. Во многих публикациях сообщалось о существовании позитивной связи между D-аллелью и частотой развития инсульта в популяциях из европейских стран и у азиатов: японцев, китайцев, корейцев, якутов. Наиболее тесная связь полиморфизма I/ D гена ACE была зафиксирована с лакунарным инсультом. Одним из серьезных аргументов, свидетельствующих о влиянии полиморфизма ACE на риск возникновения мозговых катастроф, является уже доказанная позитивная ассоциация между аллелем D и повышением уровня ACE в плазме крови. Увеличение активности фермента приводит не только к избыточному превращению ангиотензина I в ангиотензиновой II, но и к повышенному разрушению брадикинина, который отвечает за высвобождение NO, обеспечивающего расширение сосудов. В результате описанных процессов, повышается артериальное давление увеличивается риск развития АГ и инсульта. В якутской популяции, единственной из всех исследованных этнических групп, позитивная ассоциация аллеля D, генотипа I/ D с ИИ была выявлена только мужчин (у женщин после разделения больных по полу ассоциация не сохранилась) [168]. Это может свидетельствовать о гендерных различиях в генетической предрасположенности к инсульту вообще и в случае преобладания в патогенезе заболевания изменений в гемодинамике и регуляции АД компонентами РААС.

Для русской группы больных, а также в ряде других работ, ассоциация полиморфизма I/ D не наблюдалась, однако была установлена связь аллеля D с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий. Нарушение обмена гомоцистеина, является, по мнению многих авторов, важным фактором риска развития сосудистой патологии [169]. Поражение сосудов может быть обусловлено различными эффектами гомоцистеина. Он спо-

способствует нарушению функции эндотелия, агрегации тромбоцитов, снижению защитного действия эндотелийзависимого релаксирующего фактора. Кроме того, гомоцистеин стимулирует связывание липопротеинов с фибрином и обладает прокоагулянтной активностью. В условиях гипергомоцистеинемии снижается экспрессия eNOS за счет торможения синтеза эндотелием NO, которое возникает при усилении процессов перекисного окисления липидов. Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови связано с ранним развитием атеросклеротического поражения сосудов. Считается, что обычные причины такого изменения метаболизма является мутация С677Т гена МТНFR, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазы, которая приводит к замене валина на аланин и термолабильности фермента. У гетерозигот по данной мутации в крови определяется умеренно повышенный уровень гомоцистеина, значительно вырастает гомоцистеинемия при гомозиготном носительстве.

Полиморфизм С667Т гена МТНFR исследований в различных популяциях. По данным некоторых авторов, аллель 667Т МТНFR чаще встречается у белых и азиатов, реже выходцев из индейских племен и африканских чернокожих. Предположительно, такие расово-этнические и географические различия могут влиять на степень восприимчивости к сосудистым заболеваниям, в частности к инсульту. Тем не менее роль полиморфизма С667Т гена МТНFR в развитии ИИ до конца не определена. Результаты популяционных исследований весьма противоречивы, что можно объяснить не только этнических, но и существующими методологическими различиями. Проведен анализ литературных данных показал, что наибольшее число ассоциаций С667Т гена МТНFR было выявлено у азиатов, китайцев, японцев, турков и индусов. Интересно, что и китайские и японские ученые отметили более высокую частоту инсульта у женщин, носительниц мутация 667Т МТНFR в период менопаузы. Вероятно, недостаток эстрогенов снижает устойчивость организма к повышению уровня гомоцистеина, предрасполагая к развитию сосудистых катастроф. В исследованиях связь гена МТНFR с развитием ИИ

была установлена опосредованно через ассоциацию гипергомоцистеинемии одновременно и с 667Т МТНFR, и с инсультом. В популяциях из европейских стран сложилась иная ситуация в отношении частоты встречаемости данного полиморфизма. Из всех проведенных исследований статистически значимая ассоциация гена МТНFR с ИИ была описана только у голландок в возрасте 20- 49 лет, принимавших оральные контрацептивы, и у венгров в виде сочетания 2 аллелей МТНFR 611Т и 1298С, ассоциированного с риском развития ИИ. Последние годы большое внимание уделяют изучению роли полиморфизмов бета-фибриногена в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта. Фибриноген - это гликопротеин со структуры $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ и молекулярной массой около 340кД [170].

Одной из причин приводящих к изменению уровня фибриногена в сыворотке крови может быть полиморфизм независимых генов TGA, FGB и FGG, которые кодируют соответственно альфа, бета и гамма полипептидные цепи, причем синтез бета-цепи фибриногена является скоростью-лимитирующей стадией в процессе синтеза зрелого белка фибриногена. Фибриногену принадлежит важная роль в системе свертывания крови [171]. Под действием тромбина он полимеризуется в фибрин, формирующий каркас тромба. Повышенный уровень фибриногена, может также быть признаком воспаления, связанного с атеросклерозом, что можно рассматривать как 1 из патогенетических механизмов развития инсульта. Исследования возможной связи полиморфных участков генов бета фибриногена с ИИ в основном стали проводиться лишь в последние годы.

В большинстве работ рассматриваются полиморфные участки в промоторной области гена С-148 и G-455А, так как они участвуют в связывании транскрипционных факторов, влияющих на степень транскрипции и определяют уровень экспрессии фибриногена. Было показано, что у русских аллель -148С гена FGB является предрасполагающим аллелем в отношении ИИ в возрастной группе после 60 лет. Этот результат несколько противоречит данным других исследований, в которых либо не находили ассоциации с за-

болеванием для данного аллеля, либо была выявлена связь с инсультом для аллеля -455А гена FGB, находящегося в полном неравновесном сцепления с аллелем -148Т. Авторы пришли к заключению, что генетические ассоциации более сильны и статистически значимы для атеротромботического и лакунарного типов инсульта у пациентов с артериальной гипертензией. Это можно объяснить тем, что увеличение концентрации фибриногена влияет на повышенную свертываемость крови и агрегацию тромбоцитов, способствующие развитию тромбоза. Тромбоз вызывает как тромботическую окклюзию в сосудах малого диаметра, где скорость кровотока, физиологически замедлена, что приводит к развитию лакунарного инфаркта, так и в сосудах более крупного диаметра, предрасполагая к развитию атеротромботического инсульта [172-174].

Кроме того, в интимах сосудов, фибриноген связывается с липопротеидами и может увеличивать накопление внеклеточных липидов в фиброзных бляшках, усиливая процессы атерогенеза. В некоторых работах отягощающим фактором развития инсульта являлось наличие в анамнезе курения, что также способствует увеличению концентрации фибриногена в плазме крови, увеличивая риск развития ИИ. В якутской популяции достоверных различий в распределении аллелей и генотипов участков С-148, С-249Т, G-455А гена FGB в группе больных инсультом и здоровых не наблюдалось, или после деления больных на группы соответствующие патогенетического механизму развития инсульта картина не изменилась.

Полученные результаты (в порядке гипотезы) можно интерпретировать как отсутствие влияния уровня бета-цепи и зрелого олигомера фибриногена человека на риск развития ИИ в данной этнической группе. Исходя из всего вышеизложенного можно заключить, что все рассматриваемые гены, кодирующие компоненты систем липидного и гомоцистеинового метаболизма, систем гомеостаза и оксида азота, в той или иной степени вовлечены в формирование восприимчивости к ИИ в различных популяциях. Таким образом, генетическая предрасположенность к инсульту и к некоторым факторам,

способствующим его развитию, является важным фактором риска развития инфаркта мозга. Обнаружение генетических маркеров инсульта позволит значительно повысить возможность проведения адекватного патогенетического лечения и разработать эффективные основы профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, прежде всего у лиц трудоспособного возраста, что имеет важное медицинское и социальное значение.

II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ввиду того, что в фокусе представленного клинического исследования является установление роли ряда генетических, эпидемиологических, медико-социологических, факторов, ассоциированных с этнической принадлежностью, в патогенезе, течении и прогнозировании исходов у пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения – при подготовке и планировании работы, разработке ее концепции, плана, дизайна мы руководствовались фундаментальными принципами построения поискового исследования, а именно: объективности; учёта непрерывного изменения, развития исследуемых явлений; единства логического и исторического; системности изучения процесса с учетом всех его требований; восхождения от абстрактного к конкретному и от конкретного к абстрактному.

2.1 Дизайн исследования

Построение настоящего диссертационного проекта осуществлялось, с одной стороны, в соответствии с логикой выполнения открытого клинического исследования, включающего ретроспективную и проспективную фазы, а, с другой, - было подчинено современным требованиям нормативно-правового и этического характера, предъявляемым к исследованиям с участием пациентов. Схематически дизайн работы представлен на рисунках 2.2 и 2.3.

На первом – подготовительном – этапе мы поставили перед собой задачу провести аналитический обзор современных направлений в области понимания механизмов формирования нарушений мозгового кровообращения и связи нарушений процессов свертывания крови, адгезивности сосудистой стенки с патологическими состояниями в неврологии с акцентом на ишемические процессы и, в частности, ишемический инсульт, в отечественной и мировой науке, установить ключевые тренды и молекулярно-генетические механизмы в области поиска новых и перспективных технологий коррекции

нарушений мозгового кровообращения, обладающих, с одной стороны, надежным клиническим эффектом, а, с другой, - наделенных оптимальным с точки зрения современных клинических требований профилем локальной и системной безопасности. Нам было важно на данном этапе определить место планируемого исследования в научном континууме современной неврологии с позиций актуальности, потенциальных научной новизны и практической значимости результатов работы.

Дизайн исследования 1 фаза

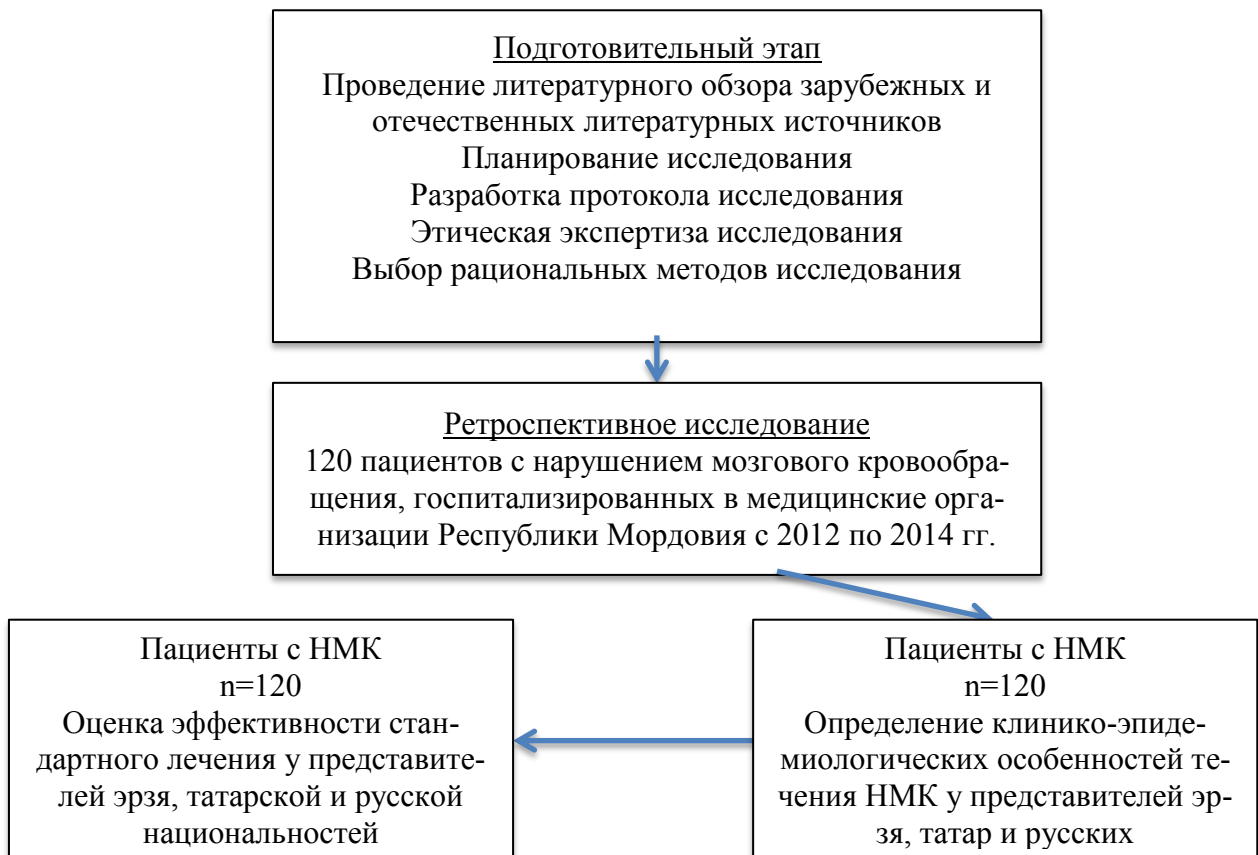


Рисунок 2.2 – Схематизированный дизайн первой фазы исследования

На подготовительном этапе работы нами был также разработан детальный план исследования, для каждого вида клинко-лабораторного исследования составлены подробные протоколы, осуществлена этическая экспертиза диссертационной работы.

Помимо прочего, первый этап исследования был посвящен также выработке методологической и методической стратегии работы. Для достижения поставленных в работе цели и задач мы посчитали обоснованным провести комбинированное двухфазное исследование, состоящее из ретроспективной и проспективной фаз. При выборе клинических, генетических, молекулярных и биохимических методов исследования мы использовали доступные отечественные и зарубежные источники.

Первая фаза исследования – ретроспективная. Методом сплошного исследования был проведен ретроспективный анализ 120 историй болезни пациентов – жителей Республики Мордовия с ишемическим нарушением мозгового кровообращения, госпитализированных по поводу заболевания в ГБУЗ РМ «Республиканский сосудистый центр» и Первичный сосудистый центр ГБУЗ РМ «Комсомольская межрайонная больница» за период времени с 2012 по 2014 годы. В рамках данной фазы была дана медико-социальная характеристика пациентов в зависимости от их национальной принадлежности, проанализированы анамнестические особенности, наличие модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сосудистых катастроф. Были рассчитаны интенсивные коэффициенты частоты встречаемости сердечно-сосудистой патологии, заболеваний обмена веществ в структуре сопутствующей заболеваемости у данной категории пациентов, проанализирована структура исходов применения стандартных лечебных технологий в зависимости от основной патологии, а также сопутствующих соматических заболеваний.

Во второй фазе работы было проведено открытое, проспективное рандомизированное клиническое исследование, схематизированный дизайн которого представлен на рис. 2.3.

Основную группу составили 65 пациентов, принадлежащих к этносу мордва-эрзя с ишемическим инсультом (ИИ). 60 русских пациентов, впервые госпитализированных в медицинскую организацию по поводу ишемического нарушения мозгового кровообращения, составили группу сравнения.

2 фаза

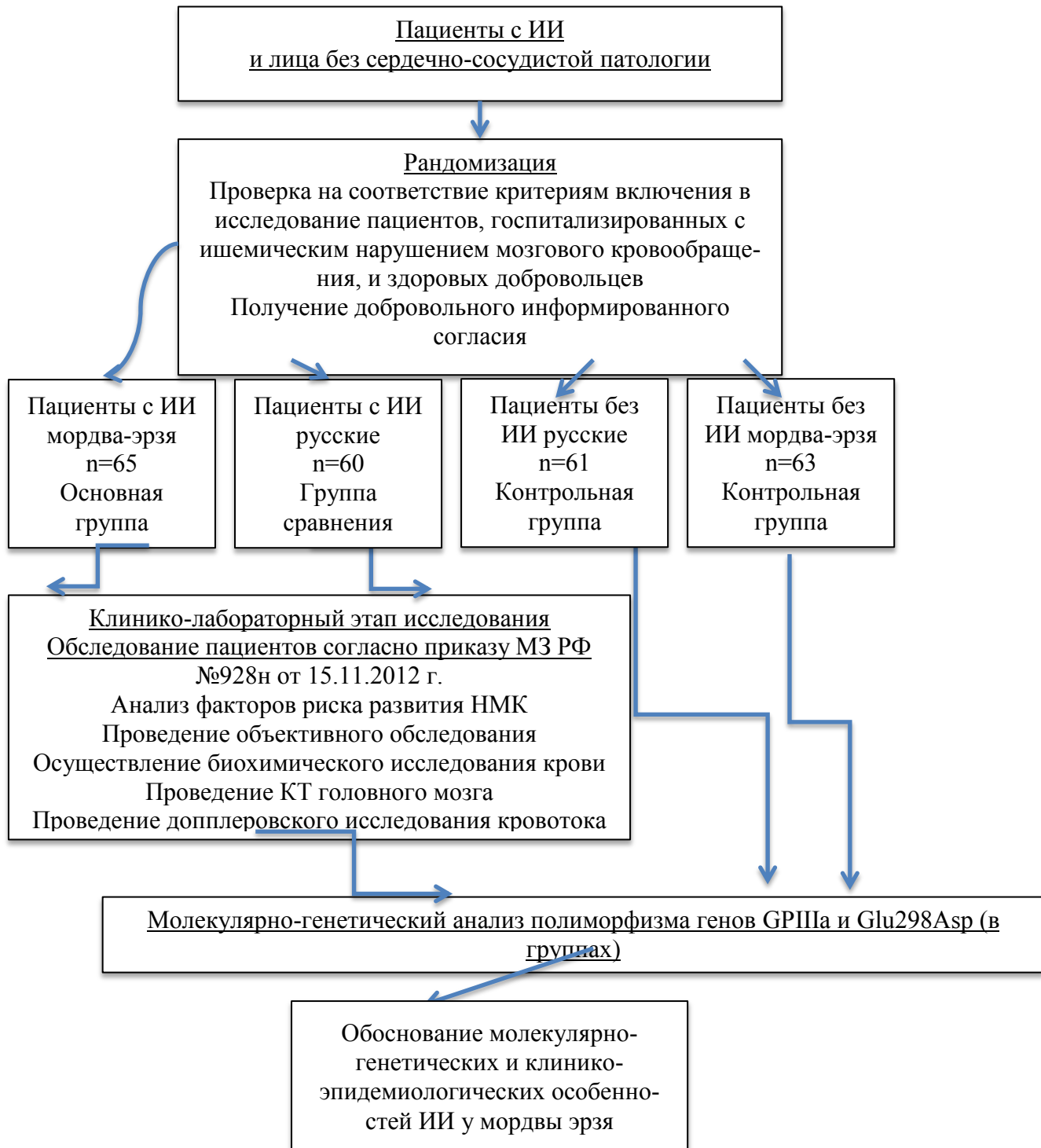


Рисунок 2.3 – Схематизированный дизайн второй фазы исследования

В исследовании были сформированы 2 контрольные группы: 61 пациент русской национальности и 63 человека – мордва-эрзя, у которых в про-

цессе обследования по приказу №928н от 15.11.2012 г. Минздрава России признаков острой сосудистой патологии головного мозга обнаружено не было. Также включенные в контрольную группу пациенты не имели сосудистых катастроф в анамнезе.

Реализация мероприятий исследования во второй фазе включала клинико-лабораторное исследование пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения в соответствии с отраслевыми стандартами, регламентированными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №928н от 15.11.2012 г. [175], а также ряд дополнительных исследований. В частности, было проведено:

1) изучение клинико-анамнестических данных пациентов; выявление частоты встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сосудистых поражений ЦНС;

2) проведение объективного осмотра лиц с нарушением мозгового кровообращения и оценка неврологического статуса;

3) определение состояния кровотока по магистральным сосудам головы и шеи;

4) исследование биохимических и количественных гематологических параметров периферической крови;

5) определение локализации и объема поражения ткани головного мозга при проведении компьютерной томографии;

6) клинико-генеалогическое и генетическое исследование полиморфизма генов GPIIIa и Glu298Asp.

Исследование проводилось по принципу случай - контроль.

На заключительном этапе диссертационного проекта была проведена математическая и статистическая обработка результатов проспективной и ретроспективной фаз исследования, сформулированы выводы, практические рекомендации, представлено обобщенное видение перспектив дальнейшего развития рассматриваемой темы.

2.2 Этические и нормативные процедуры при проведении исследования

План, дизайн и протоколы ретроспективной и проспективной фаз исследования в рамках настоящего диссертационного проекта прошли экспертизу на соответствие действующим нормативно-правовым требованиям в области проведения исследований с участием людей и человеческого биологического материала на заседании Локального этического комитета при Медицинском институте Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва от 21 октября 2014 года, №9.

Исследование выполнено в соответствии с положениями следующих законодательных и нормативных актов, принятых для подобного рода исследований в Российской Федерации:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ (последняя редакция);

2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 г. №708н «Об утверждении правил лабораторной практики»;

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»;

4. ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт Российской Федерации);

5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №107н от 30.08. 2012 г «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения» (с изменениями и дополнениями);

6. ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. №232-ст) Национальный стандарт Российской Федерации.

При проведении проспективной фазы рекрутинг пациентов осуществляли на основании критериев, представленных ниже.

Критерии включения в исследование (основная группа и группа сравнения):

1. Возраст (старше 18 лет).
2. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения (верифицированное по данным компьютерной томографии).
3. Отсутствие документированных эпизодов нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.
4. Принадлежность к этносу мордва-эрзя (для основной группы) или русских (для группы сравнения).
5. Добровольное информированное согласие на участие в проведении исследования (в том числе проведение дополнительного молекулярно-генетического исследования).

Критерии исключения из исследования (для основной группы и группы сравнения):

1. Геморрагическое нарушение мозгового кровообращения.
2. Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.
3. Обнаружение признаков онкологического заболевания.
4. Наличие острого или обострения хронического специфического инфекционного процесса.

Исключение из исследования лиц со специфической инфекцией и онкологическими заболеваниями обусловлено высокой вероятностью ложноположительных результатов молекулярно-генетического исследования при данной патологии.

Для каждого вида лабораторной активности, а также при обращении с биологическим материалом человека использовали Стандартные операционные процедуры (СОП) Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

2.3 Характеристика клинического материала

В рамках настоящей работы было проведено клинико-генеалогическое обследование и молекулярно-генетический анализ полиморфизма T1565C генов GPIIa (rs5918) и Glu298Asp (rs 1799983) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), проживающих на территории Республики Мордовия, прошедших курс обследования и лечения в неврологическом отделении на базе Республиканского сосудистого центра ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница №4» и Первичного сосудистого центра на базе ГБУЗ РМ «Комсомольская межрайонная больница». Все больные, включенные в настоящее исследование, осмотрены лично автором работы.

Критериями наличия ишемического инсульта было обнаружение симптомного инфаркта головного мозга по результатам компьютерной томографии (КТ), выполненной при поступлении в стационар или при необходимости – на 3-5 сутки, или отсутствие другой альтернативной причины развития симптомов.

Патогенетический вариант инсульта определялся в соответствии с критериями TOAST с учетом клинической картины, результатов КТ и ультразвуковых методов исследования брахиоцефальных сосудов (дуплексное сканирование) и сердца (эхокардиоскопия). В исследование включались больные с атеротромботическим подтипом ИИ.

2.3.1 Гендерная характеристика пациентов, включенных в исследование

Анализ клинико-генетических аспектов проведен в 2-х исследуемых группах: в группе русских больных, перенесших ИИ (60 человек, группа сравнения), в группе больных эрзя, перенесших ИИ (65 человек, основная группа), и 2 контрольных группах, включивших 61 человек – русских и 63 человека – эрзя без проявлений сердечно-сосудистой патологии.

В первую исследуемую группу вошли 27 мужчин (45%) и 33 женщины (55%), средний возраст которых составил $61,7 \pm 7,6$ лет. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по возрасту ($M \pm SE$)

Пол	Возраст, лет
Группа сравнения (русские)	
Мужчины	$62,3 \pm 7,0$
Женщины	$62,8 \pm 8,1$
Основная группа (мордва-эрзя)	
Мужчины	$58,9 \pm 6,9$
Женщины	$63,9 \pm 7,5$

Во вторую исследуемую группу вошли 32 мужчины (49,2%) и 33 женщины (50,8%), средний возраст которых составил $61,5 \pm 7,6$ лет. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 2.1.

В первую контрольную группу (представители русской нации) вошли 31 мужчина (50,8%) и 30 женщин (49,2%), средний возраст которых составил $61,7 \pm 7,6$ лет. Распределение указанных пациентов по возрасту представлено в таблице 2.2.

Во вторую контрольную группу (представители этноса мордва-эрзя) вошли 33 мужчины (52,4%) и 30 женщин (47,6%), средний возраст которых составил $50,0 \pm 7,3$ лет. Распределение больных по возрасту представлено в табл. 2.2.

Учитывая степень тяжести общего состояния (оценка проводилась при помощи шкалы Orgogoso), больные были разделены на 3 подгруппы: с легкой, средней, тяжелой степенью тяжести общего состояния.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов контрольных групп по возрасту (M±SE)

Пол	Возраст, лет
Контрольная группа (русские)	
Мужчины	62,3±7,0
Женщины	62,8±8,1
Контрольная группа (мордва-эрзя)	
Мужчины	49,1±8,1
Женщины	51,8±5,2

2.4 Клинические и инструментальные методы исследования

Обобщенная оценка клинического состояния больных, перенесших ИИ, проводилась при помощи шкалы NIHSS. Согласно классификации Kasner S.E. с соавторами (1999), балльной оценке по NIHSS, соответствуют три степени неврологического дефицита: < 5 баллов – легкий неврологический дефицит, 6-14 баллов – умеренный, > 15 баллов - тяжелый неврологический дефицит.

