

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**МИНИБАЕВА ГУЗЕЛЬ МУДАРИСОВНА**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ И  
ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.11 - нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Новикова Лилия Бареевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Викторова Татьяна Викторовна

Уфа - 2020

Оглавление	
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	10
1.1 Факторы риска развития ишемического инсульта.....	13
1.2 Лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные методы диагностики ишемического инсульта.....	16
1.3 Патогенетические аспекты ишемического инсульта.....	21
1.4 Молекулярно-генетические аспекты ишемического инсульта.....	22
1.5 Связь патогенеза ишемического инсульта и МикроРНК.....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Молекулярно-генетические методы исследования.....	31
2.2 Статистические методы обработки результатов исследования.....	33
ГЛАВА 3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	35
3.1 Неврологическая характеристика больных с транзиторной ишемической атакой.....	43
3.2 Неврологическая характеристика больных с легкой степенью тяжести ишемического инсульта.....	44
3.3 Неврологическая характеристика больных со средней степенью тяжести ишемического инсульта.....	45
3.4 Неврологическая характеристика больных с тяжелым ишемическим инсультом.....	46
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
4.1 Результаты определения С-реактивного белка.....	56
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	58
5.1 Экспрессия гена CD46 у пациентов с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта.....	58
5.2 Уровень представленности транскриптов miRNA185 с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта.....	61
5.3 Уровень представленности транскриптов miRNA19a с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта.....	64
5.4 Уровень представленности транскриптов miRNA20a с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта.....	68
5.5 Прогнозирование степени тяжести ишемического инсульта на основе экспрессии miRNA20a.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Одним из наиболее актуальных заболеваний, имеющих большую медико-социальную значимость в Российской Федерации, является ишемические инсульты. В стране стабильно наблюдается высокая доля в структуре заболеваемости и смертности населения [40, 57, 61,68].

Каждый год от инсульта в мире стадает более 15 миллионов человек. Это приводит к 5 миллионам смертельных исходов и еще 5 миллионам случаев инвалидности [123, 131]. Из года в год наблюдается снижение возраста заболевания. Нередко болеют лица трудоспособного возраста, как у мужчин, так и женщин [20].

В Российской Федерации заболеваемость и смертность от инсульта остаются на достаточно высоком уровне [20]. Частота инсультов составляет, до 400 случаев на 100 тысяч населения [18, 57, 68].

Степень инвалидизации среди перенесших инсульт людей достигает 3,2 на 10 000 населения. Через пол года после перенесенного инсульта практически у половины наблюдаются когнитивные нарушения [21], у половины пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями развивается деменция через 5 лет [47].

Рост распространенности ишемического инсульта (ИИ), высокая смертность и тяжелые последствия заболевания позволяют рассматривать проблему цереброваскулярного инсульта с позиции высокой социальной значимости [35].

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время проблемой диагностики ИИ является трудность дифференциации кардио генеза эмбола и эмбола с артерии. Разработка биомаркеров для дифференциальной диагностики представляется актуальной. В ранее проведенных исследованиях была показана группа мРНК, которые

потенциально могут классифицировать пациентов с ИИ по их различным подтипам инсульта [145, 146]. Среди этих мРНК был выделен ингибитор каскада комплемента, кластер дифференцировки 46 (CD46), который был представлен в разном количестве при атеротромботическим инсульте (АТИ) и кардиоэмболическим инсульте (КЭИ). Это показывает, что каскад комплемента дерегулируется во время ИИ и, следовательно, может быть потенциальным биомаркером ИИ. Таким образом, исследование экспрессии CD46 и регулирующих ее микроРНК при различных подтипах ИИ, представляется актуальной научной задачей.

МикроРНК - это класс коротких (18–22 нуклеотидов) эндогенно экспрессируемых некодирующих РНК, которые действуют как регуляторы экспрессии генов посредством РНК-интерференции. Определен ряд микроРНК имеющих сайты связывания с мРНК гена CD46 и способных влиять на посттранскрипционную регуляцию его экспрессии. Следовательно, можно предположить, что эти молекулы могут оказаться потенциальными биомаркерами для дифференциации АТИ и КЭИ.

Таким образом, генетические аспекты ИИ, в частности анализ роли микроРНК в патогенезе развитие инсульта представляют собой актуальную малоисследованную научную проблему, что определило цель нашей работы.