Кроме клинического обследования, ишемический характер инсульта подтверждался данными компьютерной томографии головного мозга. КТ проводилось на аппарате Optima CT 660 64-срезы, (производство “General Electric” США) по программе Sequence, толщина выделяемого слоя и шаг стола: 10 мм – для поверхностных отделов супратенториально, 5 мм – для более базальных отделов, для задней черепной ямки – 3 мм. Параметры томографии 130 кВ, 240 mAs, время сканирования 3 секунды. Матрица изображения 512 x 512.

На рисунках 2.3 и 2.4 представлены изображения компьютерных томограмм головного мозга с признаками ИИ пациентов, включенных в исследование.

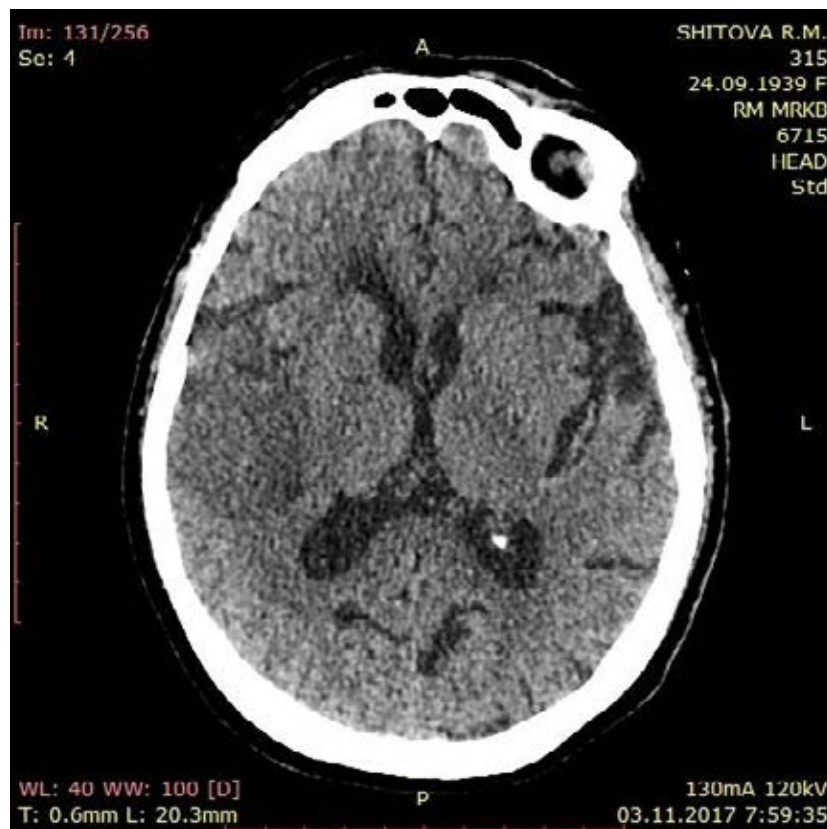


Рисунок 2.3 – Компьютерная томограмма головного мозга (ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии)

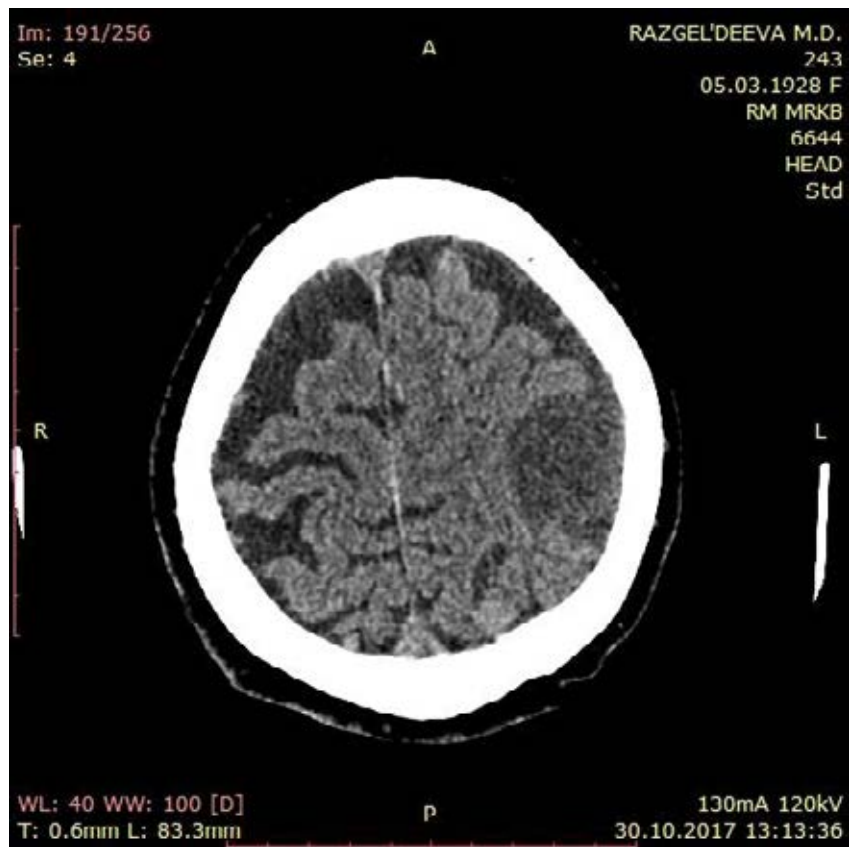


Рисунок 2.4 – Компьютерная томограмма головного мозга (ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии)

Лечение ИИ проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, в средних терапевтических дозах.

Общее состояние всех пациентов, вошедших в контрольные группы, оценивалось, как удовлетворительное.

Всеми участниками данного исследования (или их родственниками) подписывалось информированное согласие, и заполнялись предложенные им анкеты, в которых указывались место рождения и этническое происхождение до третьего колена. В исследование включались только пациенты, у которых три поколения родились и постоянно проживали на территории Республики Мордовия и относили себя к данному народу. Для исключения искажения получаемых генетических характеристик популяции за счет генетического сходства из исследования были исключены родственники как минимум до третьего поколения.

Сведения о факторах риска (наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, перенесенных инфарктах миокарда и головного мозга, сахарном диабете, применяемых лекарственных препаратах, информацию об образе жизни, статусе курения, употреблении алкоголя) уточняли во время опроса самих пациентов и их родственников, а также из заполненных ими анкет.

Измерение уровня систолического и диастолического артериального давления проводилось трижды на правой руке с помощью произвольного сфингоманометра. Для оценки использовалось среднее значение всех измерений. Повышение систолического артериального давления до 140 мм. рт. ст. и более или/и диастолического артериального давления до 90 мм. рт. ст. и более или/и регулярный прием гипотензивных препаратов расценивались как наличие у больного артериальной гипертензии.

Критерием наличия ИБС считали указание на ранее перенесенный инфаркт миокарда или/и выраженную стенокардию, а критерием наличия ССЗ – ранее перенесенный инфаркт миокарда или/и выраженную стенокардию

или/и коронарную ангиопластику или/и аорто-коронарное шунтирование или/и инсульт.

Всем больным проводилось измерение роста и массы тела, рассчитывался индекс массы тела (масса тела [кг] / рост [м]). Критерием ожирения считали Индекс массы тела ≥ 30 кг/м² расценивался как наличие ожирения.

В рамках исследования все пациенты были разделены на никогда не куривших и когда-либо куривших.

При опросе о питании уточняли данные об употреблении алкоголя. Употребление этанола более 20 г в день считали за критерий злоупотребления алкоголем.

Биохимическое исследование крови проводили при помощи автоматического биохимического анализатора производства компании ... и стандартного набора диагностикумов и реактивов производства

Для проведения биохимических анализов образцы крови брали натощак в специально предназначенные для исследования вакуутайнеры. На момент взятия образцов крови, пациенты не принимали антикоагулянты. У всех пациентов определяли уровень глюкозы крови, показатели гемостаза и липидного спектра (общий холестерин крови (ОХ), триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП – β -липопротеиды), рассчитывали индекс атерогенности.

Содержание глюкозы определяли ферментативным гексокиназным методом. Критериями сахарного диабета было содержание сывороточной глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или/и прием противодиабетических препаратов.

В исследовании участвовали пациенты, не имеющие в анамнезе данных о приеме статинов. Критериями гиперхолестеринемии считали уровень общего холестерина сыворотки крови $\geq 6,2$ ммоль/л. Низким уровнем холестерина ЛПВП считали значение $< 1,0$ ммоль/л.

Атеросклероз брахиоцефальных и периферических артерий диагностировали с помощью ультразвукового дуплексного исследования. Всем пациентам на 1-2-е сутки развития инсульта проводили дуплексное ультразвуко-

вое исследование брахиоцефальных артерий и сердца на аппарате экспертного класса «...» производства «...» (Япония). Для установления степени стеноза, проходимости сосудов, локализации сосудистого поражения применяли сканирование позвоночных, общих, внутренних и наружных сонных артерий, а также доплерографию интра- и экстракраниальных отделов церебральных артерий (рисунки 2.3, 2.4, 2.5).

У всех пациентов проведено изучение семейного анамнеза по ССЗ. Он расценивался как положительный при наличии у родственников 1-й степени родства инфарктов, инсультов, смерти от ССЗ в возрасте моложе 55 лет для мужчин и 65 лет для женщин или при наличии более 1 родственника с ИБС, особенно женского пола.

2.5 Методы молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов

Для исследования выбрано 2 гена-кандидата, которые согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС и инсультами. Эти гены принимают участие в различных патогенетических механизмах развития ССЗ: артериальной гипертензии, тромбообразования и др.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе лаборатории Научно-технического центра «ДНК-диагностики и геномных исследований» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

Для проведения данного раздела работы у всех обследуемых пациентов исследуемых групп при их информированном согласии, средним медицинским персоналом неврологического отделения проводился забор 3-5 мл венозной крови из кубитальной вены в стерильный полимерный контейнер, после чего проводили лабораторный фрагмент исследования в соответствии с требованиями к работам с использованием тканей и биологического материала человека.

Лабораторный фрагмент анализа включал ряд этапов:

I этап – проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР)

ПЦР-метод позволяет избирательно синтезировать *in vitro* небольшие участки ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) длиной от нескольких десятков до нескольких пар нуклеотидов, используя в качестве матрицы любые образцы ДНК [18]. В данной работе в качестве матрицы использовалась ДНК, которая была выделена из венозной крови обследуемых пациентов.

Анализ проводили исходя из расчета, согласно которому на каждые 10 образцов ДНК отбирали по 3,0 мкл препарата ДНК-полимеразы в виде раствора фермента в буфере и прибавляли в пробирку со смесью реагентов для проведения ПЦР.

Содержимое пробирки тщательно перемешивали и встряхивали на микроцентрифуге (Эппендорф, Германия). Готовую ПЦР-смесь раскапывали в подготовленные пробирки по 23,7 мкл в каждую. В каждую пробирку добавляли по 1,0 мкл соответствующего образца ДНК. Содержимое пробирок перемешивали и встряхивали на микроцентрифуге. Поверх полученной реакционной смеси наслаивали вазелиновое (минеральное) масло объемом приблизительно 30 мкл. Пробирки закрывали крышками и устанавливали в амплификатор «...» производства компании «...» (Япония).

Амплификация проводилась при следующих условиях:

- Начальная фаза – при температуре 95°C в течение 15 минут.
- 35 циклов амплификации:
 - плавление ДНК при температуре 95°C в течение 30 секунд;
 - отжиг праймеров при температуре 55°C в течение 30 секунд;
 - элонгация при температуре 72°C в течение 20 секунд.
- Конечная фаза: при температуре 72°C в течение 2 минут.

II этап – с образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров

Результаты анализа позволили дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

1. Были приготовлены и пронумерованы пробирки для проведения амплификации вместимостью 0,5 мл (или 0,2 мл) в соответствии с количеством анализируемых проб плюс отрицательный контроль. Для каждой пробы было приготовлено 2 пробирки (N (норма) и P(патология)).

2. За 20-30 минут до приготовления рабочей амплификационной смеси извлекали комплект реагентов для ПЦР из морозильника «SANYO» (Корея), размораживали содержимое. Пробирки с реакционной смесью и полностью размороженным раствором разбавителя тщательно встряхивали для перемешивания содержимого.

3. Из компонентов комплекта были приготовлены рабочие смеси реагентов для амплификации из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Taq-полимеразы.

III этап – Определение полиморфизма T1565C гена GPIIIa (rs5918)

Подготовка к проведению реакции

Реактивы поставляются в виде компонентов (реакционная смесь, разбавитель и полимеразы), которые необходимо смешать в нужном объеме непосредственно перед проведением исследования.

1. Рассчитывали необходимый объем компонентов, исходя из количества исследуемых образцов плюс четыре (три положительных и один отрицательный контрольный образец) (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Пример расчета объема компонентов для определения полиморфизма T1565C гена GPIIIa (rs5918)

№	Наименование	Объем на реакцию, мкл	×32
1	2.5× Реакционная смесь	10	320
2	Разбавитель	10	320
3	Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл	0,5	16

2. Размораживали компоненты, перемешивали и центрифугировали.
3. Приготовляли смесь компонентов, добавляя их в порядке, указанном в таблице 2.3, перемешивали и центрифугировали.
4. Маркировали ПЦР пробирки/стрипы в соответствии с протоколом исследования.
5. Вносили в ПЦР пробирки/стрипы по 20 мкл смеси компонентов.
6. В каждую ПЦР пробирку вносили по 5 мкл контрольных и исследуемых образцов в соответствии с маркировкой, перемешивали на встряхивателе и плотно закрывали крышку.
7. Кратковременно центрифугировали пробирки/стрипы для сброса капель.
8. Помещали пробирки/стрипы в прибор в соответствии с протоколом исследования.

Проведение реакции ПЦР-РВ

1. В программе «АНК-32» в главном меню выбирали «Циклический режим».
2. В появившемся окне задавали программу амплификации со следующими параметрами (таблица 2.4):

Таблица 2.4 – Пример набора параметров программы амплификации ДНК гена GP13a

Номер ступени	Температура (градусы)	Время (секунды)	Количество циклов	Метки циклов
1	95	120	1	
2	63	40	40	Начало
3	95	15	40	Конец

3. Нажимали кнопку «Сведения об образцах». Вносили в таблицу название и тип образцов. Копировали сведения об образцах на все закладки с названием красителей и нажимали «ОК».

4. Нажимали кнопку «Старт».

Анализ результатов исследования

1. Открывали обрабатываемый файл в программе «АНК-32». Для этого выбирали «Просмотр», а, затем, нужный файл с расширением .pcr.

2. Выбирали первый канал (FAM) для этого в поле «Все каналы» выбирали цифру 1. На открывшемся графике и в открывшемся меню выбирали последовательно «Как есть» → «Компенсация» → «Нормировать по фону» → «Сведения об образцах». Выставляли пороговую линию, выбрав в том же меню «Линия ручная». Корректировали положение пороговой линии, при необходимости.

3. Прodelывали те же действия для второго канала (R6G).

Результат реакции для ПКО1 и ПКО2 должен быть положительным по канал FAM.

Результат реакции для ПКО2 и ПКО3 должен быть положительным по канал R6G.

Результат реакции для ОКО должен быть отрицательным по канал обоим каналам.

В случае получения положительных результатов для ОКО по любому из каналов результаты исследования считали недействительными. Требуется предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и провести повторный анализ.

Интерпретация результатов осуществлялась нами в соответствие с закономерностью, представленной в таблице 2.5:

Таблица 2.5 – Пример интерпретации результатов анализа полиморфизма T1565C гена GPIIIa (rs5918)

Allele (FAM)	аллель T	Генотип T/T
Heterozygote (FAM+HEX)	аллель T + аллель C	Генотип T/C
Allele 2 (HEX)	аллель C	Генотип C/C

IV этап – определение полиморфизма G 894T гена eNOS (rs 1799983)

Подготовка к проведению реакции

Реактивы поставляются в виде компонентов (реакционная смесь, разбавитель и полимеразы), которые необходимо смешать в нужном объеме непосредственно перед проведением исследования.

1. Рассчитывали необходимый объем компонентов, исходя из количества исследуемых образцов плюс четыре (три положительных и один отрицательный контрольный образец) (таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Пример расчета объема компонентов для определения полиморфизма G 894T гена eNOS (rs 1799983)

№	Наименование	Объем на реакцию, мкл	×32
1	2.5× Реакционная смесь	10	320
2	Разбавитель	10	320
3	Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл	0,5	16

2. Размораживали компоненты, перемешивали и центрифугировали.

3. Приготавливали смесь компонентов, добавляя их в порядке, указанном в таблице 2.3, перемешивали и центрифугировали.

4. Маркировали ПЦР пробирки/стрипы в соответствии с протоколом исследования.

5. Вносили в ПЦР пробирки/стрипы по 20 мкл смеси компонентов.

6. В каждую ПЦР пробирку вносили по 5 мкл контрольных и исследуемых образцов в соответствии с маркировкой, перемешивали на встряхивателе и плотно закрывали крышку.

7. Кратковременно центрифугировали пробирки/стрипы для сброса капель.

8. Помещали пробирки/стрипы в прибор в соответствии с протоколом исследования.

Проведение реакции ПЦР-РВ

1. В программе «АНК-32» в главном меню выбирали «Циклический режим».

2. В появившемся окне задавали программу амплификации со следующими параметрами (таблица 2.7):

Таблица 2.7 – Пример набора параметров программы амплификации ДНК гена eNOS

Номер ступени	Температура (градусы)	Время (секунды)	Количество циклов	Метки циклов
1	95	120	1	
2	63	40	40	Начало
3	95	15	40	Конец

3. Нажимали кнопку «Сведения об образцах». Вносили в таблицу название и тип образцов. Копировали сведения об образцах на все закладки с названием красителей и нажимали «ОК».

4. Нажимали кнопку «Старт».

Анализ результатов исследования

1. Открывали обрабатываемый файл в программе «АНК-32». Для этого выбирали «Просмотр», а, затем, нужный файл с расширением .рсг.

2. Выбирали первый канал (FAM) для этого в поле «Все каналы» выбирали цифру 1. На открывшемся графике и в открывшемся меню выбирали последовательно «Как есть» → «Компенсация» → «Нормировать по фону» → «Сведения об образцах». Выставляли пороговую линию, выбрав в том же меню «Линия ручная». Корректировали положение пороговой линии, при необходимости.

3. Прodelывали те же действия для второго канала (R6G).

Результат реакции для ПК01 и ПК02 должен быть положительным по канал FAM.

Результат реакции для ПКО2 и ПКО3 должен быть положительным по канал R6G.

Результат реакции для ОКО должен быть отрицательным по канал обоим каналам.

В случае получения положительных результатов для ОКО по любому из каналов результаты исследования считали недействительными. Требуется предпринять меры по выявлению и ликвидации источника контаминации и провести повторный анализ.

Интерпретация результатов осуществлялась нами в соответствие с закономерностью, представленной в таблице 2.8:

Таблица 2.8 – Пример интерпретации результатов анализа полиморфизма G 894T гена eNOS (rs 1799983)

Allele (FAM)	аллель G	Генотип G/G
Heterozygote (FAM+ R6G)	аллель G + аллель C	Генотип G/T
Allele 2 (R6G)	аллель T	Генотип T/T

2.6 Статистический анализ полученных результатов

На заключительном – аналитическом – этапе работы проводили статистическую сводку первичных данных, заносили их в статистические таблицы, формировали электронные балы данных. На последующем этапе анализа полученных результатов осуществляли расчет средних абсолютных и относительных величин, коэффициентов, ошибок репрезентативности, среднеквадратических отклонений. В зависимости от используемого метода, объема исследуемых групп, а также математического вида регистрируемого показателя использовали различные методы вариационной статистики, рекомендованные для анализа результатов клинических исследований [176].

При сравнении количественных признаков проводили дисперсионный анализ для оценки нормальности распределения с последующим использо-

ванием критерия t Стьюдента или, в случае сравнения более двух совокупностей, после осуществления одномерного дисперсионного анализа применяли функциональные возможности критериев оценки множественных сравнений Ньюмена-Кейлса или Даннета. Достоверность результатов сравнения качественных признаков оценивали с помощью непараметрического точного критерия Фишера. При изучении различий признаков до и после воздействия применяли критерий Уилкоксона при 5% уровне значимости.

Для изучения предиктивного потенциала отдельных факторов в формировании исходов ИИ у пациентов – представителей различных этнических групп – использовали метод линейной регрессии, в форме его частного приложения «ROC-анализ». Оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) для выявления отсутствия связи.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью компьютерных программ STATISTICA 6,0, SPSS 11,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

III. НАЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Исследование и анализ факторов риска ишемического инсульта остается одним из актуальных направлений в области неврологии и эпидемиологии данного заболевания. В настоящее время все они делятся на модифицируемые и немодифицируемые в зависимости от возможностей индивида предотвратить их патологическое воздействие на организм. При этом, считается, что модифицируемые факторы риска являются элементом образа жизни и, следовательно, могут быть устранены волевыми усилиями пациента. Немодифицируемые факторы риска имеют наследственную основу и, следовательно, не поддаются профилактике. Однако, говоря о возможном национальном и территориальном полиморфизме, следует подчеркнуть, что роль этнического фактора имеет место как в случае с модифицируемыми, так и немодифицируемыми факторами риска.

Так, в 2017 году были опубликованы результаты выборочного исследования, проведенного с участием представителей монгольской нации, проживающих в Китае, коллективом авторов под руководством Q. Wu [12]. Авторы выдвинули гипотезу о том, что население Северной Азии, живущее в суровых условиях окружающей среды, может иметь уникальный спектр генов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Были исследованы гены-кандидаты предрасположенности к ишемическому инсульту в популяции монголов Китая, которая не была изучена ранее. Обнаружена ассоциация развития ишемического инсульта с одиночными нуклеотидными полиморфизмами в генах *NINJ2* (rs12425791) и *ALDH2* (rs2238151), а также в межгенном участке rs9536591. Среди генов-кандидатов наибольший вклад в развитие инсульта вносит *NINJ2* (rs12425791). Ген *ALDH2* кодирует митохондриальный фермент альдегиддегидрогеназу, вовлеченную в оксидатив-

ный путь метаболизма алкоголя. Пол, возраст, индекс массы тела и высокое кровяное давление также могут быть факторами риска. Данная работа показала существующую гетерогенность между китайской и другими популяционными выборками. Таким образом, упомянутое исследование предлагает новый взгляд на взаимодействие генотипа и факторов окружающей среды при развитии ишемического инсульта в монгольском населении.

В исследовании В.С. Demirgogen et al. (2012), была показана взаимосвязь между носительством полиморфизма генов аполипопротеина А5 и риском развития ишемического инсульта среди представителей коренного населения Турции.

Е.Н.М. Mohammed et al. (2011) [177] установили, что носительство ТТ генотипа гена метилентетрафолатредуктазы среди малайцев, проживающих в Сингапуре, обуславливает большую вероятность развития нарушения мозгового кровообращения.

При анализе роли такого модифицируемого фактора риска артериальной гипертензии, как излишнее употребление соли и воды среди представителей мордвы-мокши, О.Н. Кузовенковой и соавт. [14] было установлено наличие наследственно-обусловленной причины в виде низкого порога вкусовой чувствительности к соли, среди лиц указанной национальной группы (2011).

В рамках нашего исследования мы изучили связь между отдельными факторами риска, а также генеалогическими особенностями в популяции мордвы-эрзя и развитием ишемического нарушения мозгового кровообращения.

3.1 Анализ факторов, способствующих развитию ишемического инсульта у мордвы-эрзя, выделение групп риска

В ходе исследования частоты встречаемости тех или иных факторов риска среди пациентов основной (мордва-эрзя) группы и группы сравнения (русские) нами было установлено, что в первой группе обследованных паци-

ентов с ИИ (группа русских больных) среди мужчин факторами высокого риска являются (рис. 3.7, 3.8, в порядке убывания): наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), гипертоническая болезнь (выявляется в 100% случаев у 27 больных), хроническая сердечная недостаточность (70,4 % - у 19 больных), ИБС (48,5 % - 16 больных); курение (44,4 % мужчин – 12 человек, выкуривали ежедневно около 20 сигарет в течение 30 - 40 лет), малоподвижный образ жизни (59,3 % - 16 человек), нарушение ритма “сон-бодрствование” (77,8 % - 21 человек), отсутствие постоянного профилактического лечения (48,1 % - 13 человек), частые стрессы (44,4 % - 12 человек), избыточная масса тела (44,4 % - 12 человек). Кроме того, определялись такие ФР, как: нарушения сердечного ритма в анамнезе (14,8 % - 4 человека), инсульты в анамнезе (33,3 % случаев – 9 человек), транзиторные ишемические атаки в анамнезе (3,7 % - у 1 больного), злоупотребление алкоголем (в 22,2 % - 6 человек), сахарный диабет (18,5 % - 5 больных), инфаркт миокарда в анамнезе (у 29,6% - 8 больных).