**Цель исследования:** определить новые диагностические маркеры разных подтипов и тяжести течения ИИ на основе клинических показателей, уровня экспрессии гена CD46 и регулирующих его микроРНК.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую характеристику больных ИИ, определить основные факторы риска развития инсульта у этих больных.
2. Провести анализ результатов лабораторных, инструментальных и нейровизуализационных методов исследования у больных ИИ.

3. Определить уровень экспрессии гена CD46 и регулирующих его микроРНК у больных ИИ.
4. Изучить ассоциацию экспрессии микроРНК, оказывающую посттранскрипционное влияние на уровень экспрессии CD46 с клиническими подтипами ИИ.
5. Разработать модель прогнозирования степени тяжести ИИ.

### **Научная новизна**

Впервые изучен уровень экспрессии гена CD46 и регулирующих его микроРНК у больных с типами острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и клиническими подтипами ИИ.

Впервые установлена взаимосвязь уровня экспрессии микроРНК с ТИА, АТИ и КЭИ.

Показаны половые различия экспрессии гена CD46 при различных подтипах ИИ.

Впервые показано, что у больных средней степени тяжести и тяжелым ИИ изменяется кратность экспрессии miRNA19a и miRNA20a.

Впервые проведен сравнительный анализ уровня экспрессии CD46 и регулирующих его микроРНК с тяжестью ИИ, КН и результатами КТ головного мозга.

Разработан способ прогнозирования степени тяжести ИИ на основе определения кратности экспрессии микроРНК-20a.

### **Научно-практическая значимость**

Изучение уровня экспрессии гена CD46 и микроРНК, оказывающую посттранскрипционное влияние на его уровень, позволило выявить маркеры тяжести течения ИИ.

Практическое значение диссертационного исследования заключается в использовании данных экспрессии CD46 и регулирующих его микроРНК как диагностических и прогностических биомаркеров клинических подтипов ИИ.

Материалы работы могут быть использованы в учебном процессе на медицинских и биологических факультетах ВУЗов, а также на курсах последипломного образования врачей.

**Методология и методы исследования:** для исследования использовался методологический подход к изучению клинико-генетических взаимосвязей. В работе использовались: сравнительно-сопоставительный, клинический, лабораторный, инструментальный, молекулярно-генетический и статистический методы.

Исследование проводилось в три этапа.

Первый этап включал в себя анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных указанной проблематике.

Второй этап: углубленное обследование 163 пациентов. На этом этапе были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. На основании поставленных цели и задач были сформированы 3 группы пациентов в возрасте от 36 до 89 лет:

- I группа состояла из 52 больных с ТИА, поступивших в стационар в первые 24 часа с момента заболевания, мужчины (44%) и женщины (56%) в возрасте от 51 до 89 лет (средний возраст  $66,09 \pm 2,119$ );

- во II группе - 51 пациент, у которых диагностирован АТИ в первые 24 часа с момента заболевания, мужчины (69%) и женщины (31%) в возрасте от 36 до 88 лет (средний возраст  $65,19 \pm 3,13$ );

- III группа – 60 пациентов с КЭИ в первые 24 часа с момента заболевания: мужчины (53%) и женщины (47%) в возрасте от 44 до 85 лет (средний возраст  $70,30 \pm 2,22$ ).

На третьем этапе целью изучения роли гена CD46 и микроРНК в развитии ИИ нами проведен молекулярно-генетический анализ экспрессии гена CD46 и регулирующих его экспрессию микроРНК (miRNA185, miRNA19a, miRNA 20a) в 3 группах, состоящих из 62 пациентов, из которых ТИА – 21 пациент; АТИ – 21 больных, КЭИ - 20 человек и 18 практически здоровых индивидов в возрасте от 50 до 70 лет без признаков неврологической патологии и сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Основными факторами риска для пациентов с АТИ явились атеросклероз (АС) и курение. Для пациентов с КЭИ - ишемическая болезнь сердца (ИБС) с наличием ФП, артериальная гипертензия (АГ) и ожирение.
2. Количество С-реактивного белка в сыворотке крови было повышенным в группе больных с АТИ – 40,4 мг/л по сравнению с КЭИ – 21 мг/л.
3. Уровень экспрессии гена CD46, miRNA185, miRNA19a и miRNA20a ассоциирован с типами ОНМК и подтипами ИИ.
4. Кратность экспрессии miRNA20a является прогностическим признаком степени тяжести инсульта.