Наиболее значимыми факторами риска в группе русских больных среди обследованных женщин являются (рис. 3.7, 3.8, в порядке убывания) заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь (выявляется в 97 % случаев – у 32 больных), хроническая сердечная недостаточность (84,9 % - у 28 больных), ИБС (66,7 % - 22 больных); нарушение ритма “сон – бодрствование” (63,6 % - 21 человека), малоподвижный образ жизни (66,7 % - 22 человека), избыточная масса тела (36,4 % - 12 человек), частые стрессы (51,5 % - 17 человек), отсутствие постоянного профилактического лечения (51,5 % - 17 человек), инсульты в анамнезе (42,4 % - 14 человек).

Также среди ФР выявлены: патология со стороны эндокринной системы (12 человек) 36,4 % случаев, причем 9,1 % из них в анамнезе имели заболевания щитовидной железы (3 человека), а ещё 30,3 % (10 человек) – СД, аритмии в анамнезе (18,2 % - 6 человек), транзиторные ишемические атаки в анамнезе (12,1% - у 4 больных), инфаркт миокарда в анамнезе (у 15,2% - 5 больных), курение (9,1% - 3 человека).

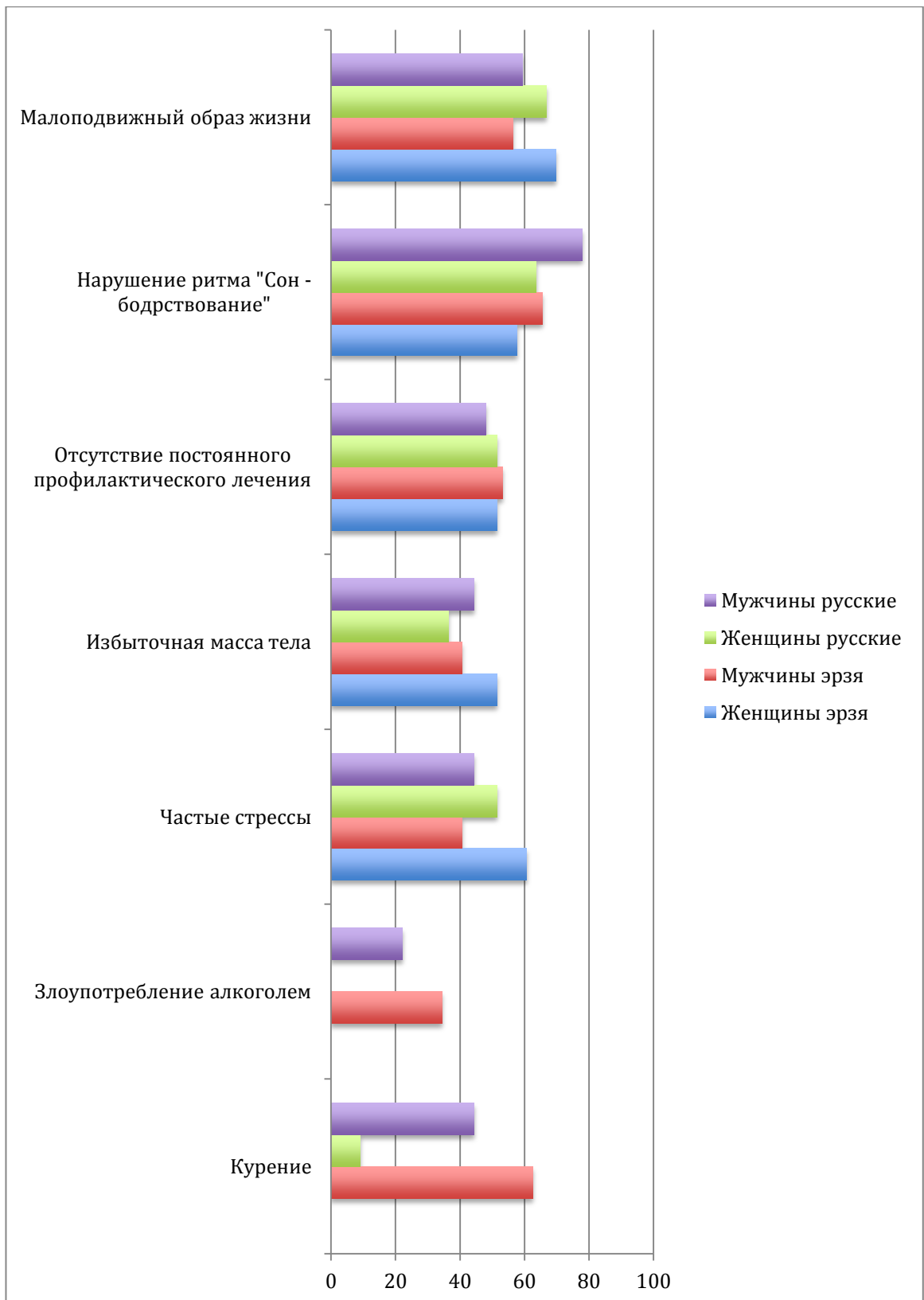


Рисунок 3.7 – Частота встречаемости модифицируемых факторов риска (в %) среди мужчин и женщин основной группы (эрзя) и группы сравнения (русские)

В второй группе (группе больных эрзя) среди мужчин факторами высокого риска являются (рис. 3.7, 3.8 в порядке убывания частоты встречаемости): наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы – гипертоническая болезнь (выявляется в 100 % случаев у 32 больных), хроническая сердечная недостаточность (87,5 % - у 28 больных), ИБС (56,25 % - 18 больных); курение (62,5 % – 20 человек), малоподвижный образ жизни (56,3 % - 18 человек), нарушение ритма “сон-бодрствование” (65,6 % - 21 человек), отсутствие постоянного профилактического лечения (53,1 % - 17 человек), частые стрессы (44,6 % - 13 человек), избыточная масса тела (40,6 % - 13 человек). Реже определялись: нарушения сердечного ритма в анамнезе (18,8 % - 6 человек), инсульты в анамнезе (37,5 % случаев – 12 человек), транзиторные ишемические атаки в анамнезе (9,4 % - у 3 больных), злоупотребление алкоголем (в 34,4 % - 11 человек), сахарный диабет (25 % - 8 больных), инфаркт миокарда в анамнезе (у 25% - 8 больных).

Наиболее значимыми факторами риска в группе больных эрзя среди обследованных женщин являются (рис. 3.7, 3.8, в порядке убывания частоты встречаемости) заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь (выявляется в 100 % случаев – у 33 больных), хроническая сердечная недостаточность (84,9 % - у 28 больных), ИБС (69,7 % - 23 больных); нарушение ритма “сон-бодрствование” (57,6 % - 19 человека), малоподвижный образ жизни (69,7 % - 23 человека), избыточная масса тела (51,5 % - 17 человек), частые стрессы (60,6 % - 20 человек), отсутствие постоянного профилактического лечения (51,5 % - 17 человек). К менее значимым факторам отнесены сахарный диабет (36,4 % - 12 больных), аритмии (33,3 % - 11 человек), инсульты в анамнезе (12,1 % - 4 человека), транзиторные ишемические атаки в анамнезе (15,2% - у 5 больных), инфаркт миокарда в анамнезе (у 9,1% - 3 больных).

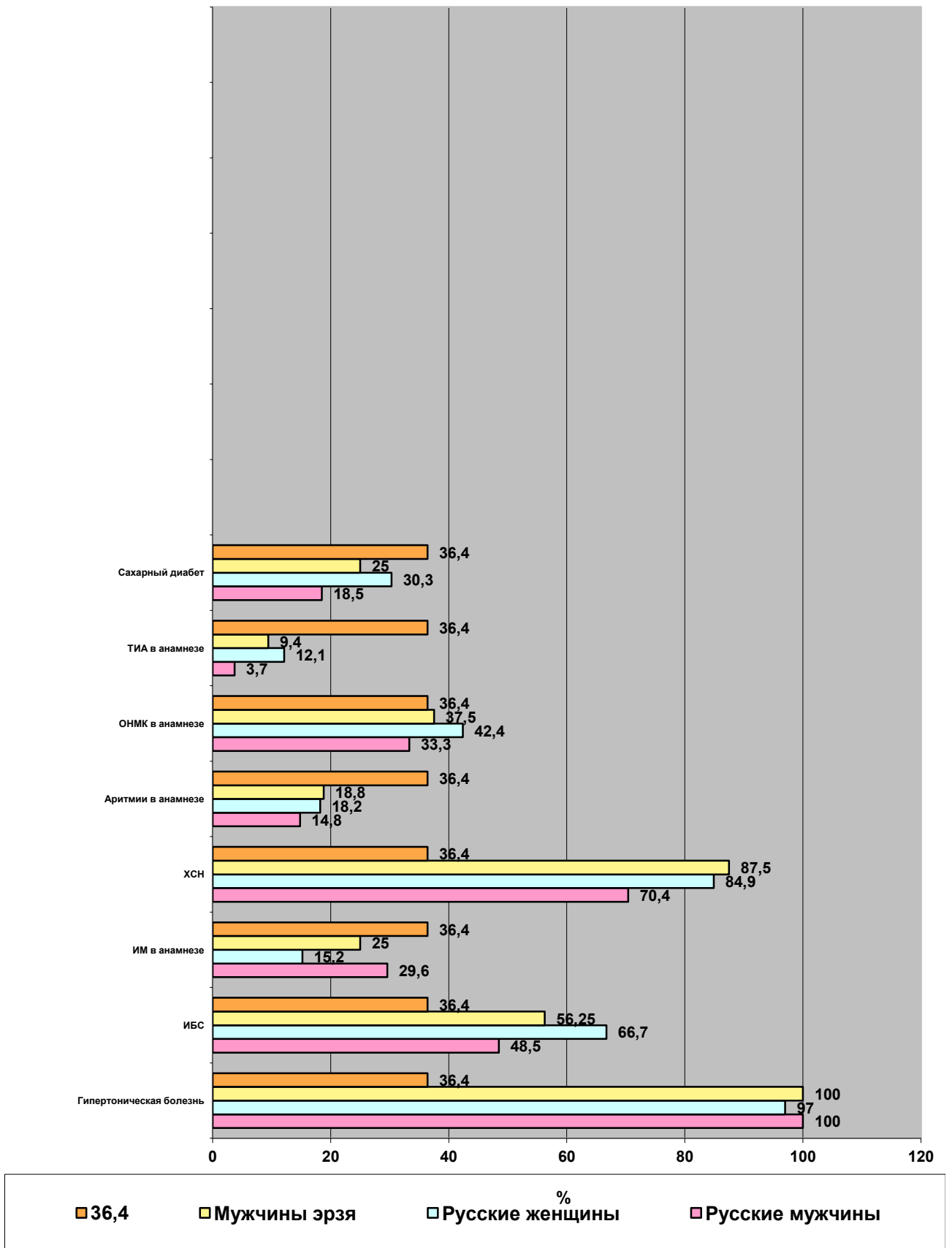


Рисунок 3.8 – Частота встречаемости немодифицируемых факторов риска (в %) среди мужчин и женщин основной группы (эрзя) и группы сравнения (русские)

В ходе анализа выявлены достоверные различия (критерий «Хи-квадрат», $p \leq 0,05$) по факторам риска между группами мужчин и женщин по таким показателям, как курение и злоупотребление алкоголем, независимо от этнической принадлежности. Кроме того, в группе больных эрзя у мужчин достоверно чаще (критерий «Хи-квадрат», $p \leq 0,05$), чем у женщин, в анамнезе определяются перенесенные инсульты.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития ИИ в обеих группах являются наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца; малоподвижный образ жизни, нарушение ритма «сон - бодрствование», отсутствие постоянного профилактического лечения, курение и злоупотребление алкоголем у мужчин.

Учитывая отсутствие различий по факторам риска в обследуемых группах больных с ИИ ($p > 0,05$), можно думать о значимом вкладе генетической составляющей в генезе ишемии мозга.

3.2 Анализ генеалогических особенностей мордвы эрзя при ишемическом нарушении мозгового кровообращения

При проведении данного исследования у 60 % обследованных русских пациентов с инфарктом мозга (36 человек) и у 58,5 % больных эрзя (38 человек) определялись спорадические случаи инфаркта мозга, что не противоречит полигенному наследованию.

В группе русских больных у 44,4 % мужчин и 36,4 % женщин (всего 24 больных – 40 % обследованных) установлено семейное накопление ИИ двух и более поколений. Кроме того, у всех 24 пациентов выявлены инсульты в анамнезе у родственников первой степени родства (табл. 3.9).

Семейное накопление инфаркта мозга в группе больных эрзя в двух и более поколениях определялись у 41,5 % обследованных мужчин и женщин (27 больных).

Таблица 3.9 – Семейное накопление случаев ишемического инсульта у русских пациентов

Пол	Случаи ИИ (число больных)				
	Семейные	У родственников первой степени родства			Спорадические
		с “вертикальной” передачей	с “горизонтальной” передачей	общий %	
Мужчины	12 (44,4 %)	8 (29,6%)	4 (14,8 %)	12 (44,4 %)	15 (55,6 %)
Женщины	12 (36,4 %)	8 (24,2%)	4 (12,1 %)	12 (36,4 %)	21 (63,6 %)

Причем инсульты в анамнезе у родственников первой степени родства отмечались в 41,5 % (27 больных) случаев (табл. 3.10).

Таблица 3.10 – Семейное накопление случаев ишемического инсульта у пациентов – эрзя

Пол	Случаи ИИ (число больных)				
	Семейные	у родственников первой степени родства			Спорадические
		с “вертикальной” передачей	с “горизонтальной” передачей	общий %	
Мужчины	9 (28,1 %)	8 (25 %)	1 (3,1 %)	9 (28,1%)	23 (71,9 %)
Женщины	18 (54,5 %)	13 (39,4 %)	5 (15,1 %)	18 (54,5 %)	15 (45,5 %)

У 50 человек (83,3% русских пациентов группы сравнения) обнаружено семейное накопление артериальной гипертензии: в группе мужчин этот показатель составляет 85,2 % (23 больных), в группе женщин – 81,8 % (27 больных). Также при анализе родословной пробандов с инфарктом мозга у 8 мужчин (у 29,6 % обследованных русских мужчин и 13,3 % от общего количества русских больных) определялась сегрегация ИБС. Результаты обобщены на рисунке 3.9.

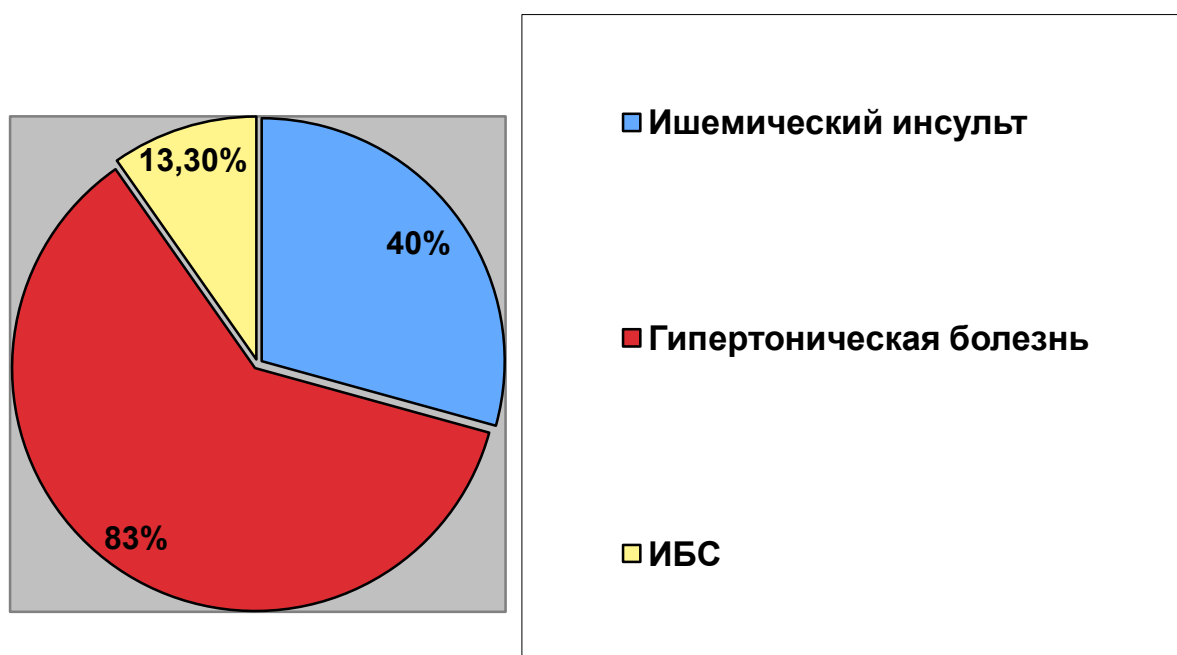


Рисунок 3.9 – Семейное накопление заболеваний у русских пациентов группы сравнения с инфарктом мозга (в %)

В группе пациентов – эрзя также определяется семейное накопление гипертонической болезни у 84,6 % (55 больных) обследованных: в группе мужчин этот показатель составляет 75 % (24 больных), в группе женщин – 93,9 % (31 больная). Результаты систематизированы на рис. 3.10.

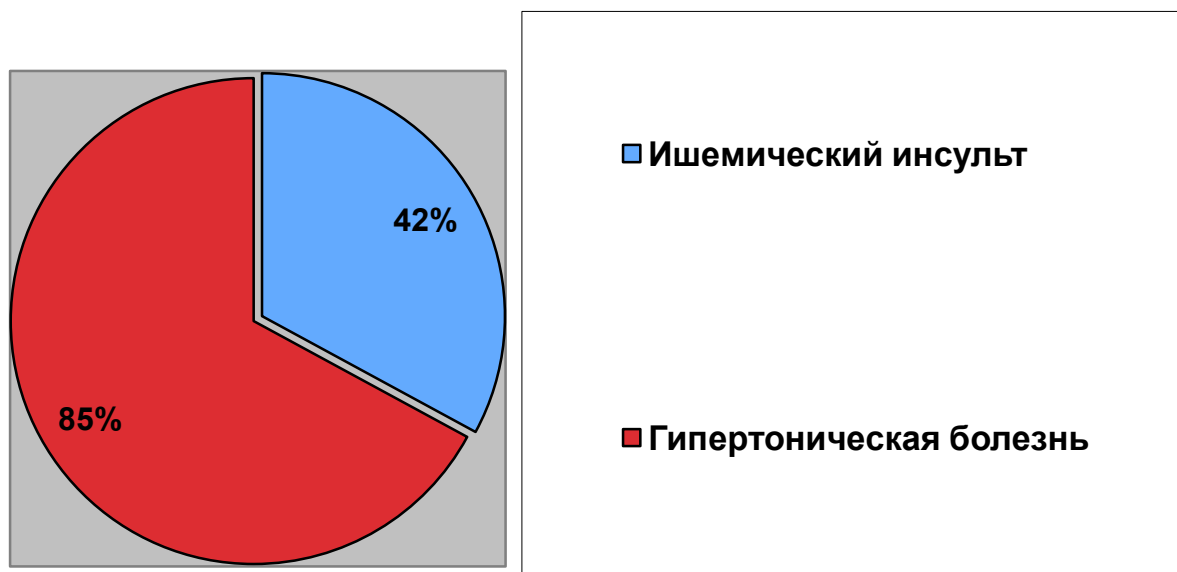


Рисунок 3.9 – Семейное накопление заболеваний у пациентов – эрзя основной группы с инфарктом мозга (в %)

Таким образом, подтверждена значимость артериальной гипертензии как наиболее важной патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов, обоснована существенная роль наследственности в этиологии мозговых ишемий – при проведении генеалогического анализа показано важное значение генетической компоненты в развитии инфаркта мозга, а также полигенное наследование и важность продолжения молекулярно-генетических исследований с учетом этнических особенностей популяции.

IV. ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОРДВЫ-ЭРЗЯ

В рамках настоящей главы представлен анализ полиморфизма клинических проявлений ишемического нарушения мозгового кровообращения, а также результатов дополнительных – лабораторных и инструментальных – методов исследования, в сравнительном аспекте в зависимости от этнической принадлежности пациентов.

4.1 Анализ клинического полиморфизма ишемического инсульта в группах представителей мордвы-эрзя и русских пациентов

В ходе исследования выявлено, что вне зависимости от этнической принадлежности пациентов, проживающих на территории Республики Мордовия, дебют заболевания в группе мужчин в среднем приходится на возраст $62,7 \pm 11,6$ года, в группе женщин этот показатель составляет $64,9 \pm 9,8$ года. При этом не установлено половых различий по показателю возраста начала заболевания.

Обследование групп больных, перенесших инфаркт мозга, показало многообразие клинических проявлений этого заболевания.

Таблица 4.11 – Распределение двигательных нарушений в группах русских пациентов с инфарктом мозга

Пол	Двигательные нарушения	
	Монопарезы	Гемипарезы
Мужчины	1 (3,7 %)	19 (70,4 %)*
Женщины	1 (3 %)	21 (63,6 %)*

Примечание: межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Так, в группе русских пациентов у 70 % пациентов (42 человека) отмечались нарушения двигательной сферы (таблица 4.11): из них в 4,8 % случаев определялись монопарезы (у 2 человек), в 95,2 % случаев гемипарезы (у 40 человек).

Степень выраженности монопареза у больных с учетом снижения мышечной силы являлась умеренной (до 3 баллов); гемипарезов – у 12 больных (28,6 % от всех больных, имеющих двигательные нарушения) определялась легкая степень снижения мышечной силы (до 4 баллов), у 14 больных (33,3 %) – умеренная степень выраженности снижения мышечной силы (до 3 баллов), у 10 больных (23,8 %) – выраженное снижение мышечной силы (до 1-2 баллов), у 5 больных (11,9 %) определялись параличи (снижение силы мышц до 0 баллов) (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Степень снижения силы мышц при гемипарезах у русских пациентов с инфарктом мозга

Пол	Степень выраженности снижения мышечной силы				
	до 4 баллов	до 3 баллов	до 2 баллов	до 1 балла	0 баллов
Мужчины	4 (14,8 %)	9 (33,3 %)	1 (3,7 %)	2 (7,4 %)	3 (11,1%)
Женщины	8 (24,2 %)	5 (15,2 %)	5 (15,2 %)	1(3 %)	2 (6,1 %)

В 16,7 % случаев среди нарушений двигательной сферы (7 больных) преобладало нарушение функций верхних конечностях: у 5 мужчин, у 2 женщин. Нарушение функций нижних конечностей определялось у 4,8 % пациентов (2 человека) с ИИ: у 2 женщин. Нарушение функций верхних и нижних конечностей в одинаковой степени выявлено в 78,6 % случаев (33 человек): у 15 мужчин и у 18 женщин.

У 24 больных выявлены левосторонние парезы (57,1%): в 40% (8 больных) в группе мужчин и в 72,7 % (16 больных) в группе женщин; у 18 боль-

ных – правосторонние парезы (42,9%): в 60 % (12 больных) в группе мужчин и в 27,3 % (6 больных) в группе женщин.

В группе больных эрзя у 64,6 % пациентов (42 человека) отмечались нарушения двигательной сферы (таблица 4.13): из них в 2,4 % случаев определялись монопарезы (у 1 человека), в 97,6 % случаев гемипарезы (у 41 человека).

Таблица 4.13 – Распределение двигательных нарушений в группах пациентов мордвы-эрзя с инфарктом мозга

Пол	Двигательные нарушения	
	Монопарезы	Гемипарезы
Мужчины	1 (3,1 %)	21 (65,6 %)*
Женщины	0 (0 %)	20 (60,6 %)*

Примечание: межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Степень выраженности монопареза у больного с учетом снижения мышечной силы являлась умеренной (до 3 баллов); гемипарезов – у 14 больных из всех больных, имеющих двигательные нарушения (33,3 %) определялась легкая степень снижения мышечной силы (до 4 баллов), у 14 больных (33,3 %) – умеренная степень выраженности снижения мышечной силы (до 3 баллов), у 3 больных (7,1 %) – выраженное снижение мышечной силы (до 1-2 баллов), у 10 больных (23,8 %) определялись параличи (снижение силы мышц до 0 баллов) (таблица 4.14).

В 4,8 % случаев среди нарушений двигательной сферы (2 больных) преобладало нарушение функций верхних конечностях: у 1 мужчины, у 1 женщины. Нарушение функций нижних конечностей определялось у 2,4 % пациентов (1 человек) с ИИ: у 1 мужчины. Нарушение функций верхних и нижних конечностей в одинаковой степени выявлено в 92,9 % случаев (39 человек): у 20 мужчин и у 19 женщин.

Таблица 4.14 – Степень снижения силы мышц при гемипарезах у пациентов мордвы-эрзя с инфарктом мозга

Пол	Степень выраженности снижения мышечной силы				
	до 4 баллов	до 3 баллов	до 2 баллов	до 1 балла	0 баллов
Мужчины	4 (12,5 %)	9 (28,1 %)	1 (3,1 %)	2 (6,3 %)	5 (15,6%)
Женщины	10 (3 %)	5 (15,2 %)	-	-	5 (15,2%)

У 22 больных выявлены левосторонние парезы (52,4%): в 45,5 % (10 больных) в группе мужчин и в 60 % (12 больных) в группе женщин; у 20 больных – правосторонние парезы (47,6%): в 54,5 % (12 больных) в группе мужчин и в 40 % (8 больных) в группе женщин.

Патологические стопные рефлексы определялись у 51,7 % обследованных русских больных - у 31 больного (в 59,3 % случаев - у 16 больных - в группе мужчин, в 45,5 % - у 15 больных - в группе женщин) и у 33,9 % больных эрзя - у 22 больных (в 43,8 % случаев - у 14 больных - в группе мужчин, в 24,2 % - у 8 больных - в группе женщин).

У 81,7 % русских больных (49 человека) с инфарктом мозга выявлена анизорефлексия в виде повышения рефлексов на стороне парализованных конечностей: в 74,1 % случаев (20 человек) у мужчин, в 66,7 % (22 человек) - у женщин. Гиперрефлексия у 6,7 % больных (4 человека) отмечалась при локализации поражения в сосудах ствола (рис. 4.10).

У 78,5 % больных – представителей национальности мордва-эрзя (51 человека) с инфарктом мозга также выявлялась анизорефлексия: при полушарных инсультах в 68,8 % случаев (22 человек) у мужчин и в 81,8 % (27 человек) - у женщин в виде повышения рефлексов на стороне парализованных конечностей; у 6,2 % больных (4 человека) - при локализации поражения в сосудах ствола (рисунок 4.11).

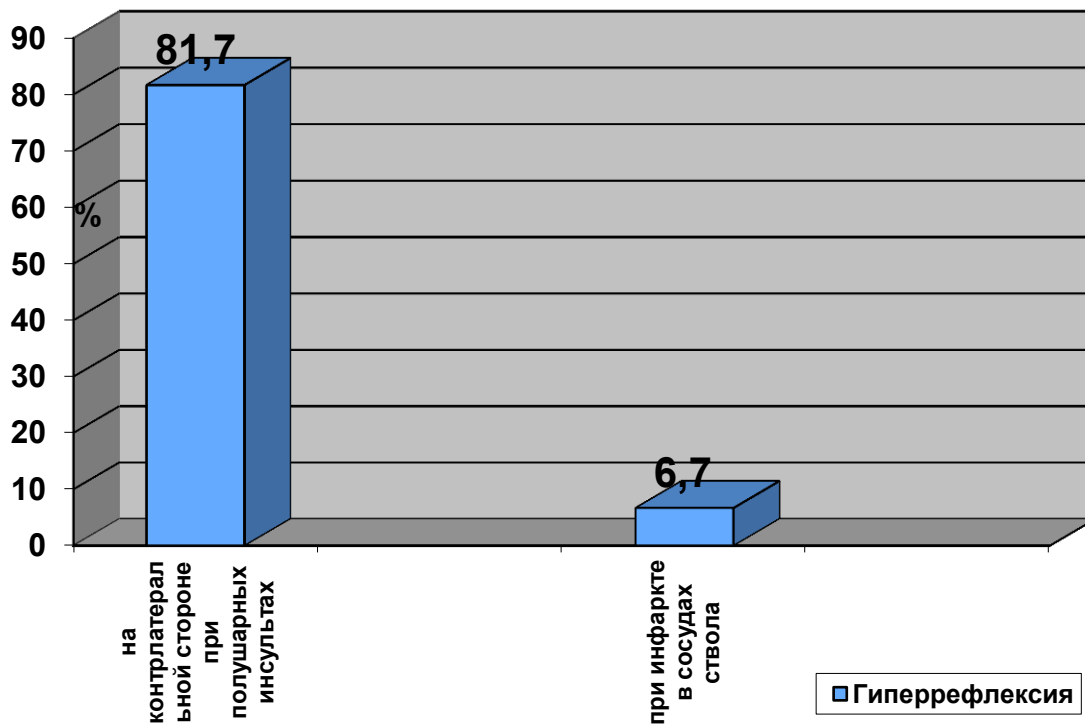


Рисунок 4.10 – Частота формирования анизорефлексии у русских пациентов с ИИ

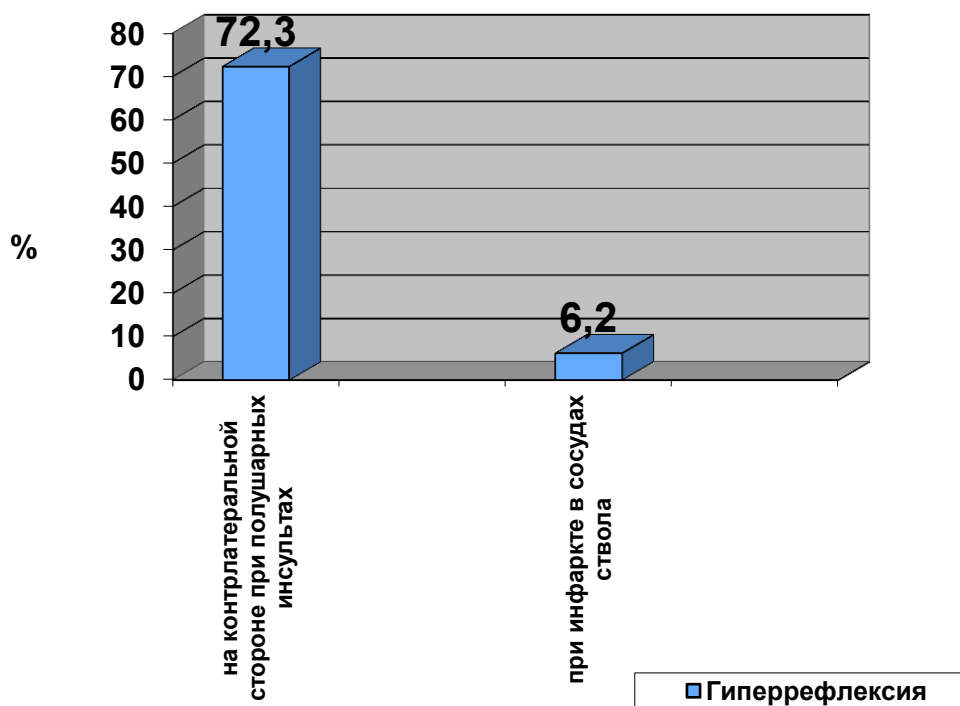


Рисунок 4.11 – Частота формирования анизорефлексии у пациентов - представителей мордвы-эрзя с ИИ

При этом национальных отличий в частоте проявления анизорефлексии среди русских пациентов и представителей коренного этноса, проживающего на территории Республики Мордовия, нами установлено не было.

В 53,3 % случаев (32 больных) среди русских больных определялись нарушения чувствительности по центральному типу: у 63 % (17 больных) обследованных мужчин и 45,5 % (15 больных) женщин. И в 63,1 % случаев (41 больных) среди больных - эрзя: у 62,5 % (20 больных) обследованных мужчин и 63,6 % (21 больных) женщин.

В ходе исследования координаторные нарушения были выявлены у 15 русских больных (25 % пациентов) и у 9 больных-эрзя (13,9 % пациентов) с локализацией ИИ в вертебро-базиллярном бассейне (таблицы 4.15 и 4.16).

Таблица 4.15 – Координаторные нарушения у русских пациентов с инфарктом мозга

Пол	Нарушения при выполнении координаторных проб
Мужчины	19 (70,4 %)
Женщины	19 (57,6 %)

У 23 (38,3 %) русских пациентов и у 50 (76,9 %) пациентов - представителей этноса мордва-эрзя с локализацией инсульта в бассейне средней мозговой артерии атаксия отмечалась в пораженных конечностях и была обусловлена наличием парезов или явлениями пирамидной недостаточности.

Таким образом, координаторные нарушения среди больных эрзя (табл. 4.16) определялись достоверно чаще ($p < 0,05$) у женщин, а также достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с русскими пациентами (табл. 4.15).

Нистагм определялся у 19 (31,7 %) русских больных: в группе мужчин этот показатель составляет 25,9 % (7 пациентов), в группе женщин – 36,4 % (12 пациенток) и у 14 (21,5 %) больных - эрзя: в группе мужчин этот показа-

тель составляет 9,2 % (6 пациентов), в группе женщин – 12,3 % (8 пациенток).

Таблица 4.16 – Координаторные нарушения у пациентов – представителей этноса мордва-эрзя с ишемическим инсультом

Пол	Нарушения при выполнении координаторных проб
Мужчины	26 (81,3 %)
Женщины	33 (100 %)*

Примечание: * - различия при сравнении с соответствующим показателем в группе женщин русской национальности статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН) у русских больных выявлено в 75 % случаев (у 45 пациентов).

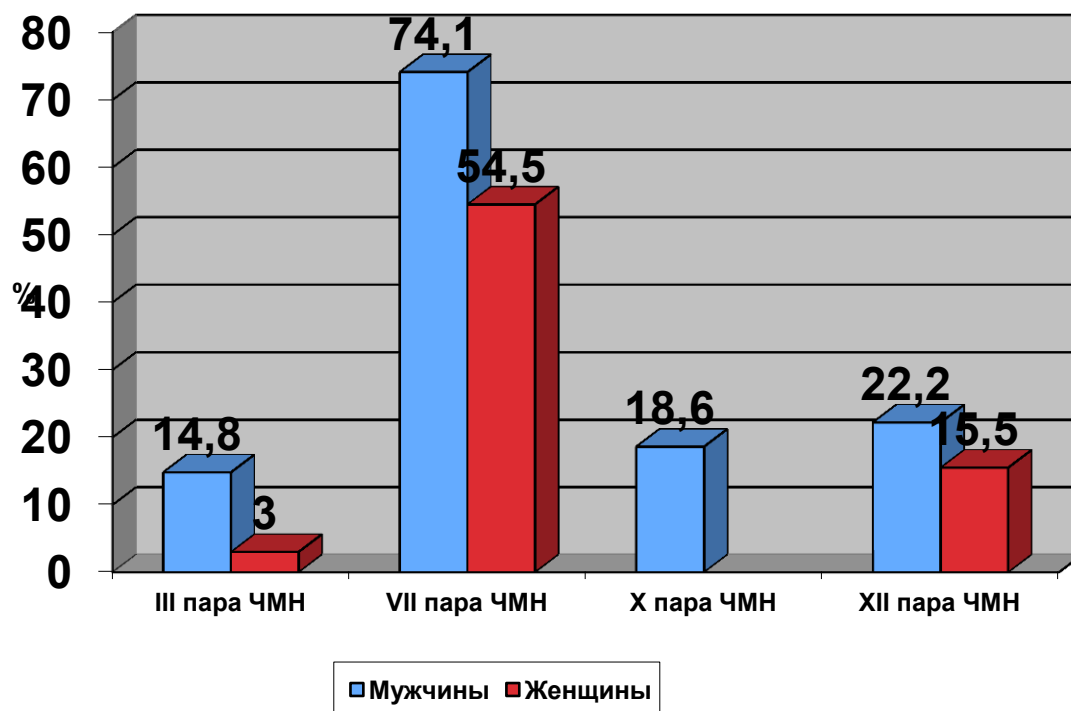


Рисунок 4.12 – Частота поражения ЧМН у русских пациентов с инфарктом мозга

Так, поражение VII пары ЧМН выявлено у мужчин – в 74,1 % случаев (20 человек), в группе женщин – в 54,5 % (18 человек), III пары – у 5 пациентов (у 14,8 % мужчин – 4 больных и у 3 % женщин – 1 пациентка), XII – у 11 пациентов (у 22,2 % мужчин, у 15,5 % женщин) и X пары у 5 больных (18,6 %) в группе мужчин (рис. 4.12).

В ходе исследования у 18,5 % мужчин (5 больных) был выявлен псевдобульбарный синдром, проявлявшийся рефлексом орального автоматизма, а также дисфагией, регрессировавшей по истечении нескольких дней от дебюта заболевания.

Поражение черепно-мозговых нервов у больных эрзя выявлено в 58,5 % случаев (у 38 пациентов): VII пары: у мужчин – в 71,9 % случаев (23 человек), у женщин – в 39,4 % (13 человек), III пары – у 4 обследованных (у 3,1 % мужчин – 1 больного и у 9,1 % женщин – 3 пациентки), XII – у 14 пациентов (у 31,3 % мужчин – 10 человек, у 12,1 % женщин – 4 человека) (рисунок 3.3.4) и X пары у 1 больного (3,1 %) в группе мужчин (рис. 4.13).

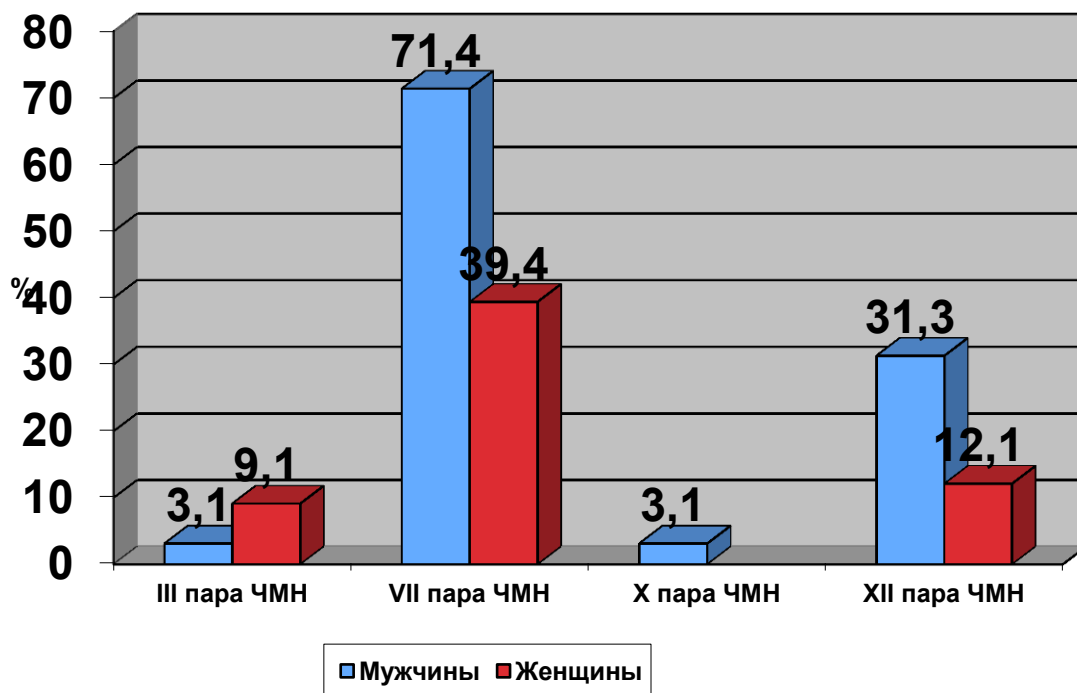


Рисунок 4.13 – Частота поражения ЧМН у больных – представителей этноса эрзя с инфарктом мозга

Псевдобульбарный синдром определялся у 1,5 % мужчин (1 пациент), проявлялся рефлексом оральным автоматизмом, а также дисфагией, регрессировал по истечении нескольких дней от дебюта заболевания.

При осмотре логопедом речевые нарушения в группе русских больных определялись у 61,7% пациентов (37 человек) – у 19 мужчин (70,4%) и 18 женщин (54,5%), в группе больных эрзя у 51,5% пациентов (35 человек) – у 18 мужчин (56,3%) и 17 женщин (51,5%).

У 21,7 % - 13 русских больных выявлены стойкие речевые нарушения в виде моторной – в 15 % случаев (у 9 больных), моторно-сенсорной – в 3,3 % (у 2 больных) или тотальной афазии – в 3,3 % (2 больных) (табл. 4.17).

Таблица 4.17 – Виды афазии у пациентов группы сравнения (русские) с ишемическим инсультом

Пол	Афазия			
	Моторная	Сенсорная	Моторно-сенсорная	Тотальная
Мужчины	7 (25,9 %)*	0	0	2 (3,3 %)
Женщины	2 (3,3 %)	0	2 (3,3 %)	0

Примечание: * - различия при сравнении с группой женщин той же национальности значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Стойкие нарушения речи среди русских больных достоверно чаще ($p \leq 0,05$) встречаются у мужчин.

В 40 % случаев (у 24 больных) при ИИ отмечались речевые нарушения, регрессировавшие в течение первых суток от начала заболевания: у 37 % мужчин (10 больных), 40 % женщин (14 больных).

У 16,9 % - 11 больных – эрзя стойкие речевые нарушения определялись в виде моторной – в 9,2 % случаев (у 6 больных), сенсорной – в 1,5 % случаев (у 1 больного), моторно-сенсорной – в 3,1 % (у 2 больных) или тотальной афазии – в 3,1 % (2 больных) (табл. 4.18).

Таблица 4.18 – Виды речевых нарушений у пациентов – представителей этноса мордва-эрзя с ишемическим инсультом

Пол	Афазия			
	Моторная	Сенсорная	Моторно-сенсорная	Тотальная
Мужчины	2 (6,3 %)*	0	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)
Женщины	4 (12,1 %)*	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (3 %)

Примечание: * - различия при сравнении с группой пациентов того же пола русской национальности значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

У больных эрзя быстро регрессировавшие нарушения речи определялись у 24 пациентов (36,9% обследованных): у 43,8 % мужчин (14 больных), 30,3 % женщин (10 больных).

Нарушение эмоционально-волевой сферы и когнитивных функций выявлены у 46 русских больных - 83,3 % пациентов (табл. 4.19): в 88,9 % случаев в группе мужчин (24 больных) и в 66,7 % (22 больных) – в группе женщин и у 42 больных - эрзя - 35,6 % пациентов (табл. 4.20): в 59,4 % случаев в группе мужчин (19 больных) и в 51,5 % (17 больных) – в группе женщин.

Таблица 4.19 – Результаты психологического исследования в группе русских больных с инфарктом мозга

Пол	Снижение когнитивных функций	Астенизация психических процессов	Депрессивная реакция	Деменция
Мужчины	14 (51,9 %)	14 (51,9 %)	2 (7,4 %)	5 (18,5 %)
Женщины	10 (30,3 %)	17 (51,5 %)	2 (6,1 %)	2 (6,1 %)

Нарушения эмоционально-волевой сферы и когнитивных функций у русских пациентов с инфарктом мозга выявлены достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем у больных эрзя.

Таблица 4.20 – Результаты психологического исследования в группе больных - эрзя с ИИ

Пол	Снижение ко- гнитивных функций	Астенизация психических процессов	Депрессивная реакция	Деменция
Мужчины	11 (34,4 %)	14 (43,8 %)	5 (15,6 %)	2 (6,3 %)
Женщины	6 (18,2 %)	11 (33,3 %)	8 (24,2 %)	-

На рис. 4.14 обобщены результаты исследования частоты выявления неврологических нарушений у пациентов, представителей одного из коренных этносов, населяющих Республику Мордовия – мордвы-эрзя, в сравнении с представителями русской популяции региона.

Нами не установлено половых или национальных особенностей дебюта заболевания в регионе. При анализе частоты возникновения и глубины двигательных нарушений также не было получено доказательств наличия национальных особенностей их возникновения, как не было отмечено разницы в вероятности формирования анизорефлексии. При этом обращает на себя внимание тот факт, что как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы.

При исследовании нарушений координации у пациентов с ишемическим инсультом мы установили, что координаторные расстройства достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах, но при этом у женщин-эрзя нарушения координации возникают чаще, чем у русских женщин.

Важнейшим клиническим проявлением нарушения мозгового кровообращения является поражение черепно-мозговых нервов, определяющих клиническую картину, тяжесть течения заболевания, реабилитационный потенциал пациентов. Несмотря на то, что вероятность поражения ЧМН не имела

межгрупповых различий с позиции достоверности, мы, тем не менее, установили тенденцию к снижению частоты поражения черепных нервов у представителей мордовского этноса.

Нами получены интересные результаты при изучении частоты формирования речевых нарушений среди пациентов в исследуемых группах: среди представителей русской национальности речевые нарушения чаще формируются у мужчин, тогда как среди пациентов, принадлежащих к мордве-эрзя, - у женщин, причем, при сопоставлении вероятности изменений речевой функции у женщин – представительниц русской и мордовской этнических групп, у женщин-эрзя они формируются чаще.

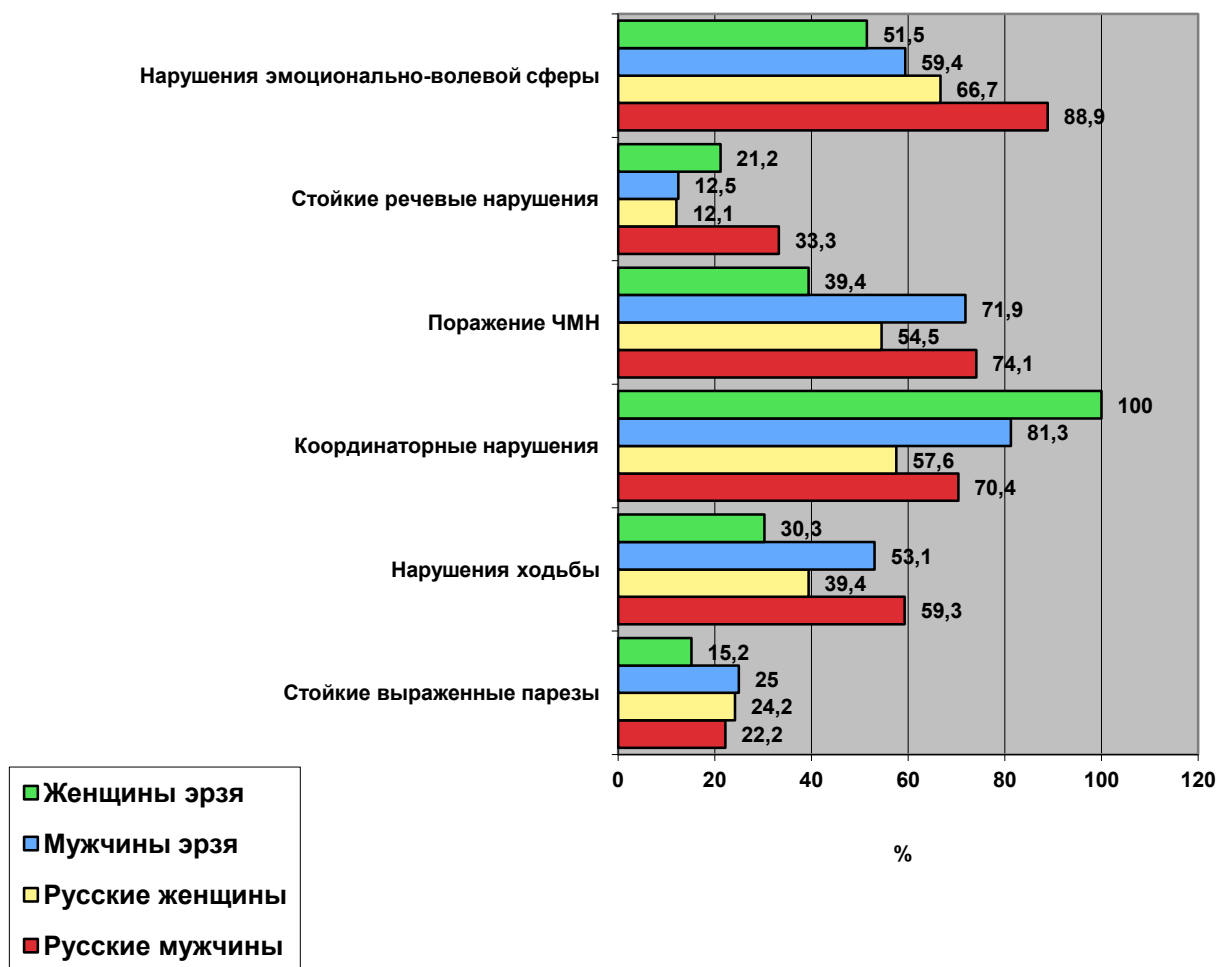


Рисунок 4.14 – Нарушение различных функций у при оценке неврологического статуса пациентов с ишемическим инсультом в зависимости от национальной и половой принадлежности

Высокие показатели стойких нарушений подчеркивают социальную значимость проблемы. В этих случаях пациенты имеют различную степень дезадаптации, что требует проведения реабилитационных мероприятий в специализированных неврологических центрах, а также последующей многоплановой реабилитации в обществе.

4.2 Исследование полиморфизма результатов дополнительных методов исследования в группах представителей мордвы-эрзя и русских пациентов с ишемическим инсультом

Клиническая картина заболевания обусловлена локализацией инфаркта, поэтому у всех пациентов, включенных в исследование, она определялась с помощью методов нейровизуализации (КТ).

В работе было выявлено, что в группе русских больных в 70 % случаев (42 больных) инсульты локализовались в бассейне средней мозговой артерии (СМА): 36,7% инсультов (22 больных) локализуются в бассейне левой СМА (у мужчин этот показатель равен 44,4 % – 12 больных, в группе женщин – 30,3 % (10 больных); в 33,3 % (20 больных) – в бассейне правой СМА: у 29,6 % мужчин (8 больных) и у 36,4 % женщин (12 больных); в 30 % (у 18 больных) – в вертебро-базилярном бассейне: у 25,9 % мужчин (7 больных) и 33,3 % женщин (11 больных) (рис. 4.15).

В группе больных эрзя в бассейне средней мозговой артерии инфаркты мозга определялись в 84,6 % случаев (55 больных): 41,5 % инсультов (27 больных) локализуются в бассейне левой СМА (у мужчин этот показатель равен 46,9 % – 15 больных, в группе женщин – 36,4 % (12 больных); в 43,1 % (28 больных) – в бассейне правой СМА: у 37,5 % мужчин (12 больных) и у 48,5 % женщин (16 больных); в 15,4 % (у 10 больных) – в вертебро-базилярном бассейне: у 15,6 % мужчин (5 больных) и 15,2 % женщин (5 больных) (рис. 4.16).