#### **Степень достоверности и апробации результатов**

Осуществление достоверности достигалось путем применения современных методов обследования с достаточным объемом выборки (163 пациента). Статистическую значимость при поиске различий между группами оценивали с помощью Т-критерия Стьюдента, критерия Фишера, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Всем пациентам, включенным в исследование, производился забор крови с дальнейшим тестированием. Молекулярно-генетический анализ проводили методом ПЦР на амплификторе «RotorGeneQ»

(QIAGEN) с использованием реактивов фирмы «Евроген». Все методики исследования четко соблюдены.

Протокол исследования одобрен на этическом комитете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №9 от 25.09.2019).

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на: 78-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», (Уфа, 2013), Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2013» (Москва, 2013), III Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2018).

Диссертация апробирована на проблемной комиссии совместно с кафедрой неврологии ИДПО БГМУ (протокол №2 от 15.06.2020).

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД – Медицина» г.Уфа. Основные положения и выводы диссертации используются в клинической, научной и педагогической деятельности на кафедре неврологии Института дополнительного профессионального образования «Башкирского государственного медицинского университета», а также на кафедре биологии «Башкирского государственного медицинского университета» при преподавании дисциплины «Геном человека».

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией Министерства Образования и науки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 1 статья в зарубежном журнале ECronicalNeurology [PubMed] [ICMJE]



[GoogleScholar]. Получен патент на изобретение №2712105 от 24 января 2020г. «Способ диагностики степени тяжести ишемического инсульта».

**Личный вклад авторов** в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии во всех этапах процесса. Автором лично проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной научной литературы, определены основные идеи и дизайн исследования. Проведены обследование пациентов, забор крови и генетическое исследование (выделение РНК, подбор праймеров и анализ экспрессии генов, микроРНК). Статистическая обработка и анализ полученных данных проведены автором самостоятельно. По итогам полученных результатов подготовлены достоверно обоснованные выводы и представлены практические рекомендации, основные публикации, получен патент на изобретение РФ.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами, 2 рисунками. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы.

Список литературы содержит 232 источника, из них отечественных 79 и иностранных 153.

## **ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Труды академика Академии медицинских наук СССР Е.В. Шмидт и его учеников, положили основу для современного представления о поражениях головного мозга сосудистого генеза. Сформировалась новая область знаний «ангионеврология». Данная область знаний изучает причины и патогенез сосудистых заболеваний нервной системы. В перечень вопросов изучаемых данной областью знаний, также входит разработка новых и адекватных методов диагностики, профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в том числе хирургических и ангиопластических методов [64].

На современном этапе развития медицинской науки ангионеврология остается одной из наиболее быстро развивающихся областей нейробиологии. Ежегодно создаются новые методы диагностики и лечения. Одним из важных достижений ангионеврологии последних лет является создание современной концепции гетерогенности ИИ [68]. Основа гетерогенности заключается в множественности этиологических факторов приводящих к развитию ишемии головного мозга. ИИ может являться последствием многих патологических состояний системы кровообращения. Данные вопросы обуславливают выраженный полиморфизм клинической картины ИИ. Данные исследования позволили расширить представление об ИИ, выделить разные подтипы ИИ [10].

Перечень различных патогенетических подтипов ИИ увеличивается с накоплением знаний о физиологии и мозгового кровообращения в норме и патологии, механизмах его регуляции, роли сердечных, эндотелиальных, иммунных, наследственных и других факторов в обеспечении адекватной церебральной перфузии.

По существующей классификации патогенетических подтипов ИИ, разработанной в Научном центре неврологии РАН нарушения мозгового кровообращения (НМК) делятся на типы: атеротромботический - 34%, кардиоэмболический - 22%, гемодинамический - 15%, лакунарный - 22%, гемореологический микроокклюзия - 7% [11,68].

Атеротромботические инсульты (АТИ) в 47% случаев вызваны тромбозом экстра- или внутрисерепных сосудов, в 13% - артериоартериальной эмболией, главным образом из-за разрушения и отрывы «нестабильных» бляшек атеросклеротического генеза. Патоморфологическими признаками подобных бляшек являются наличие очагов воспаления, инфильтрация макрофагами, оболочка липидным ядром, разрушение эндотелия с поверхностным скоплением тромбоцитов, трещины и рассечение [49].

На втором месте по распространенности ИИ является противоположный по патогенезу кардиоэмболический инсульт (КЭИ). По данным мировой литературы, от 30% до 40% всех случаев ИИ, развиваются вследствие кардиоцеребральной эмболии [17, 74, 183]. Существует много форм патологии сердца, которые могут являться источниками для церебральной эмболии [10, 11, 12]. Основное значение в развитии КЭИ определяется для фибрилляции предсердий, генез которых может быть различен [7], фибрилляция служит причиной 40-50% всех случаев КЭИ [75], и увеличивает риск развития инсульта в 3-4 раза [7, 23]. Наиболее значимые причины для КЭИ по мнению З.А. Суслиной с соавторов [67] является мерцательная аритмия, не связанная с ревматическим заболеванием сердца (22%), за которым следует кардиосклероз после инфаркта (16%), пороки сердца вызванные ревматическими заболеваниями (15%), пролапс клапана митрального с разрушением миксоматозной листовки (8%), протезированием клапанов сердца (7%), дилатационной кардиомиопатией и открытым овальным отверстием (7%).

Лакунарный инсульт (ЛИ) развивается из-за поражения и окклюзии мелких внутримозговых артерий. Доля данного подвида ИИ составляет 22-25% от общего числа. Нередко ЛИ встречается чаще, чем описано в мировой литературе, из-за

его бессимптомного течения и, соответственно, может быть проверен с помощью нейровизуализации. Результаты исследований с использованием методов нейровизуализации указывают на большое количество «тихих» лакунарных очагов или небольших глубоких инфарктов. Несмотря на отсутствие клинической картины «тихих» поражений, диагностику лакунарных инсультов следует начинать как можно раньше, и это имеет фундаментальное значение, поскольку они являются фактором риска развития рецидивирующих сосудистых событий и сосудистой деменции [47]. Частыми причинами развития таких изменений в сосудах головного мозга являются гипертония, атеросклероз и сахарный диабет 2 типа (СД). В результате окклюзионного поражения терминальных артерий развивается небольшой глубокий (лакунарный) инфаркт в области подкорковых ядер округлой формы диаметром менее 15 мм [63].

Гемодинамический механизм нарушения мозгового кровообращения основан на дисбалансе между кровообращением мозга и возможностью его обеспечения, в то время как причиной снижения перфузии могут быть атеросклеротические поражения артерий, артериальные деформации, диссоциация Круг Виллиса и гипоплазия артерий [67].

В основе патогенеза инсульта по типу гемореологического микроокклюзии нет таких этиологических факторов, как атеросклеротические поражения, гипертония, васкулит, диабет 2 типа, гиперхолестеринемия, патология сердца, и нет гематологической патологии установленной этиологии - коагулопатии антифосфолипидный синдром [46]. Частота развития составляет 7-9%, основным признаком являются гемореологические нарушения: повышенная агрегация тромбоцитов, повышенный гематокрит, нарушение фибринолиза и гемостаза, повышение гомоцистеина. В центре внимания находятся вещества головного мозга и неврологические расстройства легких [79].

В современно клинической практике все чаще применяется классификатор TOAST [81]. Данная класификация разделяет атеротромботический,

кардиоэмболический, лакунарный подтипы ИИ. Однако есть отличия от отечественных систем классификации, например центра неврологии РАН [6].

### **1.1 Факторы риска развития ишемического инсульта**

С эпидемиологической точки зрения этиология заболевания включает в себя сложное взаимодействие многочисленных факторов окружающей среды и образа жизни (климата, диеты, физической активности, психологических особенностей личности) и генетических факторов. По данным ВОЗ, существует более 200 факторов риска развития ИИ, среди которых выделяют корригируемые (модифицируемые) - артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз (АС), сахарный диабет (СД), дислипидемия, гиподинамия, избыточный вес, вредные привычки, стресс, и некорригируемые (немодифицируемые) - возраст, пол, наследственность, раса [41, 66, 68].

В рамках многих исследований показано, для пациентов перенесших ИИ характерно значительное ухудшение качества жизни [45]. Более чем у 90% обнаруживается артериальная гипертензия (АГ), у 75% патология сердца [67].

Одним из важнейших корригируемых факторов риска развития инсульта является АГ [15, 49, 76]. Изучение патогенеза АГ стало возможным только после открытия бескровного метода измерения АД.

Было показано, что острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) развивается у 26-32% пациентов с повышенным артериальным давлением [38]. В России более 70% пациентов с инсультом страдают гипертензией [65]. Была обнаружена прямая связь между риском сосудистых катастроф и уровнем артериального давления: повышение артериального давления выше 115/75 мм рт.ст. сопровождается одновременным увеличением сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития ИИ возрастает примерно в 3 раза при повышении АД более чем 160/95 мм рт. ст, по сравнению с теми, у кого артериальное давление ниже 140/90 мм рт. ст. и 10 раз, если артериальное давление выше 200/115 мм рт.