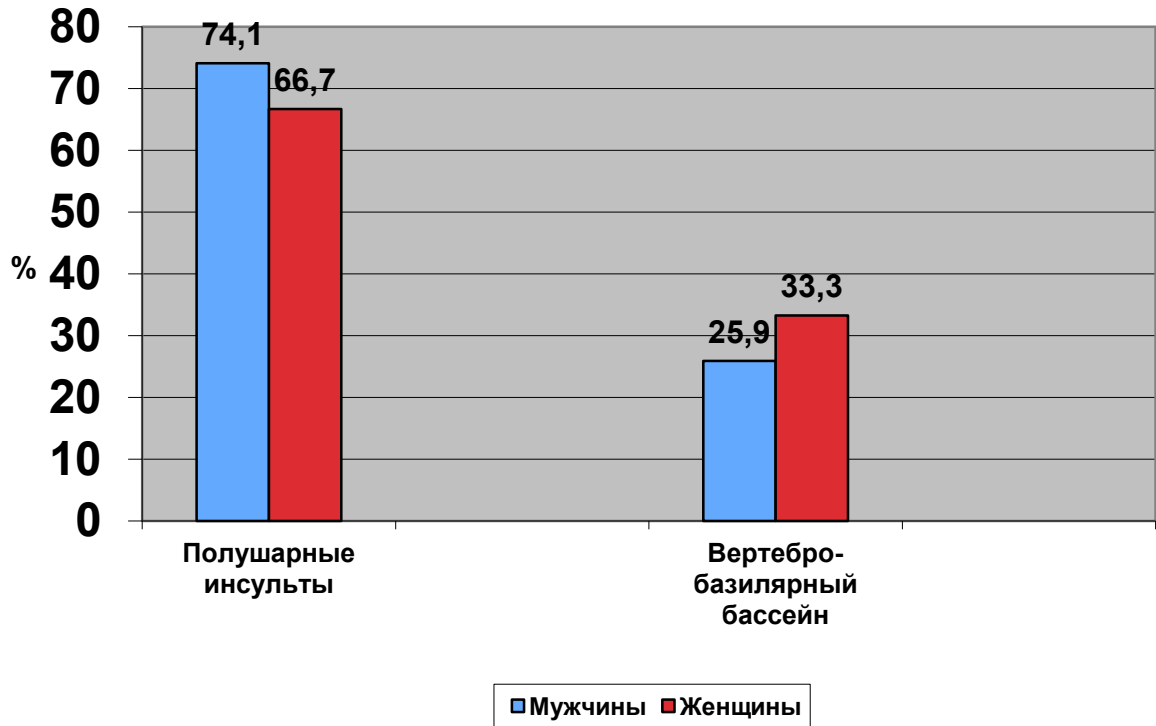


Рисунок 4.15 – Локализация поражения головного мозга у русских пациентов с ишемическим инсультом

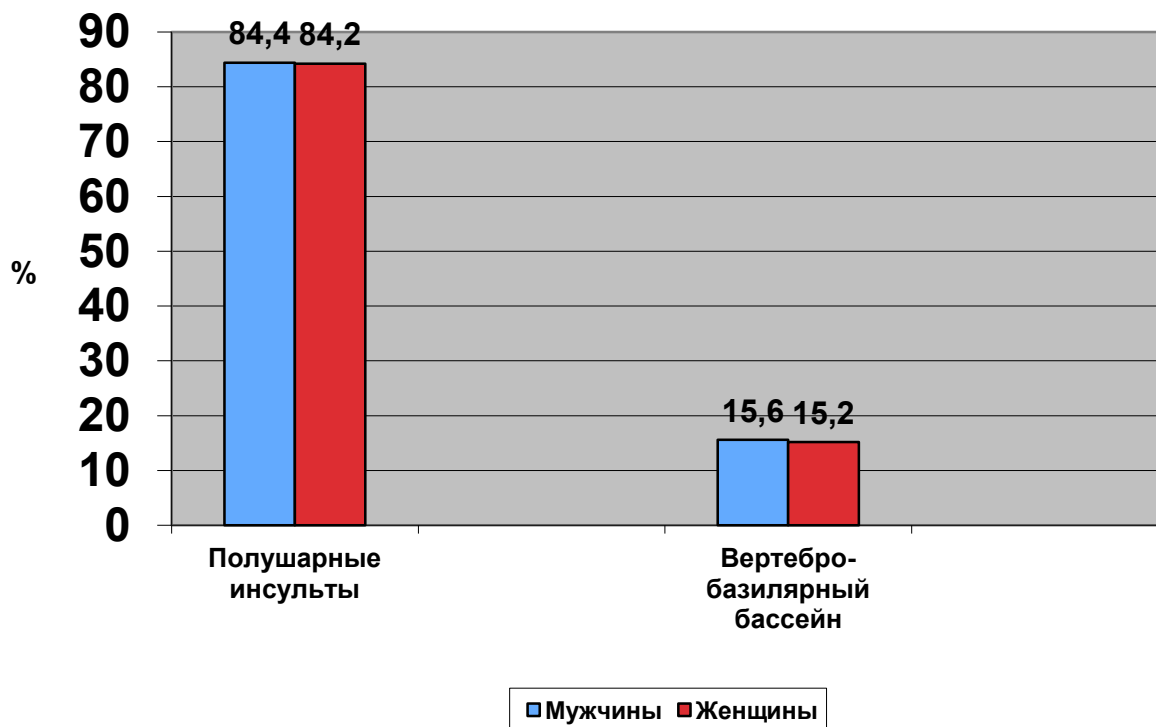


Рисунок 4.16 – Локализация поражения головного мозга у пациентов - представителей нации мордва-эрзя с ишемическим инсультом

Таким образом, обнаружено достоверное ($p \leq 0,05$) преобладание ИИ в бассейне СМА по сравнению с вертебро-базилярным бассейном. При межгрупповом сравнении выявлено преобладание вероятности поражения вертебро-базилярного бассейна у русских женщин над представительницами мордовского этноса.

Также, больные с ИИ были обследованы с помощью ЦДС внечерепных отделов БЦА и ТКДС (таблицы 4.21 и 4.22). В группе русских больных с инфарктом мозга стенозирование сосудов брахиоцефального ствола различной степени выраженности выявлено у 39 пациентов (в 65 % случаев): у 26 мужчин (96,3%) и 13 женщин (39,4%).

Таблица 4.21 – Степень выраженности стеноза сосудов брахиоцефального ствола в группе русских пациентов с ишемическим инсультом

Пол	Стеноз 15-20%	Стеноз 20-30%	Стеноз 30-40%	Стеноз 40-50%	Стеноз 50-60%	Стеноз более 70%
Муж- чины	1 (3,7%)	12 (44,4%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)
Жен- щины	0	4 (12,1%)	7 (21,2%)	1 (3%)	1 (3%)	0

В группе больных эрзя стенозирование сосудов брахиоцефального ствола различной степени выраженности определялось у 43 пациентов (в 66,2 % случаев): у 23 мужчин (71,9 %) и 20 женщин (60,6 %).

В ходе исследования стенотическое поражение брахиоцефальных артерий у пациентов с инфарктом мозга у русских мужчин определялось достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем у русских женщин и мужчин эрзя. Кроме того, независимо от этнической принадлежности у обследуемых гемодинамически незначимые стенозы (стенозы менее 50%) выявлялись достоверно чаще ($p \leq 0,05$) выраженных стенозов ($\geq 50\%$).

Таблица 4.22 – Степень выраженности стеноза сосудов брахиоцефального ствола в группе пациентов эрзя с инфарктом мозга

Пол	Стеноз 15-20%	Стеноз 20-30%	Стеноз 30-40%	Стеноз 40-50%	Стеноз 50-60%	Стеноз более 70%
Мужчи- ны	3 (9,4%)	0	5 (15,6%)	12 (37,5%)	3 (9,4%)	0
Жен- щины	3 (9,1%)	14 (42,4%)	0	0	0	1 (3%)

При проведении исследований показателей венозной крови у русских пациентов выявлено:

- повышение уровня гемоглобина крови у женщин более 145 г/л и в группе мужчин более 165 г/л определялось у 18 женщин (в 66,7 % случаев) и 5 мужчин (в 15,2 % случаев); анемия определялась у 3 женщин (в 9,1 % случаев) и 3 мужчин (в 11,1 % случаев);

- ускорение СОЭ у 18,3 % (11 больных) обследуемых (у 11,1 % мужчин и 24,2 % женщин);

- лейкоцитоз - у 16,7 % больных (10 человек): у 5 мужчин (в 18,5 % случаев) и 5 женщин (в 15,2 % случаев);

- тромбоцитопения - у 23,3 % больных (14 человек): у 5 мужчин (в 18,5 % случаев) и 9 женщин (в 27,3 % случаев).

При исследовании коагулограммы выявлено: у 49 больных (в 81,7 % случаев) уменьшение времени свертываемости: у 25 мужчин и 24 женщин; укорочение времени кровоточивости – у 46 больных (в 76,7 % случаев); у 31 больного (в 51,7 % случаев) показатели МНО превышали референсные значения показателя, у 19 больных (в 31,7 % случаев) отмечалось укорочение АЧТВ; у 7 больных (в 11,7 случаев) уровень фибриногена превышал норму; увеличение значения протромбинового индекса (ПТИ) также выявлено у 7

больных (в 11,7 случаев). Результаты данного раздела исследования систематизированы в таблице 4.23.

Таблица 4.23 – Анализ коагулограммы в группе русских пациентов с ишемическим инсультом

Пол	Свертываемость (укорочение времени)	Кровоточивость (укорочение времени)	АЧТВ (меньше нормы)	Фибриноген (выше нормы)	ПТИ (выше нормы)
Мужчины	25 (92,6%)	20 (74,1 %)	8 (29,6%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)
Женщины	24 (72,7%)	26 (78,8 %)	11 (33,3%)	2 (5,4%)	7 (21,2%)

У 90 % больных (в 54 случаях) установлено нарушение липидного обмена: у 23 мужчин – в 85,2 % и у 31 женщины – в 93,4 %. Так, гиперхолестеринемия встречается в группе женщин у 25 больных (в 75,8 % случаев) достоверно чаще ($p \leq 0,05$), у 17 мужчин (в 63 % случаев), что, вероятно, связано с особенностями гормонального статуса женщин в постменопаузный период. Повышение уровня триглицеридов крови - у 31 больного – в 51,7 % случаев (у 14 мужчин – 51,9 % случаев и у 17 женщин – 51,5 % случаев). Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови - у 38 больных – в 63,3 % случаев (у 15 мужчин – 55,6 % случаев и у 23 женщин – 69,7 % случаев). Повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) крови - у 36 больных – в 60 % случаев (у 17 мужчин – 63 % случаев и у 19 женщин – 57,6 % случаев). Кроме того, у 3 человек (5% больных): 2 мужчин и 1 женщины определялось снижение уровня липопротеинов высокой плотности ниже нормы. После определения липидного спектра проводился расчет индекса атерогенности (ИА): в 80 % случаев - у 48 больных - ИА превышал норму (у 17 мужчин – 63% и 31 женщины – 94%).

При проведении исследований показателей венозной крови у больных эрзя выявлено:

- повышение уровня гемоглобина крови у женщин более 145 г/л и в группе мужчин более 165 г/л определялось у 12 женщин (в 36,4 % случаев) и 4 мужчин (в 14,8 % случаев); анемия - у 1 женщины (в 3 % случаев) и 5 мужчин (в 18,5 % случаев);

- ускорение СОЭ у 30,8 % (20 больных) обследуемых (у 31,3 % мужчин и 30,3 % женщин);

- лейкоцитоз - у 16,7 % больных (19 человек): у 11 мужчин (в 34,4 % случаев) и 8 женщин (в 24,2 % случаев);

- тромбоцитопения - у 38,5 % больных (25 человек): у 12 мужчин (в 37,5 % случаев) и 13 женщин (в 39,4 % случаев).

При исследовании коагулограммы выявлено: уменьшение времени свертываемости - у 49 больных (в 81,7 % случаев): у 25 мужчин и 24 женщин; укорочение времени кровоточивости – у 56 больных (в 86,2 % случаев); у 44 больных (в 67,7 % случаев) показатели МНО превышали норму, у 18 больных (в 27,7 % случаев) – укорочение АЧТВ; у 7 больных (в 10,8% случаев) уровень фибриногена превышал норму; увеличение значения протромбинового индекса (ПТИ) также выявлено у 17 больных (в 26,2 случаев). Результаты обобщены в таблице 4.24.

Таблица 4.24 – Анализ коагулограммы в группе пациентов – мордвы-эрзя с ишемическим инсультом

Пол	Свертываемость (укорочение времени)	Кровоточивость (укорочение времени)	АЧТВ (меньше нормы)	Фибриноген (выше нормы)	ПТИ (выше нормы)
Мужчины	25 (78,1%)	29 (90,6 %)	8 (25%)	3 (9,4%)	7 (21,9%)
Женщины	24 (72,7%)	27 (80,8 %)	10 (30,3%)	4 (12,1%)	10(30,3%)

У 89,2 % больных (в 58 случаях) установлено нарушение липидного обмена: у 25 мужчин – в 78,1 % и у 33 женщины – в 100 %. Так гиперхолестеринемия встречается у 63,1% больных (41 человек): в группе женщин у 22 больных (в 66,7 % случаев) и у 19 мужчин (в 59,4 % случаев). Повышение уровня триглицеридов крови - у 21 больного – в 32,3 % случаев (у 7 мужчин – 21,9 % случаев и у 14 женщин – 42,4 % случаев). Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови - у 39 больных – в 60 % случаев (у 17 мужчин – 53,1 % случаев и у 22 женщин – 66,7 % случаев). Повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) крови - у 31 больных – в 47,7 % случаев (у 9 мужчин – 28,1 % случаев и у 22 женщин – 66,7 % случаев). Кроме того, у 10 человек (15,4 % больных): 6 мужчин и 4 женщин установлено снижение уровня липопротеинов высокой плотности ниже нормы. При расчете индекса атерогенности (ИА): в 69,2 % случаев - у 45 больных, ИА превышал норму (у 20 мужчин – 62,5 % и 25 женщины – 75,8%).

В группе больных эрзя с инфарктом мозга дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем у мужчин, также у женщин достоверно чаще ($p \leq 0,05$) встречалась гиперхолестеринемия и повышение уровня ЛПОНП. В группе русских пациентов с ИИ у женщин достоверно чаще ($p \leq 0,05$) чем у мужчин индекс атерогенности превышал норму. Повышение уровня триглицеридов крови достоверно чаще ($p \leq 0,05$) встречалось у русских больных, чем у больных эрзя (рис. 4.17).

Следует также отметить, что больные были госпитализированы в стационар через достаточно большой промежуток времени от дебюта заболевания. В группе русских больных он варьировал от 1 часа до 7 суток (в среднем через 30 часов): в группе мужчин – от 2 часов до 7 суток (в среднем через 32 часа), в группе женщин – от 1 часа до 7 суток (в среднем через 28 часов).

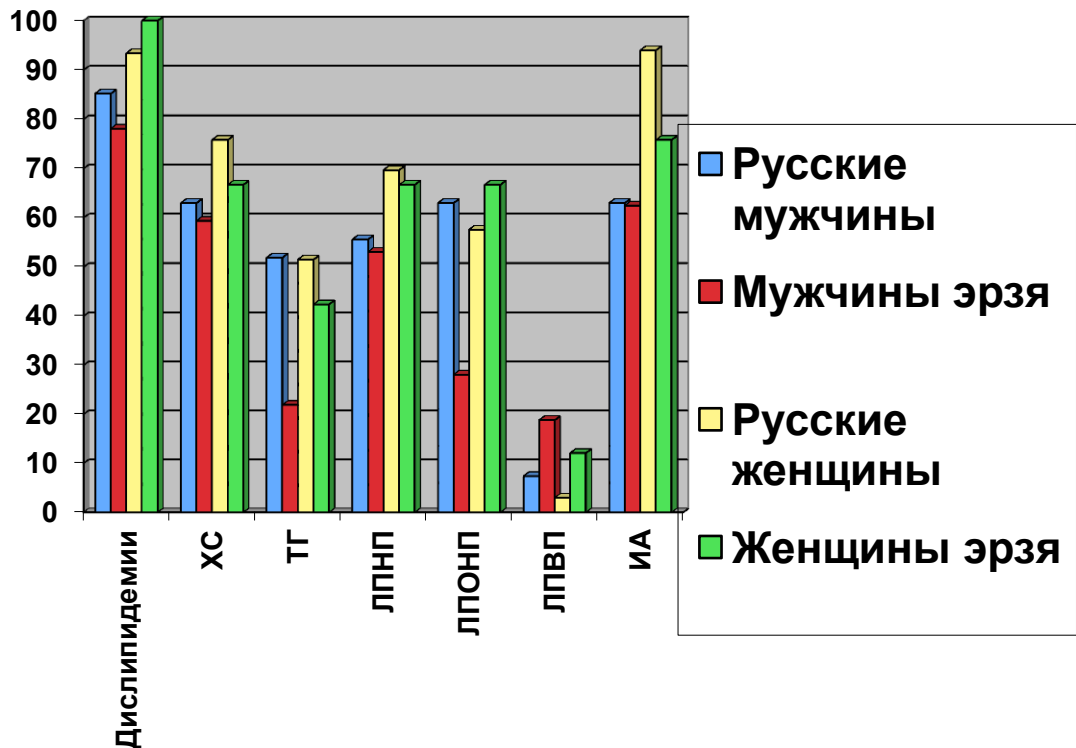


Рисунок 4.17 – Сравнительная характеристика нарушений липидного обмена в группах русских пациентов и пациентов эрзя с нарушением мозгового кровообращения

В промежутке времени, называемым “терапевтическим окном” и составляющим 4,5 часа от дебюта заболевания, госпитализировалось лишь 9 (13,9 %) больных (12,5 % мужчин и 15,2 % женщин). В группе больных эрзя он варьировал от 30 минут до 7 суток (в среднем через 23 часа): в группе мужчин – от 30 минут до 4 суток (в среднем через 17,5 часа), в группе женщин – от 1,5 часов до 7 суток (в среднем через 28 часов). В “терапевтическом окне” - первые 4,5 часа от дебюта заболевания, госпитализировалось 15 (23,1 %) больных (31,3 % мужчин и 15,2 % женщин).

Таким образом, при анализе результатов использования параклинических – лабораторных и инструментальных – методов исследования, позволяющих идентифицировать локализацию поражения, состояние кровотока по магистральным артериям, кровоснабжающим головной мозг, нарушения коагуляционного, липидного, углеводного гомеостаза, установлены как поло-

вые, так и этнические различия. Последние, главным образом, проявляются в преобладании поражения вертебро-базиллярного бассейна у женщин, представительниц этноса эрзя, половые и этнические различия кровотока по брахоцефальным сосудам, этнические особенности дислипидемии.

V. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GRPA И eNOS В ФОРМИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МОРДВЫ-ЭРЗЯ

В настоящей главе оценили частоту встречаемости измененных аллелей и носительства полиморфизма генов, кодирующих два ключевых фактора, регулирующих тонус сосудов и свертывающую систему крови, у пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения в зависимости от их национальной принадлежности.

5.1 Частота носительства полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора фибриногена у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом

К группе генетических факторов риска развития ишемического инсульта относятся гены, участвующие в гемостазе и процессах свертывания крови. Сохранение жидкого состояния крови в сосудистой системе обеспечивается, главным образом, системами свертывания крови и фибринолиза. Обе системы организованы сходным образом, они характеризуются существованием в плазме неактивных форм ферментов глобулиновой природы – протромбина и плазминогена, которые могут быть активированы как тканевыми, так и плазматическими факторами и превращены в тромбин и плазмин. Тромбин вызывает образование фибрина, а плазмин обуславливает его рассасывание. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы системы коагуляции и фибринолиза находятся в динамическом равновесии, большое значение для сохранения жидкого состояния крови имеет также целостность эндотелия. Генетически обусловленные тромбофилии связаны с мутациями в генах факторов свертывания крови, антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы. Наиболее частыми из них являются мутации в генах фактора II (F2, протромбин) и V (F5), антитромбина III, протеинов C и S, тромбомодулина, плазминогена, тканевого активатора плазминогена, кофактора гепарина

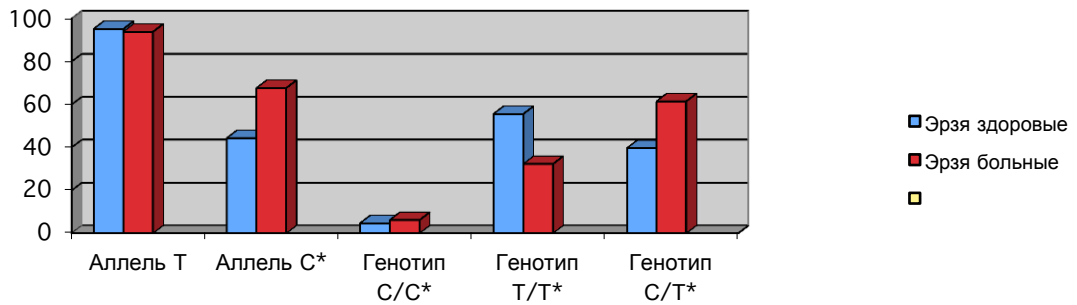
II, тромбоцитарного рецептора фибриногена и др.

Тромбоцитарные рецепторы фибриногена играют ключевую интегрирующую роль в процессе первичного гемостаза, поскольку регулируют агрегацию тромбоцитов и формирование стабильного тромба в результате повреждения сосудистой стенки. Зрелый рецептор формируется в результате димеризации двух гликопротеиновых субъединиц GPIIb и GPIIIa и имеет многочисленные устойчивые аллельные варианты, основанные на замещении единственной аминокислоты (SNP) в последовательности. Наиболее изученным вариантом является замена лейцина на пролин в 33 положении (т.н. leu33pro), что сопровождается конформационными изменениями в N-концевой петле гликопротеинового комплекса рецептора в сайте связывания последнего с фибриногеном [178].

Подобные конформационные изменения обусловлены замещением Т на С в экзоне 2 гена GPIIIa рецептора в положении 1565. При этом следует подчеркнуть, что аллель Leu33 более распространен в европейской популяции, тогда как аллель Pro33 встречается у европейцев лишь с частотой не превышающей 10-15% , также как и у представителей кавказской популяции. Среди африканцев вероятность данного варианта снижается до 5-8% и не обнаруживается вовсе у лиц азиатских этнических групп [179, 180].

В рамках представленной работы оценили частоту встречаемости полиморфизма leu33pro в популяции мордвы-эрзя с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения в сравнительном исследовании со здоровыми представителями указанной этнической группы, а также русскими пациентами. Кроме того, важно было изучить диагностическую значимость генетического скрининга сердечно-сосудистых событий в комбинации с традиционными факторами риска.

Проведена сравнительная характеристика генотипов в исследуемых группах: здоровых русских и русских больных, здоровых эрзя и больных эрзя.



Примечание: * - различия при сравнении с группой здоровых лиц статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Даннета)

Рисунок 5.19 – Частота выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена GPIIa среди представителей мордвы-эрзя с НМК

При анализе частоты встречаемости аллеля Т среди популяции мордвы-эрзя нами не было установлено достоверных различий: и среди лиц с ишемическим нарушением мозгового кровообращения, и среди здоровых представителей коренной нации, проживающей на территории Республики Мордовия данный аллель выявлялся с вероятностью 93,9 и 95,2% соответственно (рис. 5.19). Вместе с тем, нами установлена статистически значимая разница по частоте носительства аллеля С: у представителей мордвы-эрзя с нарушением мозгового кровообращения она составила 67,2%, тогда как у здоровых лиц данной национальности лишь 44,4%.

В то же время при анализе частоты встречаемости моно- и гетерозиготных генотипов по исследуемым аллелям нами были выявлены следующие закономерности: среди здоровых лиц – представителей этноса мордва-эрзя преобладало гомозиготное носительство генотипа ТТ (у 55,6% лиц, включенных в контрольную группу), гетерозиготное носительство, предусматривающее неполную пенетрантность признака, выявлено у 39,7% обследованных представителей нации мордва-эрзя. И лишь у абсолютного меньшинства

здоровых эрзя выявлено монозиготное носительство Leu33pro мутации (4,8%).

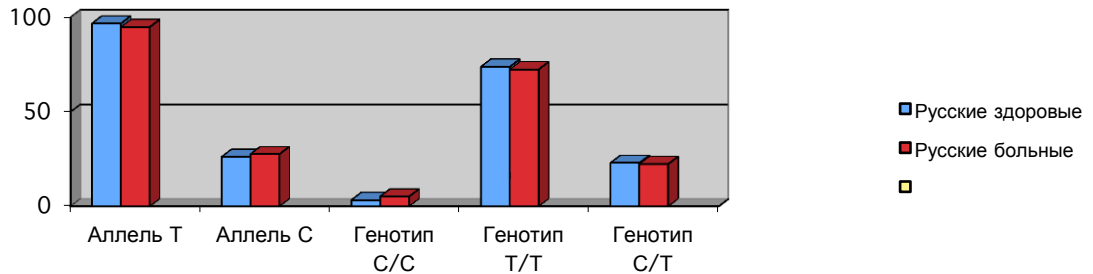


Рисунок 5.20 – Частота выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена GPIIa среди представителей русской нации с НМК

При анализе частоты встречаемости аллеля Т среди популяции людей, считающих себя русскими, нами также не было установлено достоверных различий: и среди лиц с ишемическим нарушением мозгового кровообращения, и среди здоровых представителей русской нации, проживающих на территории Республики Мордовия, данный аллель выявлялся с вероятностью 94,8 и 96,7% соответственно (рис. 5.20). При этом не было установлено статистически значимых различий и по частоте носительства аллеля С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (рис. 5.20).

В отличие от представителей коренной нации, проживающей на территории региона среди лиц русской национальности не было установлено различий по частоте гомозиготного и гетерозиготного носительства изученных аллелей в зависимости от состояния здоровья – у представителей русского этноса преобладало гомозиготное носительство генотипа Т/Т (у 73,8% лиц, включенных в контрольную группу и у 72,4% русских с нарушением мозгового кровообращения), гетерозиготное носительство, предусматривающее неполную пенетрантность признака, выявлено у 29,5% обследованных представителей русской нации без сосудистой патологии и у 22,4% больных ишемическим инсультом. И лишь у абсолютного меньшинства здоровых и

больных русских обследованных выявлено гомозиготное носительство Leu33рго мутации (3,3 и 5,2% соответственно).

При анализе национальных особенностей носительства полиморфизма гена GPIIIa мы установили, что с вероятностью ошибки меньшей, чем 0,035 (таблица 5.25) в популяции здоровых эрзя частота носительства аллеля С, содержащего точечную мутацию Leu33рго, выше, чем в популяции здоровых представителей русской нации. При этом нами не установлено различий в частоте носительства аллеля Т тромбоцитарного фибриногенового рецептора (95,2 и 96,7% соответственно).

При этом, при анализе частоты гомо- и гетерозиготного носительства нормального и измененного аллелей в зависимости от национальности обследованных здоровых лиц, определен факт преимущественного накопления мутантных аллелей у носителей гетерозиготных генотипов (таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Частота носительства мутантного аллеля гена GPIIIa в генотипах здоровых обследованных русских и мордвы-эрзя

Аллели и генотипы	Здоровые эрзя (n=63)	Здоровые русские (n=61)	Значение <i>p</i> при сравнении частот
GPIIIa			
Аллели, n (%)			
T	60 (95,2%)	59 (96,7%)	
C	28 (44,4%)	16 (26,2%)*	0,0341 носители патологического аллеля
Генотипы, n (%)			
T/T	35 (55,6%)	45 (73,8%)	
T/C	25 (39,7%)	14(23%)*	0,0289
C/C	3 (4,8%)	2 (3,3%)	

Примечание: * - различия при межгрупповом сравнении достоверны (критерий «Хи-квадрат»)

Мы не установили значимых различий в накоплении аллелей Т и С при гомозиготном наследовании в зависимости от национальности, хотя и отметили некоторую тенденциозность по гомозиготному носительству генотипа Т/Т.

При проведении анализа национальной обусловленности носительства патологического аллеля С среди обследованных лиц с нарушением мозгового кровообращения (таблица 5.26) удалось выявить существенное превалирование частоты носительства данного аллеля у мордвы-эрзя с ишемическим инсультом (67,7% у эрзя и 27,6% у русских).

Говоря о накоплении патологически измененного аллеля С в генотипах лиц с нарушением мозгового кровообращения, следует подчеркнуть, что в основной группе (мордва-эрзя с НМК) преобладал гетерозиготный вариант носительства аллеля С на фоне снижения частоты гомозиготного генотипа Т/Т.

Таблица 5.26 – Частота носительства мутантного аллеля гена GPIIIa в генотипах обследованных русских и мордвы-эрзя с нарушением мозгового кровообращения

Аллели и генотипы	Больные эрзя (n=65)	Больные русские (n=58)	Значение <i>p</i> при сравнении частот
GP III a			
Аллели, n (%)			
Т	61 (93,9%)	55 (94,8%)	
С	44 (67,7%)	16 (27,6%)*	0,0001
Генотипы, n (%)			
Т/Т	21 (32,3%)	42 (72,4%)*	0,0001
Т/С	40 (61,5%)	13 (22,4%)*	0,0001

C/C	4 (6,2%)	3 (5,2%)	
-----	----------	----------	--

Примечание: * - различия при межгрупповом сравнении достоверны (критерий «Хи-квадрат»)

Значимых различий в вероятности обнаружения гомозиготного носительства генотипа C/C гена тромбоцитарного фибриногенового рецептора в зависимости от национальной принадлежности лиц с ишемическим инсультом мы не установили.

5.2 Частота носительства полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) у представителей мордвы-эрзя с ишемическим инсультом

Ген eNOS кодирует одну из трех изоформ синтазы оксида азота – эндотелиальную. Этот фермент в организме регулирует синтез эндотелиального гипотензивного фактора – оксида азота (NO), участвующего в расслаблении гладко-мышечной мускулатуры. Аллельные варианты гена eNOS ассоциированы с низкой плазменной концентрацией оксида азота и пониженной сосудистой реактивностью. Полиморфизм G894T (Glu298Asp, rs1799983) в 7-м экзоне этого гена приводит к снижению уровня фермента в крови и, как следствие, снижению устойчивости организма к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды. Мета-анализ результатов ассоциативных исследований выявил повышенный риск возникновения ишемического инсульта у носителей генотипа T/T [85].

В рамках представленной работы оценили частоту встречаемости полиморфизма гена eNOS в популяции мордвы-эрзя с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения в сравнительном исследовании со здоровыми представителями указанной этнической группы, а также русскими пациентами.

Проведена сравнительная характеристика генотипов в исследуемых группах: здоровых русских и русских больных, здоровых эрзя и больных эрзя.

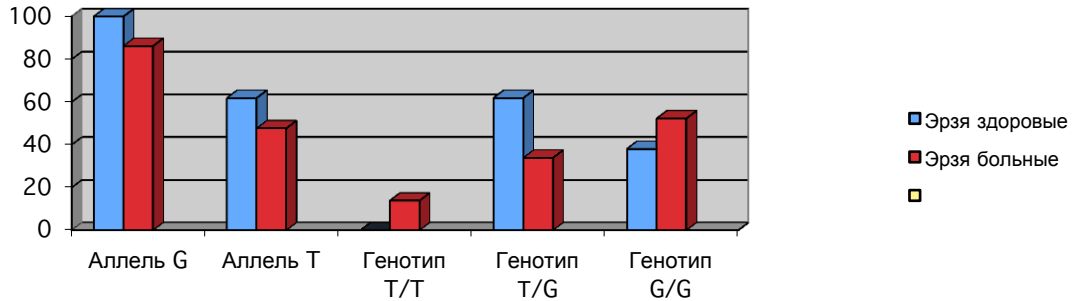


Рисунок 5.21 – Частота выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена eNOS среди представителей мордвы-эрзя с НМК

При анализе частоты встречаемости аллеля G среди популяции мордвы-эрзя нами не было установлено достоверных различий: и среди лиц с ишемическим нарушением мозгового кровообращения, и среди здоровых представителей коренной нации, проживающей на территории Республики Мордовия данный аллель выявлялся с вероятностью 100,0 и 86,2% соответственно (рис. 5.21). Вместе с тем, нами также не установлена статистически значимая разница по частоте носительства аллеля T: у представителей мордвы-эрзя с нарушением мозгового кровообращения она составила 61,9%, тогда как у здоровых лиц данной национальности лишь 47,7%.

И, хотя различия у представителей коренного этноса и в абсолютных и в относительных значениях не носили статистически значимого характера, при анализе частоты встречаемости моно- и гетерозиготных генотипов по исследуемым аллелям нами были выявлены следующие закономерности: среди здоровых лиц – представителей этноса мордва-эрзя имела место тенденция к преобладанию гетерозиготного носительства генотипа G/T (у 62,9% лиц, включенных в контрольную группу), гомозиготное носительство, предусмат-

ривающее полную пенетрантность признака, выявлено у 38,1% обследованных представителей нации мордва-эрзя. Ни у одного человека из группы обследованных здоровых эрзя не выявлено гомозиготное носительство Glu298Asp мутации.

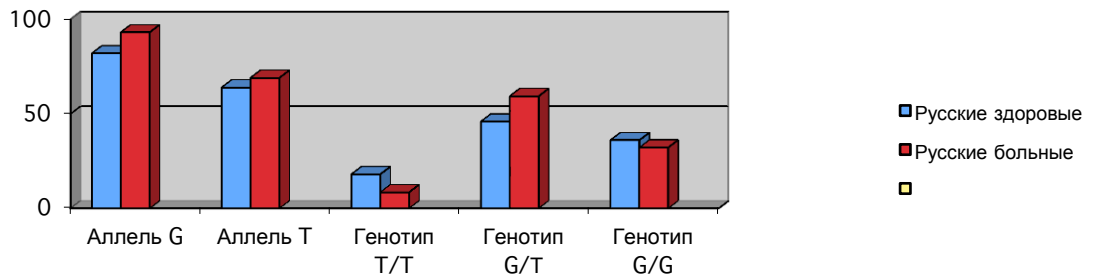


Рисунок 5.22 – Частота выявления аллелей и генотипов полиморфизма гена eNOS среди представителей русской нации с НМК

При анализе частоты встречаемости аллеля G среди популяции людей, считающих себя русскими, нами также не было установлено достоверных различий: и среди лиц с ишемическим нарушением мозгового кровообращения, и среди здоровых представителей русской нации, проживающих на территории Республики Мордовия, данный аллель выявлялся с вероятностью 82 и 93,1% соответственно (рис. 5.22). При этом не было установлено статистически значимых различий и по частоте носительства аллеля T гена эндотелиальной NO-синтазы (рис. 5.22).

В отличие от представителей коренной нации, проживающей на территории региона среди лиц русской национальности не было установлено различий по частоте гомозиготного и гетерозиготного носительства изученных аллелей в зависимости от состояния здоровья – у представителей русского этноса преобладало гетерозиготное носительство генотипа G/T (у 45,9% лиц, включенных в контрольную группу и у 59,3% русских с нарушением мозгового кровообращения), при этом отмечалась тенденция к преобладанию по-

добного носительства с неполной пенетрантностью признака у лиц с ишемическим инсультом. Гомозиготное носительство благоприятного генотипа G/G зарегистрировали у 36,1% здоровых и 32,2% больных представителей русской нации, включенных в соответствующие группы исследования. И лишь у абсолютного меньшинства здоровых и больных русских обследованных выявлено гомозиготное носительство Glu298Asp мутации (18,0 и 8,5% соответственно). Также обращает на себя внимание тот факт, что имеет место тенденция к увеличению частоты носительства генотипа T/T среди здоровых представителей русской нации.

При анализе национальных особенностей носительства полиморфизма гена eNOS мы установили, что в популяции здоровых эрзя частота носительства аллеля T, содержащего точечную мутацию Glu298Asp, статистически значимо не отличается от популяции здоровых представителей русской нации. При этом нами также не установлено различий в частоте носительства аллеля G гена фермента эндотелиальная NO-синтаза (82 и 100% соответственно).

При этом, при анализе частоты гомо- и гетерозиготного носительства нормального и измененного аллелей в зависимости от национальности обследованных здоровых лиц, подобно носительству гена GPIIb3a определен факт преимущественного накопления мутантных аллелей у носителей гетерозиготных генотипов (таблица 5.27).

Мы не установили значимых различий в накоплении аллелей T и G при гомозиготном наследовании в зависимости от национальности, хотя и отметили некоторую тенденциозность по гомозиготному носительству генотипа T/T среди здоровых русских.

При проведении анализа национальной обусловленности носительства патологического аллеля T среди обследованных лиц с нарушением мозгового кровообращения (таблица 5.28) удалось выявить существенное превалирование частоты носительства данного аллеля у представителей русской национальности с ишемическим инсультом (47,7% - у эрзя и 69% - у русских).

Таблица 5.27 – Частота носительства мутантного аллеля гена eNOS в генотипах здоровых обследованных русских и мордвы-эрзя

Аллели и генотипы	Здоровые эрзя (n=63)	Здоровые русские (n=61)	Значение <i>p</i> при сравнении частот
eNOS			
Аллели, n %			
G	63 (100%)	50 (82%)	
T	39 (61,9%)	39 (63,9%)	
Генотипы, n %			
G/G	24 (38,1%)	22 (36,1%)	
G/T	39 (61,9%)	28(45,9%)	
T/T	0 (0%)	11 (18%)	

Говоря о накоплении патологически измененного аллеля Т в генотипах лиц с нарушением мозгового кровообращения, следует подчеркнуть, что в основной группе (мордва-эрзя с НМК) преобладал гетерозиготный вариант носительства аллеля Т на фоне снижения частоты гомозиготного генотипа Т/Т.

При этом следует заметить, что частота гомозиготного носительства генотипа G/G гена eNOS с вероятностью ошибки не более 0,0238 преобладала в популяции мордвы-эрзя, страдающих нарушением мозгового кровообращения.

Таким образом, проведенный анализ национальных особенностей носительства мутантных аллелей, а также гомо-и гетерозиготных генотипов, их содержащих, позволил установить следующие особенности: во-первых, в популяции здоровых эрзя накопление мутантных аллелей С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако при отсутствии различий в частоте гомозиготного носи-

тельства как мутантного, так и нормального аллелей, у мордвы эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах. Среди же лиц, страдающих нарушением мозгового кровообращения, вероятность выявления аллеля С гена GRP3a у мордвы эрзя существенно выше, чем у русских, как выше и вероятность гетерозиготного носительства генотипа С/Т.

Таблица 5.28 – Частота носительства мутантного аллеля гена eNOS в генотипах обследованных русских и мордвы-эрзя с нарушением мозгового кровообращения

Аллели и генотипы	Больные эрзя (n=65)	Больные русские (n=60)	Значение <i>p</i> при сравнении частот
eNOS			
Аллели, n %			
G	56 (86,2%)	54 (93,1%)	
T	31 (47,7%)	41 (69%)	<i>p</i> = 0,0238
Генотипы, n %			
G/G	34 (52,3%)	19 (32,2%)	<i>p</i> = 0,0238
G/T	22 (33,85%)	36 (59,3%)	<i>p</i> = 0,0069
T/T	9 (13,85%)	5 (8,5%)	

Примечание: * - различия при межгрупповом сравнении достоверны (критерий «Хи-квадрат»)

Во-вторых, при анализе полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы на фоне отсутствия национальных особенностей носительства патологических аллелей у здоровых лиц, нами установлено преобладание накопления мутантного аллеля Т у русских, страдающих ишемическим инсультом, тогда как гетерозиготное носительство генотипа G/T, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения мозгового кровообращения сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости населения развитых стран мира и, во многом, формируют современный тип смертности населения [1-4]. Ишемический инсульт составляет до 83% всех типов нарушений мозгового кровообращения [2]. Социальную значимость патологии придает и тот факт, что нелетальные сосудистые катастрофы головного мозга приводят, как правило, к стойкой нетрудоспособности, резкому снижению качества жизни и обуславливают значительные безвозвратные потери для экономики государств и, в том числе, Российской Федерации.

Широкий спектр усилий, который прикладывает общество на преодоление сложившейся драматической ситуации в области сосудистых катастроф, охватывает вопросы организации этапной специализированной медицинской помощи и оптимизации ресурсов для достижения максимального медицинского, социального и экономического эффекта; разработки мер профилактики и лечения, в том числе с привлечением достижений интервенционной медицины; исследование патогенетических основ формирования и закономерностей течения патологического процесса, определения ведущих детерминант, воздействие на которые смогло бы коренным образом пересмотреть вопросы таргетного воздействия на природу заболевания [26-28, 183-186].

По современным представлениям, базирующимся главным образом на экспериментальных и эпидемиологических исследованиях сосудистые заболевания центральной нервной системы имеют четкую генетическую предрасположенность [16]. Проведенные многочисленные исследования генома, генетические исследования с различными ассоциациями генов-кандидатов доказали, что ключевая роль в повышении риска развития мозгового инсульта принадлежит нарушениям липидного обмена, воспалению, расстройствам ренин – ангиотензин – альдостероновой системы, регуляции синтеза оксида

азота, системы гемокоагуляции и фибринолиза и заболеваний сердца. Независимыми факторами риска, кроме того, являются пол, возраст, низкий вес при рождении, а также расовая и национальная принадлежность.

Однако, оценка чувствительности и специфичности полиморфизма тех или иных генов в формировании ишемического инсульта существенна затруднена целым рядом обстоятельств, среди которых вариабельность подходов к генетическим исследованиям, полигенность самого заболевания с наличием множества фенотипических вариантов [21, 35].

Проблема этнической составляющей в предрасположенности к формированию различных заболеваний, в том числе и сосудистых, широко обсуждается в научной периодике в последние годы [11-13, 15, 17]. В частности, были проведены многочисленные исследования национальных особенностей формирования и течения нарушения мозгового кровообращения у представителей европейской, африканской, кавказской, американской рас. В нашей стране исследованы национальные особенности носительства полиморфизма генов-предикторов ишемического нарушения мозгового кровообращения у коренных жителей Алтая, некоторых финно-угорских народов, жителей Северного Кавказа [18, 22].

Республика Мордовия является субъектом федерации с компактным проживанием трех этнических групп из семьи финно-угорских народов: эрзя, мокша и шокуша, - в традиционной российской этнографии объединяемых общим этническим понятием мордва.

В выборочных исследованиях, объектом которых являлось коренное население Республики Мордовия, изучены национальные особенности некоторых сосудистых заболеваний [15].

Так, в частности, в работе О.Н. Кузовенковой при исследовании модифицируемых факторов риска и генетической предрасположенности артериальной гипертензии было установлено, что для населения региона характерным является наибольший вклад таких факторов, как избыточная масса тела,

повышенное потребление соли и воды, на фоне носительства неблагоприятного генотипа DD генов ACE и AT2R1 [15].

Упомянутые обстоятельства обусловили актуальность изучения некоторых клинико-лабораторных и генетических факторов, ассоциированных с нарушением мозгового кровообращения у представителей одного из коренных мордовских народов – эрзя.

Для реализации поставленных в работе цели и задач нами было проведено открытое, проспективное рандомизированное клиническое исследование. В основную клиническую группу вошли 65 пациентов, принадлежащих к этносу мордва-эрзя с ишемическим инсультом (ИИ), подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. 60 русских пациентов, впервые госпитализированных в медицинскую организацию по поводу ишемического нарушения мозгового кровообращения, составили группу сравнения.

В исследовании были сформированы 2 контрольные группы: 61 пациент русской национальности и 63 человека – мордва-эрзя, у которых в процессе обследования по приказу №928н от 15.11.2012 г. Минздрава России признаков острой сосудистой патологии головного мозга обнаружено не было. Также включенные в контрольную группу пациенты не имели сосудистых катастроф в анамнезе.

Реализация мероприятий исследования включала клинико-лабораторное исследование пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения в соответствии с отраслевыми стандартами, регламентированными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №928н от 15.11.2012 г., а также ряд дополнительных исследований. В частности, было проведено: изучение клинико-anamнестических данных пациентов; выявление частоты встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сосудистых поражений ЦНС; проведение объективного осмотра лиц с нарушением мозгового кровообращения и оценка неврологического статуса; определение состояния кровотока по магистраль-

ным сосудам головы и шеи; исследование биохимических и количественных гематологических параметров периферической крови; определение локализации и объема поражения ткани головного мозга при проведении компьютерной томографии; клиничко-генеалогическое и генетическое исследование полиморфизма генов GPIIa и eNOS. Исследование проводилось по принципу случай - контроль.

На первом этапе нашего исследования мы изучили связь между отдельными факторами риска, а также генеалогическими особенностями в популяции мордвы-эрзя и развитием ишемического нарушения мозгового кровообращения. В частности, нами были проанализированы частоты выявляемости таких факторов риска как: артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, курение, малоподвижный образ жизни, нарушение ритма “сон-бодрствование”, отсутствие постоянного профилактического лечения, частые стрессы, избыточная масса тела. Кроме того, определялись такие факторы риска, как: нарушения сердечного ритма в анамнезе, инсульты в анамнезе, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе.

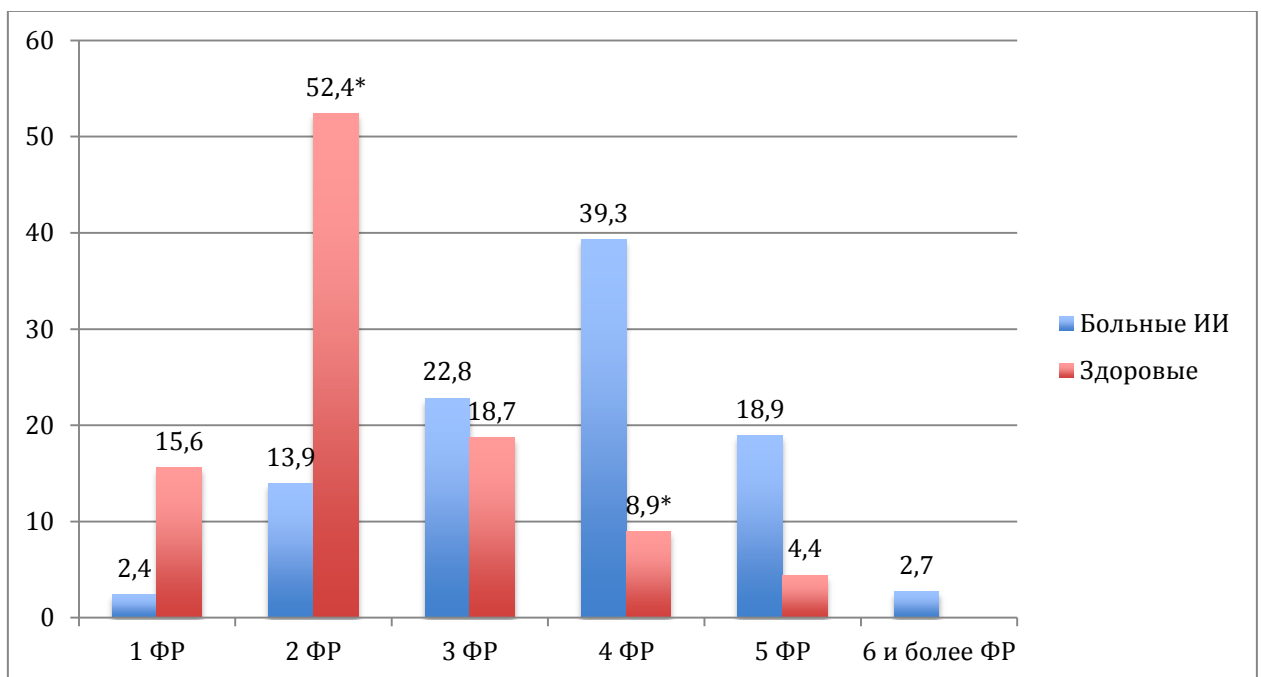
В ходе анализа выявлены достоверные различия (критерий «Хи-квадрат», $p \leq 0,05$) по факторам риска между группами мужчин и женщин по таким показателям, как курение и злоупотребление алкоголем, независимо от этнической принадлежности. Кроме того, в группе больных эрзя у мужчин достоверно чаще (критерий «Хи-квадрат», $p \leq 0,05$), чем у женщин, в анамнезе определяются перенесенные инсульты.

При этом следует отметить, что среди пациентов с ишемическим нарушением мозгового кровообращения основной группы и группы сравнения не было ни одного пациента, у которого бы отсутствовали факторы риска вообще. Наиболее типичной ситуацией являлось выявление множественного риска (рис. 6.23), что согласуется с данными литературы [14б 114-117].

Наличие одного фактора риска развития ишемического нарушения мозгового кровообращения установили лишь у 2,4% лиц с ишемическим ин-

сульту. Наиболее типичной для пациентов указанной группы является сочетание 3, 4 или 5 факторов риска одновременно. Следует подчеркнуть, что здоровые лица также не лишены факторов риска формирования сосудистой катастрофы, однако вероятность выявления комбинаций нескольких факторов одновременно смещена в сторону сочетания 1-2 факторов риска.

Статистически значимые различия по частоте сочетания факторов риска между здоровыми людьми обеих национальностей и лицами с нарушением мозгового кровообращения установлены в группах 2 ФР и 4 ФР.



Примечание: * - различия при сравнении с группой «Больные ИИ» статистически достоверно при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Рисунок 6.23 – Частота выявления сочетаний факторов риска у пациентов с ишемическим инсультом и здоровых лиц (в % от общего объема группы)

Мы также проанализировали частоту сочетания факторов риска развития ишемического инсульта в зависимости от национальности (таблица 6.29) [14]. Национальные различия установлены в группе здоровых лиц. В частности, у русских пациентов достоверно чаще выявляется 1 фактор риска, тогда

как сочетание 2 факторов риска более характерно для представителей эрзянской национальной группы.