ст. [16, 56, 230]. В результате метаанализа было показано, что относительный риск образования ОНМК увеличивается с увеличением артериального давления; Данные других 9 проспективных исследований продемонстрировали прямо пропорциональную взаимосвязь между артериальным давлением и частотой возникновения ишемической болезни сердца. Эти исследования показали, что снижение диастолического артериального давления приводит к снижению риска инсульта, т. е. гипертония влияет в большей степени на риск развития инсульта, чем ишемическая болезнь сердца [46, 77, 210]. На это также указывает структура осложнений гипертонического криза. ОНМК при гипертоническом кризе может развиться у 67% больных, второй по частоте ИМ - у 16,0% [4, 12]. В Российской Федерации в структуре заболеваемости на первый план выходят заболевания, связанные с повышенным артериальным давлением: 7801,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [26, 34, 38, 50]. При этом наблюдается очень низкая приверженность терапии гипертонии [3]. В РФ регулярно контролируют свое давление не более 9-16%, тогда как в западных странах этот показатель достигает 35%. АГ вызывает изменения в мелких артериях и капиллярах: плазмораги, гиалиноз, артериосклероз, артериолонекроз. АГ является не просто сопутствующим заболеванием, а причиной, которая вызывает метаболические и морфологические изменения в состоянии свертывающей и антикоагулянтной систем крови [34, 42, 63].

Исследование Framingham показало, что вероятность развития ишемической болезни сердца у лиц моложе 40 лет выше у мужчин - 48%, по сравнению с представителями женского пола - 31 % [67, 139]. Частота ИИ среди мужчин в возрасте 40–70 лет выше [213, 214]. Смертность от заболеваний ССС у мужчин, у мужчин трудоспособного возраста, выше, чем у женщин. Мужчины в 3-4 раза более подвержены инфаркту миокарда, чем женщины [140, 192]. При ИМ у женщин смертность в стационаре в 2,5 раза выше [169].

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) являются еще одной частой нозологией среди сосудистых заболеваний головного мозга. Зачастую может

наблюдается восстановление многих функций и пострадавших структур при ТИА, тем не менее, зачастую у подобных больных наблюдается высокий риск развития более тяжелых заболеваний головного мозга связанных с необратимой ишемией. [128]. Поэтому пациентам с ТИА необходимо быстрое комплексное обследование. Немедленное лечение может снизить частоту возникновения инсульта, инвалидности и смертности [109, 189].

Пациенты с ТИА имеют высокий риск развития ИБ [188]. По мнению ряда авторов, в течение первого года после ТИА риск развития инсульта возрастает в 13 раз, а в течение следующих нескольких лет - в 7 раз [102, 179, 205]. Основные причины смерти больных ТИА были до 45 % — это смерть от кардиальной патологии и до 55 % — от внутримозговой гематомы или ИИ [11, 13, 55, 82, 99, 101].

По данным многих исследований было показано, что причиной ишемических нарушений у 50—55 % больных является атеросклеротическое поражение артерий крупного и среднего калибра [7, 8, 10, 11, 23, 37, 44, 55]. У 40 % пациентов поражаются магистральные артерии головы (МАГ), и составляют риск развития инсульта после ТИА от 13% в течение первого года до 35% к концу первого года [190]. Так же к одним из причин развития ТИА в 25 % является АГ [4, 5]. По данным Центра неврологии РАН, практически у 50% больных атеросклеротическому поражению сосудов сопутствует АГ. Оба патологических процесса взаимоусугубляют друг друга.

Также, фактором, который вносит большой вклад в заболевание является злоупотребление алкоголем и курение. Ассоциация ИИ и злоупотребление алкоголем замечено во многих исследованиях. Исследователи Е.И. Гусев и соавторы [18] подчеркивают влияние алкоголя на АГ, развитие фибрилляции предсердий и кардиомиопатии. Впоследствии это приводит к эмболии из камер сердца в сосуды головного мозга и увеличивая риск развития инсульта почти вдвое. Этанол увеличивает проницаемость стенок сосудов, и как следствие может

развиться отек мозга. Значение алкоголя в развитии ишемии может коррелировать с возрастом и количеством употребления.