Таблица 6.29 – Частота сочетаний факторов риска ишемического инсульта в зависимости от национальной принадлежности исследуемых лиц (в % от общего объема соответствующей группы)

Национальность	1 ФР	2 ФР	3 ФР	4 ФР	5 ФР	6 и >ФР
Пациенты с ишемическим инсультом						
Эрзя	4,2	39,3	46,1	6,3	2,2	1,7
Русские	6,4	35,2	47,2	9,5	1,7	0
Здоровые лица						
Эрзя	18,7	58,7	17,3 ^A	5,3	0	0
Русские	31,2 ^{A*}	37,3*	20,6	10,9	0	0

Примечание: * - различия при сравнении с лицами эрзянской национальности статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»); ^A - различия при сравнении с пациентами с ишемическим инсультом статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий «Хи-квадрат»)

Что же касается вариативности комбинаций факторов при сравнении групп здоровых и больных обследованных лиц, нами выявлены значимые различия между здоровыми и больными ишемическим инсультом русскими (1 фактор риска чаще встречается у здоровых), тогда как сочетание 3 факторов риска более свойственны представителям эрзя с нарушением мозгового кровообращения, чем здоровым лицам той же национальности.

С использованием функциональных возможностей метода множественной регрессии [15] мы проанализировали силу связи между развитием ишемического нарушения мозгового кровообращения и наиболее значимыми факторами риска, определенными у представителей мордвы-эрзя и русских пациентов с ишемическим инсультом.

Сравнительная оценка роли факторов риска в формировании ишемического инсульта показала, что среди лиц русской национальности наибольшая

роль принадлежит наличию сердечно-сосудистых заболеваний ($B=0,284$, $p=0,002$); нарушению ритма “сон-бодрствование” ($B=0,267$, $p=0,016$), малоподвижному образу жизни ($B=0,215$, $P=0,024$) и отсутствию постоянного профилактического лечения ($B=0,193$, $P=0,038$). Курение ($B=0,178$, $P=0,047$) и частые стрессы ($B=0,185$, $P=0,042$) замыкали лидирующую группу факторов риска. В эрзянской этнической группе наибольший вклад в формирование нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу вносят: с наибольшей силой связи – наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы ($B=0,291$, $p=0,001$), малоподвижный образ жизни ($B=0,264$, $p=0,003$), нарушение ритма “сон-бодрствование” ($B=0,237$, $p=0,012$). На втором месте условно можно расположить отсутствие постоянного профилактического лечения ($B=0,208$, $p=0,021$), избыточную массу тела ($B=0,184$, $p=0,033$) и курение ($B=0,165$, $p=0,049$) (рис. 6.24).

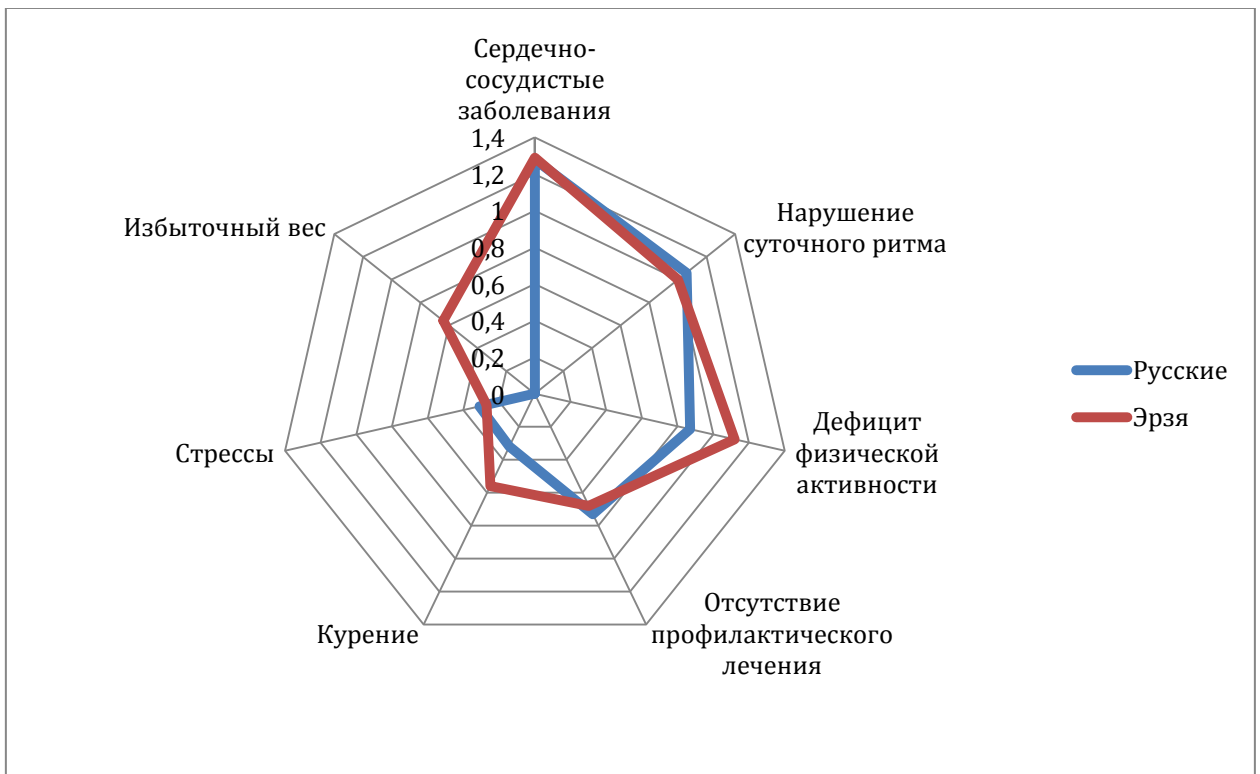


Рисунок 6.24 – Сравнение значимости (по силе влияния) отдельных факторов риска на развитие ишемического инсульта в зависимости от национальной принадлежности

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития ИИ в обеих группах являются наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца; малоподвижный образ жизни, нарушение ритма “сон - бодрствование”, отсутствие постоянного профилактического лечения. При этом значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзянской национальности в общую вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения, что свойственно и представителям других этнических групп, проживающих на Европейском и Американском континентах [58-61].

При проведении генеалогического фрагмента исследования нами подтверждена значимость артериальной гипертензии как наиболее важной патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов, обоснована существенная роль наследственности в этиологии мозговых ишемий – при проведении генеалогического анализа показано важное значение генетической компоненты в развитии инфаркта мозга, а также полигенное наследование и важность продолжения молекулярно-генетических исследований с учетом этнических особенностей популяции.

На следующем этапе нашего исследования провели анализ полиморфизма клинических проявлений ишемического нарушения мозгового кровообращения, а также результатов дополнительных – лабораторных и инструментальных – методов исследования, в сравнительном аспекте в зависимости от этнической принадлежности пациентов.

Нами не установлено половых или национальных особенностей дебюта заболевания в регионе. При анализе частоты возникновения и глубины двигательных нарушений также не было получено доказательств наличия национальных особенностей их возникновения, как не было отмечено различия в

вероятности формирования анизорефлексии. При этом обращает на себя внимание тот факт, что как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы.

При исследовании нарушений координации у пациентов с ишемическим инсультом мы установили, что координаторные расстройства достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах, но при этом у женщин-эрзя нарушения координации возникают чаще, чем у русских женщин.

Важнейшим клиническим проявлением нарушения мозгового кровообращения является поражение черепно-мозговых нервов, определяющих клиническую картину, тяжесть течения заболевания, реабилитационный потенциал пациентов [26, 28]. Несмотря на то, что вероятность поражения ЧМН не имела межгрупповых различий с позиции достоверности, мы, тем не менее, установили тенденцию к снижению частоты поражения черепных нервов у представителей мордовского этноса.

Нами получены интересные результаты при изучении частоты формирования речевых нарушений среди пациентов в исследуемых группах: среди представителей русской национальности речевые нарушения чаще формируются у мужчин, тогда как среди пациентов, принадлежащих к мордве-эрзя, - у женщин, причем, при сопоставлении вероятности изменений речевой функции у женщин – представительниц русской и мордовской этнических групп, у женщин-эрзя они формируются чаще.

При анализе результатов использования параклинических – лабораторных и инструментальных – методов исследования, позволяющих идентифицировать локализацию поражения, состояние кровотока по магистральным артериям, кровоснабжающим головной мозг, нарушения коагуляционного, липидного, углеводного гомеостаза [183, 184], установлены как половые, так и этнические различия. Последние, главным образом, проявляются в преобладании поражения вертебро-базиллярного бассейна у женщин, представи-

тельниц этноса эрзя, половые и этнические различия кровотока по брахоцефальным сосудам.

При анализе половых и национальных различий нарушения липидного гомеостаза мы установили, что в группе больных эрзя с инфарктом мозга дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще, чем у мужчин, также у женщин достоверно чаще встречалась гиперхолестеринемия и повышение уровня ЛПОНП. В группе русских пациентов с ИИ у женщин достоверно чаще, чем у мужчин индекс атерогенности превышал норму. Повышение уровня триглицеридов крови достоверно чаще встречалось у русских больных, чем у больных эрзя.

Тромбоцитарные рецепторы фибриногена играют ключевую интегрирующую роль в процессе первичного гемостаза, поскольку регулируют агрегацию тромбоцитов и формирование стабильного тромба в результате повреждения сосудистой стенки. Важнейшим геном-предиктором, определяющим высокий риск формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения, является ген фермента эндотелиальной NO-синтазы.

На завершающем этапе нашей работы оценили частоту встречаемости полиморфизма leu33pro мутации гена GPIIa и glu298asp мутации гена eNOS в популяции мордвы-эрзя с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения в сравнительном исследовании со здоровыми представителями указанной этнической группы, а также русскими пациентами.

Проведенный анализ национальных особенностей носительства мутантных аллелей, а также гомо- и гетерозиготных генотипов, их содержащих, позволил установить следующие особенности: во-первых, в популяции здоровых эрзя накопление мутантных аллелей С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако при отсутствии различий в частоте гомозиготного носительства как мутантного, так и нормального аллелей, у мордвы эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах. Среди же лиц, страдающих нарушением мозгового кровообращения, вероятность выявления аллеля

С гена GРIІІа у мордвы эрзя существенно выше, чем у русских, как выше и вероятность потенциально неблагоприятного гетерозиготного носительства генотипа С/Т.

Во-вторых, при анализе полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы на фоне отсутствия национальных особенностей носительства патологических аллелей у здоровых лиц, нами установлено преобладание накопления мутантного аллеля Т у русских, страдающих ишемическим инсультом, тогда как гетерозиготное носительство генотипа G/Т, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

Для сравнительного изучения вклада основных изученных нами факторов в формирование ишемического нарушения мозгового кровообращения в том числе и в связи с национальной принадлежностью пациентов, использовали метод расчета соотношения шансов (рис. 6.25).

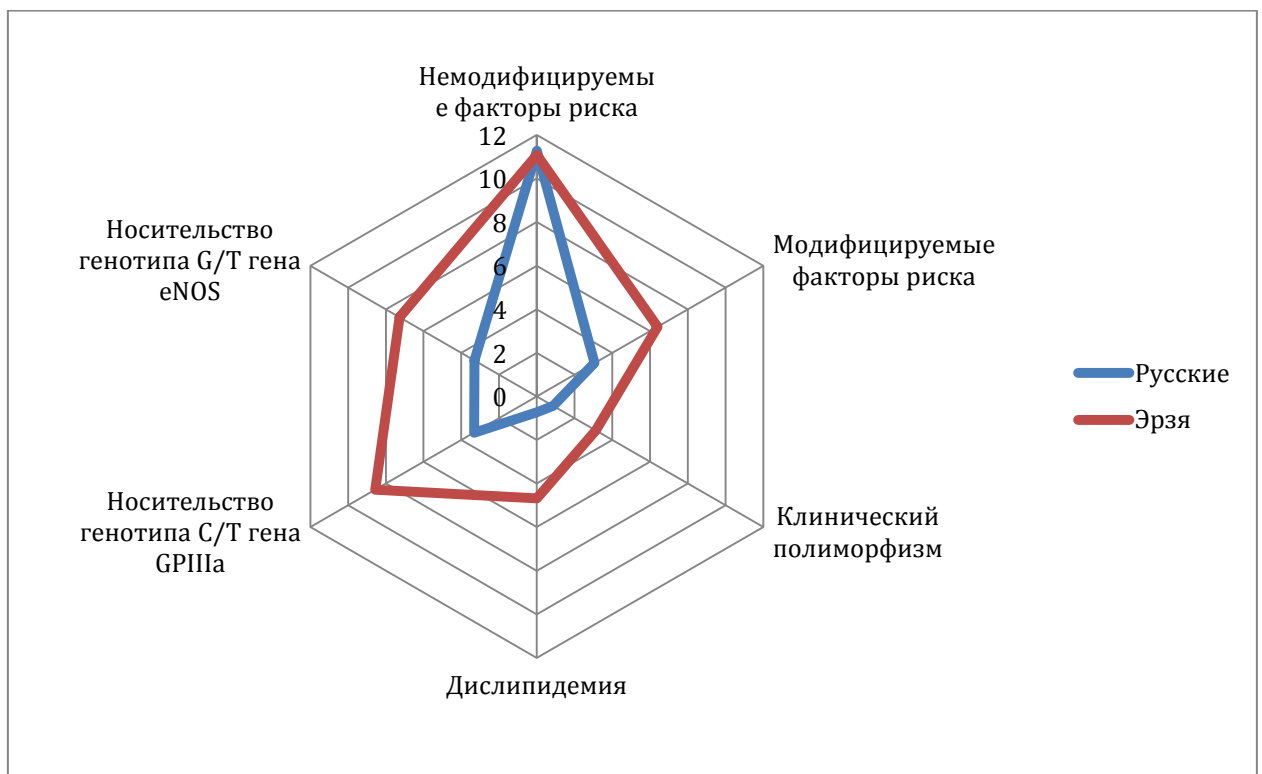


Рисунок 6.25 – Анализ шансов развития ишемического нарушения мозгового кровообращения у жителей Республики Мордовия в зависимости от их национальной принадлежности

Наибольшая вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения, установленная на основе отношения шансов, у представителей эрзянской этнической группы доказана при наличии следующих факторов (в порядке убывания): наличие немодифицируемых факторов риска (сердечно-сосудистые заболевания), носительство гетерозиготного генотипа С/Т гена тромбоцитарного фибриногенового рецептора, носительство гетерозиготного генотипа Т/С гена эндотелиальной NO-синтазы, наличие модифицируемых факторов риска (курение, отсутствие постоянного профилактического лечения, нарушение режима дня и избыточная масса тела). С вероятностной точки зрения для представителей этноса эрзя имеют дислипидемия и клинический полиморфизм. С данной точки зрения, вклад отдельных групп факторов в общий риск развития ишемического инсульта у русских выглядит иначе и определяется, помимо наличия сердечно-сосудистых заболеваний, модифицируемыми факторами риска и носительством гетерозиготного генотипа гена тромбоцитарного фибриногенового рецептора.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что представителям этнической группы мордва-эрзя из большой национальной группы финно-угорских народов, присущ уникальный континуум ишемического нарушения мозгового кровообращения, обусловленный генетическим полиморфизмом основных генов-предикторов сосудистых заболеваний головного мозга и проявляющийся клиническим и параклиническим полиморфизмом, а также особенностями прогностического значения модифицируемых и немодифицируемых факторов риска.

6.1 Перспективы дальнейшего развития темы

Полученные в диссертационном исследовании результаты о структуре и распространенности модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития ишемического нарушения мозгового кровообращения у представителей одного из коренных этносов, проживающих на территории Рес-

публики Мордовия, – мордвы-эрзя, полиморфизме клинических проявлений заболевания, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, а также носительства неблагоприятных генотипов генов-предикторов развития ишемического инсульта являются отправной точкой для продолжения исследований по разработке национальных и региональных программ повышения эффективности диагностики и лечения заболевания с учетом этнических особенностей.

Проведение комплексных работ по созданию региональных баз данных пациентов, современной многоуровневой системы управления факторами риска, совершенствованию реабилитационных мероприятий позволит снизить заболеваемость, повысить клиническую, экономическую и социальную эффективность действующей в регионе системы этапной медицинской помощи пациентам с нарушением мозгового кровообращения.

6.2 Практические рекомендации

1. Разработка региональной программы профилактики ишемического инсульта должна основываться на преобладании отдельных факторов риска и / или их сочетаний в каждой национальной группе, проживающей на территории Республики Мордовия, с учетом возрастных и гендерных факторов.

2. Учитывая высокую распространенность сочетания нескольких факторов риска в популяции мордвы-эрзя необходимо разработать и внедрить республиканскую программу управления факторами риска, объединяющую органы управления здравоохранением, медицинские, образовательные, спортивно-оздоровительные организации, в том числе центры здоровья.

3. С целью эффективной профилактики и своевременной диагностики повторных ИИ необходимо сформировать национальный регистр пациентов с нарушением мозгового кровообращения.

4. Данные о распространенности и сочетании факторов риска развития ИИ позволят разработать профилактические траектории и тем самым позволят реализовать на уровне региона персонализированный подход к пациентам с учетом индивидуального риска заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В сравнительном анализе факторов риска развития ИИ среди мордвы-эрзя и русских, проживающих в Республике Мордовия значимые отличия получены в области вклада избыточной массы тела и курения у представителей эрзянской национальности в общую вероятность формирования ишемического нарушения мозгового кровообращения. Также установлено, что среди здоровых мужчин-эрзя преобладает сочетание 3 и более факторов риска развития заболевания, тогда как в мужской популяции русских чаще встречается лишь один фактор риска.

2. При проведении генеалогического исследования подтверждена роль АГ как наиболее значимой патологии, способствующей манифестации инфаркта мозга как у мужчин, так и у женщин независимо от этнической принадлежности пациентов в регионе, обоснована существенная роль полигенного наследования в развитии инфаркта мозга.

3. Как среди русских пациентов, так и среди представителей мордовского этноса в структуре моторных расстройств преобладают гемипарезы; координаторные расстройства достоверно чаще формируются у женщин в обеих клинических группах с преобладанием их развития у женщин-эрзя. Речевые нарушения формируются чаще у русских мужчин, тогда как среди коренных жителей – у эрзянских женщин. По сравнению с русскими пациентами установлена достоверно низкая частота поражения ЧМН у мужчин и женщин эрзянской этнической группы.

4. В структуре локализации патологического процесса показано преобладание поражения вертебро-базиллярного бассейна у женщин эрзя. У пациентов эрзя с ИИ дислипидемии у женщин определялись достоверно чаще, чем у мужчин, при этом у женщин этой национальности нарушение липидного обмена проявлялось преимущественно гиперхолестеринемией и повышением уровня ЛПОНП. Для представителей мордовского этноса характерен более низкий уровень триглицеридов.

5. В популяции здоровых эрзя накопление мутантных аллелей С гена тромбоцитарного рецептора фибриногена наблюдается с меньшей частотой, чем у здоровых русских, однако у мордвы эрзя преобладает накопление мутантного аллеля в гетерозиготных генотипах. У лиц с ИИ вероятность выявления аллеля С гена GPIIb у мордвы-эрзя выше, чем у русских, как выше и вероятность потенциально неблагоприятного гетерозиготного носительства генотипа С/Т.

6. При анализе полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы установлено преобладание накопления мутантного аллеля Т у русских, страдающих ИИ, тогда как гетерозиготное носительство генотипа G/Т, имеющего неблагоприятное прогностическое значение, преобладает у мордвы-эрзя.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / Murray C.J., Vos T., Lozano R. et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2197–2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
3. The top 10 causes of death. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Published March 24, 2015.
4. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман. – Орел, 2006. – 404 с.
5. Feigin, V.L. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? / V.L. Feigin // *Lancet Neurol*. – 2007. – Vol. 6. – P. 94–97. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70007-8.
6. Скворцова, В.И. Ранняя реабилитация больных с инсультом / В.И. Скворцова, Г.Н. Голухов, Л.Л. Тутанцев и др. // Методические рекомендации №44. – М.: РУДН. – 2004. – 39 с.
7. Jerrard-Dunne, P. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study / P. Jerrard-Dunne, G. Cloud, A. Hassan, H.S. Markus // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34 (6). – P. 1364–1369.
8. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations / Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. et al. // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43 (12). – P. 3161–3167.
9. Dichgans, M. Genetics of ischaemic stroke / M. Dichgans // *Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6(2). – P. 149-161. DOI 10.1016/S1474-4422(07)70028-5.
10. Adibhatla, R.M. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders / R.M. Adibhatla, J. Hatcher // *Subcell. Biochem*. – 2008. – Vol. 49. – P. 241-268.

DOI 10.1007/978-1-4020-8831-5_9.

11. Gorelick, P.B. Cerebrovascular disease in African Americans / P.B. Gorelick // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29(12). – P. 2656-2564.

12. Genetic polymorphisms and related risk factors of ischemic stroke in a Mongolian population in China / Wu Q., Wu H., Orlov Yu.L. et al. // *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. – 2017. – Vol. 21(5). – P. 581-587. DOI 10.18699/VJ17.275

13. Этногенеалогические аспекты церебрального инсульта в Ижевске / Д.В. Сухова, Л.В. Стаховская, А.А. Малкова, В.И. Скворцова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прил.)*. – 2005. – № 15. – С. 73-78.

14. Кузовенкова, О.Н. Модифицируемые и генетические факторы риска у больных артериальной гипертонией в Республике Мордовия : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.05 / Кузовенкова Оксана Николаевна. – Нижний Новгород, 2011 – 26 с.

15. Усанова, Т.А. Исследование эффективности комплексных реабилитационных мероприятий в остром периоде ишемического инсульта : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.11.16 / Усанова татьяна Александровна. – Саратов, 2017. – 28 с.

16. Matarin, M. Candidate gene polymorphisms for ischemic stroke / M. Matarin, W.M. Brown, H. Dena, A. Brittone, F.W. De Vrieze, T.G. Brott, R.D. Brown, B.B. Worrall, L.D. Case, S.J. Chanock, E.J. Metter, L. Ferruci, D. Gamble, J.A. Hardy, S.S. Rich, A. Singleton, J.F. Meschia // *Stroke* – 2009. – Vol. 40 (11). – P.3436 – 2442.

17. Лебедев И.А. Мозговой инсульт у представителей коренных народов севера Ханты – Мансийского автономного округа // *Клиническая неврология*. – 2011. - №3. – С. 28 – 30.

18. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-

популяционного регистра (2009 – 2010) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. - №5. – С. 4 – 10.

19. Скворцова В.И., Клейменова Е.Б., Константинова М.В. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия) и ее взаимодействие с традиционными факторами риска // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2. Инсульт. – 2009. - №10. – С. 19 – 25.

20. Гусев Е.И., Шимрик Г., Хамас А и др. Банк данных по ишемическому инсульту - основные результаты // Неврологический журнал. - 2002.- № 2. - С. 8-21. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. - М.: МЕДпресс-информ. - 2006. – 352 с.

22. Roger, V.L. Heart disease and stroke statistics-2011 update: report from the American Heart Association. / Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.V. et al. // Circulation. – 2011, February. – Vol. 123 (4). – P. e18 – e209.

23. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. –№ 2. – С. 22 – 28.

24. Суслина З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин. – М.: «МЕДпресс-информ», 2015. – 440 с.: ил.

25. Чистик Т. Борьба с инсультом: состояние медицинской помощи в Украине и в мире // Международный неврологический журнал. – 2014. - №7 (69). – С. 96 – 93.

26. Гафуров Б.Г., Рахманова Ш.П. Некоторые клиничко – патогенетические характеристики первого и повторного мозговых инсультов // Международный неврологический журнал. - 2011. - № 1 (39). – С. 59 – 62.

27. Ядгаров И.С. Ишемический инсульт / И.С. Ядгаров. – Нью-Йорк: [б.и.], 2013. – 360 с.

28. Аблякимов Р.Э., Ануфриев П.Л., Танашян М.М. Патогенетические подтипы инсульта и критерии их диагностики у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом (клинико – морфологическое исследование) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10. - № 4. – С. 5 – 10.

29. Луцкий М.А., Есауленко И.Э., Земсков А.М. Окислительный стресс при цереброваскулярных заболеваниях и инсульте – М.: «Медицина», 2012. – 192 с.

30. Excitatory amino acid release and free radical formation may cooperate in the genesis of ischemia- induced neuronal damage / Pelligrini-Giampietro D.E., Cherici G., Alesiani M. et al. // *J. Neurosci.* – 1990. – Vol. 10. – P. 1035-1041.

31. Oh, S.M. Interaction between free radicals and excitatory amino acids in the formation of ischemic brain edema in rats / S.M. Oh, L. Betz // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 915-921.

32. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity / Shinder A.F., Olson E.C., Spitzer N.C., Montal M. // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16. – P. 6125-6133.

33. Nicholls, D.G.. Mitochondria and neuronal glutamate excitotoxicity / D.G. Nicholls, S.L. Budd // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1366. – P. 97-112.

34. Akins, P.T. Immediate early gene expression in response to cerebral ischemia / Akins P.T., Liu P.K., Hsu C.Y. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1682-1687.

35. Clemens, J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants / J.A. Clemens // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1526-1531.

36. Berlett, B.S. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress / Berlett B.S., Stadtman E.R. // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 272. – P. 20313-20316.

37. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain / Sakamoto A., Ohnishi S.T., Ohnishi T., Ogawa R. // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 554. – P. 186-192.

38. Oxidative damage and breakage of DNA in the rat brain after transient MCA occlusion / Hayashi T., Sakurai M., Itoyama Y., Abe K. // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 832. – P. 159-163.

39. Oxidative DNA damage precedes DNA fragmentation after experimental stroke in rat brain / Cui J., Holmes E.H., Greene T.G., Liu P.K. // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14. – P. 955-967.

40. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N- methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures / Bonfoco E., Krainc D., Ankarcona M. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2005. – Vol. 92. – P. 7162–7166.

41. Nicotera, P. Neuronal cell death: a demise with different shapes / Nicotera P., Leist M., Manzo L. // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 20. – P. 46-51.

42. Apoptotic and necrotic death mechanisms are concomitantly activated in the same cell after cerebral ischemia / nal- ev ik I., Kilin M., Can A., G rsoy-zdemir, Dalkara T. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2189-2194.

43. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* Выпуск 2. Инсульт. – 2009. - №10. – С. 65 – 68.

44. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms / G. Kennedy, V.A. Spence, M. McLaren, A. Hill, C. Underwood, and J. J. F. Belch // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2005. – Vol. 39, No. 5. – P. 584–589.

45. Trachtenberg, B. H. Biomarkers of oxidative stress in heart failure / B.H. Trachtenberg and J.M. Hare // *Heart Failure Clinics.* – 2009. – Vol. 5, No. 4. – P. 561–577.

46. Rodríguez-Yáñez, M. Role of inflammatory markers in brain ischemia / M. Rodríguez-Yáñez and J. Castillo // *Current Opinion in Neurology*. – 2008. – Vol. 21, No. 3. – P. 353–357.

47. Giugliano, D. Oxidative stress and diabetic vascular complications / D. Giugliano, A. Ceriello, and G. Paolisso // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19, No. 3. – P. 257–267.

48. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases / A. Nunomura, K. Honda, A. Takeda et al. // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2006. – Vol. 2006, Article ID 82323, 6 pages.

49. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? / G. Perry, A. Nunomura, K. Hirai et al. // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2002. – Vol. 33, No. 11. – P. 1475–1479.

50. Shakla, V. Oxidative stress in neurodegeneration / V. Shakla, S.K. Mishra, H.C. Pant // *Advances in Pharmacological Sciences*. – 2011. – Vol. 2011, Article ID 572634, 13 pages.

51. Меркушкина И.В. Основы диагностики и лечения острой цереброваскулярной патологии: учеб пособие / И.В. Меркушкина, О.И. Игнатьева, А.А. Фирсов. – Изд. 2-е, стер. – Саранск: зд-во Мордов. Ун-та. – 2009. – 96 с.

52. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. Атеротромбоз каротидных и коронарных сосудов: особенности механизмов реализации ишемического повреждения // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. Выпуск 2. Инсульт. – 2007. - №20. – С. 3 – 9.

53. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова О.Д., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // *Медицинский совет*. – 2015. - № 10. – С. 26 – 32.

54. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Клиническое значение феномена нейропластичности при ишемическом инсульте // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10. - № 1. – С. 57 – 62.

55. Чуприна С.Е., Шуленина Е.Ю. Стратегии тромболитической терапии при остром нарушении мозгового кровообращения // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – 2015. – С. 64 – 65.

56. Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и цереброваскулярная патология (ассоциативные исследования) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2009. - №3. – С. 56 – 59.

57. Bos, D. Intracranial carotid artery atherosclerosis. Prevalence and risk factors in the general population / D. Bos, M.J.M. van der Rijk, T.E.A. Geeraedts, A. Hofman, G.P. Krestin, J.C.M. Witteman, A. van der Lugt, M.A. Ikram, M.W. Vernooij // Stroke – 2012. – Vol. 43 (6). - P. 1878 – 1884.

58. Карпова А.А., Непомнящих Р.Д., Рейдер Т.Н. Особенности липидного спектра у пациентов с атеросклерозом различной локализации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. - № 6. – С. 679 – 681.

59. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.Н., Шурдумова М.Х. Атеротромбоз каротидных и коронарных сосудов: особенности механизмов реализации ишемического повреждения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2. Инсульт. – 2007. - №20. – С. 3 – 9.

60. Полушин А.Ю., Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н. Продолженный доплеровский мониторинг мозгового кровотока при разных подтипах ишемического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. - № 3. – С. 26 – 32.

61. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В., Гнедовская Е.В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. - № 3. – С. 20 – 24.

62. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С., Аблякимов Р.Э., Гнедовская Е.В. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа //

Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. - № 3. – С. 4 – 8.

63. Смирнова В.Ю., Альмяшева Л.И. Этиология патологической деформации внутренних сонных артерий и патогенез нарушений мозгового кровообращения при этой анатомии (обзор литературы) // Клиническая неврология. – 2012. - № 1. – С. 33 – 37.

64. Herder, M. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area a 13-year follow-up study: the TromsØ / M. Herder, S.H. Johnsen, K.A. Arntzen, E.B. Mathiesen // Stroke – 2012. – Vol. 43 (7). - P. 1818 – 1823.

65. Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. - № 3. – С. 12 – 17.

66. Березин А.Е., Лисова О.А. Васкулярный эндотелиальный фактор роста 1 как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии. Результаты одногодичного исследования. Часть I. // Международный неврологический журнал. – 2014. - № 1 (63). – С. 61 – 66.

67. Березин А.Е., Лисова О.А. Васкулярный эндотелиальный фактор роста 1 как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии. Результаты одногодичного исследования. Часть II. // Международный неврологический журнал. – 2014. - № 6 (68). – С. 124 – 130.

68. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Взаимосвязь провоспалительной активации и тяжести стенотических поражений брахиоцефальных артерий атеросклеротической природы у больных с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2007. - № 216. – С. 14 – 18.

69. Zhang, Y. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk / Y. Zhang, J. Tuomilehto, P. Jousilahti, Y. Wang, R. Antikainen, G. Hu // *Stroke* – 2012. – Vol. 43 (6). – P. 1768 – 1774.

70. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women / Iso H., Rexrode K.M., Stampfer M.J. et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 304–312.

71. Fish consumption and risk of stroke in men / He K., Rimm E.B., Merchant A. et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 3130–3136.

72. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of danish men and women / Johnsen S.P., Overvad K., Stripp C. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78. – P. 57–64.

73. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the hiroshima/nagasaki life span study / Sauvaget C., Nagano J., Allen N., Kodama K. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2355–2360.

74. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / Steffen L.M., Jacobs D.R. Jr., Stevens J. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78. – P. 383–390.

75. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke / Iso H., Sato S., Umemura U. et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 2086–2093.

76. Ariyo, A.A.. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly / Ariyo A.A., Thach C., Tracy R. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2108–2115.

77. Serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size and risk for first-ever acute ischaemic nonembolic stroke in elderly individuals / Millionis H.J., Filippatos T.D., Loukas T. et al. // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 187. – P. 170–176.

78. Apolipoprotein a-i and b and stroke events in a community-based cohort in Taiwan: Report of the Chin-Shan Community Cardiovascular study / Chien

K.L., Sung F.C., Hsu H.C. et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 39–44.

79. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke / Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C.M. et al. // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1447–1451.

80. High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population / Lindahl B., Dinesen B., Eliasson M. et al. // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 2936–2941.

81. Hedstrand, H. Statistical analysis of the reproducibility of the intravenous glucose tolerance test and the serum insulin response to this test in the middle-aged men / Hedstrand H., Boberg J. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1975. – Vol. 35. – P. 331–337.

82. The progression from hypertension to congestive heart failure / Levy D., Larson M.G., Vasan R.S. et al. // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – P. 1557–1562.

83. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: Prospective, population based cohort study / Sundstrom J., Riserus U., Byberg L. et al. // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332. – P. 878–882.

84. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care*. 1997; 20 (Suppl 1): S1–S70.

85. The serum cholesterol ester fatty acid composition but not the serum concentration of alpha tocopherol predicts the development of myocardial infarction in 50-year-old men: 19 years follow-up / Ohrvall M., Berglund L., Salminen I. et al. // *Atherosclerosis*. – 1996. – Vol. 127. – P. 65–71.

86. Warensjo, E. Fatty acid composition and estimated desaturase activities are associated with obesity and lifestyle variables in men and women / Warensjo E., Ohrvall M., Vessby B. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 16. – P. 128–136.

87. Sensitive and specific two-site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulin, 65–66 split and 32–33 split proinsulins / Sobey W.J., Beer S.F., Carrington C.A. et al. // *Biochem. J.* – 1989. – Vol. 260. – P. 535–541.

88. Nikkari, T. Serum fatty acids and coronary heart disease in finnish populations/ T. Nikkari // *Prog. Lipid. Res.* – 1986. – Vol. 25. – P. 437–450.
89. Vessby, B. Dietary carbohydrates in diabetes / B. Vessby // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 59. – 742S–746S.
90. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men / Sundstrom J., Lind L., Arnlov J. et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2346–2351.
91. Fatty acid dietary intake and the risk of ischaemic stroke: A multicentre case-control study. Ufa study group / Ricci S., Celani M.G., Righetti E. et al. // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 244. – P. 360–364.
92. Khor, G.L. Dietary fat quality: A nutritional epidemiologist's view / G.L. Khor // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 13. – S22.
93. Reduced or modified dietary fat for prevention of cardiovascular disease / Hooper L., Summerbell C.D., Higgins J.P. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010: CD002137.
94. Lanzmann-Petithory, D. Alpha-linolenic acid and cardiovascular diseases / D. Lanzmann-Petithory // *J. Nutr. Health Aging.* – 2001. – Vol. 5. – P. 179–183.
95. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart study / Djousse L., Folsom A.R., Province M.A., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 77. – P. 819–825.
96. Alpha-linolenic acid and riluzole treatment confer cerebral protection and improve survival after focal brain ischemia / Heurteaux C., Laigle C., Blondeau N. et al. // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 137. – P. 241–251.
97. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 1647–1653.
98. Gaw, A. Plasma lipoprotein (a) [lp(a)] concentrations and cardiovascular events in the elderly: Evidence from the prospective study of pravastatin in

the elderly at risk (prosper) / Gaw A., Murray H.M., Brown E.A. // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 180. – P. 381–388.

99. Utermann, G. The mysteries of lipoprotein(a) / G. Utermann // *Science*. – 1989. – Vol. 246. – P. 904–910.

100. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis / Hajjar K.A., Gavish D., Breslow J.L., Nachman R.L. // *Nature*. – 1989. – Vol. 339. – P. 303–305.

101. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion / Phillips D.I., Clark P.M., Hales C.N., Osmond C. // *Diabet. Med.* – 2004. – Vol. 11. – P. 286–292.

102. Kannel, W.B. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study / Kannel W.B., Wolf P.A., Verter J. // *JAMA*. – 1983. – Vol. 250. – P. 2942–2946.

103. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. // *Lancet*. – 2000. – Vol. 345. – P. 765–774.

104. Shinton, R. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke / Shinton R., Beevers G. // *BMJ*. – 1989. – Vol. 298. – P. 789–794.

105. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study / Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 983–988.

106. Comparison of different procedures to identify probable cases of myocardial infarction and stroke in two Swedish prospective cohort studies using local and national routine registers / Merlo J., Lindblad U., Pessah-Rasmussen H. et al. // *Eur. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 235–243.

107. Липовецкий Б.М. Инфаркт, инсульт, внезапная смерть. Факторы риска, предвестники, профилактика / Б.М. Липовецкий. – Санкт – Петербург: «СпецЛит», 2015. – 191 с.

108. Abu-Odah, H. Risk Factors of Stroke in Patients Admitted in European Gaza Hospital, Gaza Strip: A Case Control Study in Medical Unit Setting / Abu-Odah H., Abed Y., Abu-Hamad B. // *J. Neurol. Disord. Stroke.* – 2014. – Vol. 2(3). – P. 1073.

109. Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women / Bernstein M., Pan A., Rexrode M., Stampfer M., Hu B., et al. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 637- 644.

110. Cerebrovascular Diseases and Associated Risk Factors in WHO Eastern Mediterranean Countries / Boutayeb A., Derouich M., Boutayeb W. and Lamlili E. // *Cardiology and Angiology: An International Journal.* – 2014. – Vol. 2(1). – P. 62-75.

111. Ding, L. Optimal dietary habits for the prevention of stroke / Ding L. and Mozaffarian D. // *Semin. Neurol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 11–23.

112. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women / Fung T., Stampfer M., Manson J. et al. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2014-2019.

113. Gariballa, S. Nutritional factors in stroke / S. Gariballa // *British Journal of Nutrition.* – 2000. – Vol. 84. – P. 5-7.

114. Hankey, G. Nutrition and the risk of stroke / G. Hankey // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 66–81.

115. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke / Hu G., Tuomilehto J., Silventoinen K. et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1420-1427.

116. Body mass index, waist circumference and waist: hip ratio as predictors of cardiovascular risk / Huxley R., Mendis S., Zheleznyakov E. et al. // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2010. – Vol. 64. – P. 16–22.

117. Abdominal Obesity is a Risk Factor for Ischemic Stroke / Rahman T., Uzzaman H., Islam M. et al. // *Bangladesh Journal of Neuroscience.* – 2010. – Vol. 27 (2). – P. 69-73.

118. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women / Rexrode K., Hennekens C., Willett W. et al. // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 1539-1545.

119. Contribution of Obesity and Abdominal Fat Mass to Risk of Stroke and Transient Ischemic Attacks / Winter Y., Rohrmann S., Linseisen J. et al. // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 3145.

120. Strazzullo, P. Excess body weight and incidence of stroke / P. Strazzullo, L. D'Elia, G. Cairella, F. Garbagnati, F.P. Cappucio, L. Scalfi // Stroke – 2010. – Vol. 41 (5). - P. 418 – 426.

121. Парфенов М.Г., Чугунова С.А., Николаева Т.Я. и др. Генетическая гетерогенность артериальной гипертензии, предшествующей развитию ишемического и геморрагического инсультов // Молекулярная медицина. – 2008. – № 2. - С. 55 – 59.

122. Гулевская Т.С. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов. - М.: Медицина. - 2009. - 296 с.

123. Евзельман М.А., Макеева М.А. Течение острого ишемического инсульта у больных с нарушением углеводного обмена // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. - №2. – С. 64 – 66.

124. Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Лагода О.В., Танащян М.М. Нарушение углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. - № 1. – С. 20 – 24.

125. Антонова К.В., Танащян М.М., Максимова М.Ю., Никонов А.А., Романцова Т.И. Состояние углеводного обмена у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – 2015. – С. 62 – 63.

126. Антонова К.В., Танащян М.М., Максимова М.Ю., Никонов А.А., Романцова Т.И. Течение острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – 2015. – С. 66.

127. Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – № 3. – С. 5 – 11.

128. Daley, S. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. / Davey S., Bracha Y., Svendsen K. etc al. // Ann. Intern. Med. - 2005. – Vol. 142. - P. 313 – 322.

129. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women / Qureshi I., Suri F., Kirmani F., Divani A. // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. e74–e76.

130. Shah, R. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke / Shah R. and Cole J. // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 8(7). – P. 917-932.

131. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease / Wannamethee G., Lowe G., Shaper G. et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1765-1773.

132. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women / Fung T., Malik V., Rexrode K. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89. – P. 1037-1042.

133. Risk Factors for Stroke: A Hospital Based Descriptive Study in North India / Jan R., Gupta R., Singh P. et al. // International Journal of Stroke Research. – 2015. – Vol. 3(1). – P. 1-5.

134. Kokubo, Y. Traditional risk factor management for stroke: a never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity / Y. Kokubo // Curr. Opin. Neurol. – 2012. – Vol. 25. – P. 11-17.

135. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk / Malik V., Popkin B., Bray G. et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1356–1364.

136. Physical activity and stroke risk / Alevizos A., Lentzas J., Kokkoris S. et al // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59(8). – P. 922-930.

137. Australian Institute of Health and Welfare (2015). Physical inactivity, Available: <http://www.aihw.gov.au/risk-factors-physical-inactivity/>.

138. Comparative Quantification of Health Risks "Physical inactivity" / Bull F., Armstrong T., Dixon T. et al. // WHO Library Cataloguing-in- Publication Data, 2005: WHO, Geneva.

139. Centers for Disease Control and Prevention (2015). Physical Activity Has Many Health Benefits, Available: <http://www.cdc.gov/health.gov/paguidelines/guidelines/chapter2.aspx>.

140. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council / Gordon F., Gulanick M., Costa F., et al. // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35(5). – P. 1230-1240.

141. Physical activity and stroke, A meta-analysis of observational data / Wendel-Vos W., Schuit J., Feskens M. et al. // *International Journal of Epidemiology*. – 2004. – Vol. 33. – P. 787-798.

142. Physical activity and risk of ischemic stroke in the Northern Manhattan Study / Willey J., Moon Y., Paik M. et al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73 (24). – P. 1774–1779.

143. Соколова А.А., Лебедев И.А. Структура, патогенетические особенности и факторы риска мозгового инсульта у лиц, работающих вахтовым методом в Ханты – Мансийском автономном округе (по данным популяционного регистра) // *Клиническая неврология*. – 2011. - № 3. – С. 33 – 35.

144. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Мазур С.Г. Возрастные особенности метаболизма и церебральной гемодинамики у больных ишемическим инсультом // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – 2015. – С. 6 – 7.

145. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. - №9. – С. 17 – 26.

146. Ветрогон Ф.Г., Микава Н.Г. Сравнительное изучение семейного фонда при ишемическом и геморрагическом инсульте атеросклеротического генеза // Восьмой Всесоюзный съезд неврологов, психиатров и наркологов. Тезисы докладов под ред. Академика Г.В. Морозова. – 1988. – Т. III. – С. 47. – 49.

147. Чиныбаева Л.А., Каражанова Л.К., Капакова М.А. Семейная предрасположенность к инсульту // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2. Инсульт. – 2009. - №5. – С. 27 – 31.

148. Балановский О.П., Пшеничников А.С., Фролова С.А. и др. Основные черты митохондриального генофонда восточных славян // Медицинская генетика. – 2010. - № 1. – С. 29 – 36.

149. Сорокина И.Н., Крикун Е.Н., Чурносков М.И. Проверка адекватности частного подхода к отбору фамилий населения Юга Центральной России методом Нея // Медицинская генетика. – 2012. - № 8. – С. 13 – 19.

150. Третьякова Н.Н. Эпидемиология и этнические особенности инсульта в г. Якутске (по данным регистра): Автореф.дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.13 / Третьякова Наталья Николаевна. – Москва, 2006. – 38 с.

151. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А., Шетова И.М. Генетические аспекты ишемического инсульта // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 5. - С. 28 – 31.

152. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к

ишемическому инсульту // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2016. – Т. 10. - № 1. – С. 65 – 72.

153. Гинтер Е.К., Иллариошкин С.Н. Достижения генетики и геномики в неврологии // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2012.- №8. – С. 14 – 19.

154. Гуров Э.В., Топчиева Л.В., Коломейчук С.Н., Малышева И.Е., Корнева В.А. Роль полиморфного маркера -344Т/С гена альдостеронсинтазы в генетической предрасположенности жителей Карелии к сердечно-сосудистым заболеваниям // *Медицинская генетика.* – 2011. - №5. – С. 28 – 31.

155. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Маркова В.В. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырех этнических групп Сибирского региона // *Медицинская генетика.* – 2010. - №5. – С. 24 – 33.

156. Шетова И.М., Тимофеев Д.Ю., Шамалов Н.А., Бондаренко Е.А., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Скворцова В.И. Ассоциация ДНК-маркера rs1842993 с риском развития кардиоэмболического инсульта у лиц славянской популяции // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* Выпуск 2. Инсульт. – 2012. - №3. – С. 38 – 41.

157. Бабушкина Н.П., Буйкин С.В., Боткина О.Ю. и др. Анализ полиморфизма генов подверженности к многофакторным заболеваниям человека в онтогенетическом аспекте // *Медицинская генетика.* – 2012. - Т. II. - № 11 (125). – С. 21 – 31.

158. Бондаренко Е.А., Шетова М.И., Шамалов Н.А. и др. Анализ ДНК – маркеров и предрасположенности к острому ишемическому инсульту в российской и молдавской популяциях // *Генетика.* – 2011. – Т. 47. - №11. – С. 1393 – 1401.

159. Meschia, J.F. The Siblings With Ischemic Stroke Study investigators. Siblings with ischemic stroke study. Results of a genome-wide scan for stroke

loci / J.F. Meschia, M. Nalls, M. Matarin et al. // *Stroke* – 2011. – Vol. 42 (10). - P. 2726 – 2732.

160. Lanktree, M.B. Advances in genomic analysis of stroke. What have we learned and where are we headed? // *Stroke* – 2010. – Vol. 41 (4). - P. 825 – 832.

161. Simon, R.P. Can genes modify stroke outcome and by what mechanisms? / R.P. Simon, R. Meller, A. Zhou, D. Henshall // *Stroke* – 2012. – Vol. 43 (2). - P. 286 – 291.

162. Пузырев В.П., Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. и др. Анализ мультилокусных генотипов, гаплотипов и оценка параметров неравновесия по сцеплению по полиморфным вариантам генов-кандидатов многофакторных заболеваний в сибирских популяциях // *Медицинская генетика*. – 2011. - № 2. – С. 36 – 47.

163. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезни сердечно-сосудистого континуума // *Медицинская генетика*. – 2009. - № 3. – С. 31 – 37.

164. Касапова Е.Н. Распределение аллелей гена GP IIIa среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: Автореф.дис. ...канд. мед. наук: 03.00.15 / Евгения Николаевна Касапова. – Москва, 2007. – 93 с.

165. Авдоница М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1 α , CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. - №2. – С. 51 – 54.

166. Боцина, А.Ю. Роль полиморфных вариантов гена индуцибельной NO-синтазы в формировании инфаркта мозга у больных с каротидным ишемическим атеротромботическим инсультом: Автореф.дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.13 / Александра Юрьевна Боцина. – Москва, 2009. – 21 с.

167. Кобылина О.В., Гехт А.Б., Фаворова О.О., Николаева Т.Я., Гусев Е.И. Генетические аспекты ишемического инсульта // *Журнал неврологии и*

психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2. Инсульт. – 2008. - №23. – С. 49 – 55.

168. Кобылина О.В. Клинико-генетическая характеристика ишемического инсульта у якутов трудоспособного возраста: Автореф.дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.13 / Кобылина Ольга Васильевна. – Москва, 2010. – 26 с.

169. Скороходов А.П., Дутова Т.И. Анализ полиморфизма генов, определяющих носительство гипергомоцистеинемии при повторных ишемических инсультах у лиц молодого и среднего возраста // Неврологический вестник. – 2013. – Т. XLV, вып. 1. – С. 40-44.

170. Сердюк, И.Е. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом: Автореф.дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.13 / Сердюк Ирина Евгеньевна. – Москва, 2008. – 22 с.

171. Николаева Т.Я. Ишемический инсульт в восточно-сибирском регионе: эпидемиология, факторы риска, клинические – генетические и нейроиммунные механизмы: Автореф.дис. ...канд. мед. Наук: 14.00.13 / Николаева Татьяна Яковлевна. – Москва, 2006. – 22 с.

172. Львова О.А., Ковтун О.П., Чегодаев Д.А. Генетически детерминированные нарушения гемокоагуляции как причина ишемических инсультов у детей // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Выпуск 2. Инсульт. – 2011. - №12. – С. 3 – 8.

173. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Танащян М.М., Шабалина А.А., Костырева М.В. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. - № 1. – С. 6 – 12.

174. Ажермачева М.Н., Алифрова В.М., Плотников Д.М. и др. Показатели эндотелиальной дисфункции и реологические свойства крови в остром периоде ишемического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. - № 1. – С. 14 – 18.

175. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 928н г. Москва "Об утверждении Порядка оказания ме-

дицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения" // Российская газета, 25 апреля 2013, спецвыпуск №6066(0).

176. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: «Практика», 1999. – 467 с.

177. TT Genotype of the Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism is an Important Determinant for Homocysteine Levels in Multi-Ethnic Malaysian Ischaemic Stroke Patients / E.H.M. Mohamed, K.S. Tan, J.M. Ali, Z. Mohamed // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2011. – Vol. 40. – P. 186-191.

178. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216 (1). – P. 151–156.

179. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants / Bentley P., Peck G., Smeeth L. et al. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5 (2): e9136.

180. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В.И. Корчгин, К.О. Мионов, О.П. Дрибноходова // Анналы неврологии. – 2016ю – Т. 10, №1. – С. 65-75.

181. Tao, H.M. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis / Tao H.M., Chen G.Z. // Neurosci. Res. – 2009. – Vol. 64 (3). – P. 311–316.

182. Genome-wide association study using a high-density single nucleotide polymorphism array and case-control design identifies a novel essential hypertension susceptibility locus in the promoter region of endothelial NO synthase / Salvi E., Kutalik Z., Glorioso N. et al. // Hypertension. – 2012. – Vol. 59 (2). – P. 248–255.

183 Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Савин А.А. и др. Роль апоптотических факторов в повреждении нервной ткани и восстановлении ее функцио-

нирования после ишемического инсульта // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14. № 2. – С. 156-163.

184. Сергеева С.П., Савин А.А., Бреславич И.Д. и др. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. № 3. – С. 29-35.

185. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р. и др. Возможные пути нормализации когнитивных функций и психоэмоционального состояния, а также улучшения качества жизни у пациентов после инсульта // Нервные болезни. – 2017. № 1. – С. 32-40.

186. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.Р. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга. Особенности этиопатогенеза, диагностики и терапии // Эффективная фармакотерапия. – 2018. № 1. – С. 10-14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

GP1a – тромбоцитарный рецептор фибриногена