В исследованиях S. Kiechl, C. Coabt (1994) было показано, что у более чем половины пациентов влияние алкоголя на риск развития ИИ опосредуется повышением артериального давления и изменениями реологических свойств крови. Чем выше концентрация алкоголя в тканях, тем более выражена степень нарушения реологических свойств крови [219]. Таким образом, злоупотребление алкоголем увеличивает риск развития ИИ и геморрагического инсульта. По литературным источникам, неоднократно было показано, что курение является фактором риска развития ИИ [80, 105, 142, 153, 219]. Отмечается опосредованная связь курения с ИИ через атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга и изменения реологических свойств крови [13]. Относительный риск ИИ у индивидов которые курят много в 2 раза выше, чем у умеренно курящих [124]. Пассивное курение может быть связано с повышенным риском развития инсульта [185]. Развернутый анализ 22 исследований показал, что курение ассоциировано с повышенным риском развития ИИ [199]. Запрет на курение на рабочем месте приносит пользу для здоровья и экономики [180].

## **1.2 Лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные методы диагностики ишемического инсульта**

Гематологическое исследование достаточно значимое для дифференциальной диагностики этиологии инсульта. Прогностическое значение имеют оценки уровня гематокрита, гемоглобина, эритроцитов [62]. Однако на сегодняшний день нет точных методов оценки системы свертывания крови, за исключением международного нормированного соотношения (МНО). Биохимический анализ крови, а в частности креатинин, глюкоза, мочевины, показывают нарушения и позволяют своевременно исключить вторичные метаболические нарушения головного мозга. Существуют доказательства того,



что гиперхолестеринемия может привести к «взрывному» процессу свертывания [48].

Установлено, что воспаление играет важную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний [87, 231]. С-реактивный белок (СРБ), который вырабатывается в печени, является признаком острого воспалительного ответа и представляет собой широко изученный системный маркер воспаления [115]. Значение повышенной СРБ, как маркера воспаления в клинических условиях, было предложено в литературе [91, 95, 166]. Примечательно, что в последние десятилетия СРБ был предметом интенсивного исследования, посвященного изучению его роли в урегулировании внутримозгового кровоизлияния (ICH), и в настоящее время предлагается в качестве инструмента оценки риска и прогностического маркера [114].

С-реактивный белок (СРБ) – это основной белок плазмы крови, отражающий острые воспалительные процессы в организме. В биохимическом анализе крови повышение его уровня проявляется ростом фракции альфа-глобулинов.

Внедрение методов нейровизуализации и ультразвука в клиническую практику позволило более точно и на ранней стадии диагностировать инсульт, установить этиопатогенетические связи между патологией сердца и головного мозга и выбрать тактику ведения пациентов.

Результаты, полученные с помощью ультразвуковых методик, позволили определить, что доля среди всех причин развития ИБ увеличилась в среднем до 30-39% [14, 19, 59].

Эхокардиография (эхоКГ) (трансторакальная, чреспищеводная) используется в качестве стандарта для выявления причин инсульта [29]. Такой комплексный подход с использованием эхокардиографии, ультразвукового транскраниального доплера с дуплексным сканированием является информативным и помогает выработать правильную тактику ведения пациентов [45, 53]. Трансторакальная эхоКГ позволяет выявлять теменные тромбы только в

желудочках сердца, в основном в верхушке левого желудочка. Чреспищеводная эхокардиография предпочтительна для выявления других потенциальных и существующих сердечных источников эмболии - межпредсердной перегородки и левого предсердия [2]. Благодаря внедрению чреспищеводной эхокардиографии в ангионеврологическую практику, эмбологическую патологию сердца стали обнаруживать у 40–50% пациентов с ИБ [53].

В.И.Шевелев с соавторами[79] обнаружили, что у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) уменьшение линейной скорости кровотока в ушной раковине менее 0,20 м / с и самопроизвольное контрастирование в левом предсердии является независимым критерием риска развития эмболии - осложнения, обнаруженного чреспищеводной эхокардиографией, является более значимым фактором риска для формирования ИБ, чем степень стеноза сонной артерии. Т.М. Поплавской (2010) показано, что УЗДГ является достаточно информативным методом скринингового обследования у пациентов с ИБ, однако для выявления сосудистых изменений (извилистости и / или атеросклеротического стеноза) необходимо провести верификационное обследование - дуплексное сканирование.

Было показано, что у пациентов с КЭИ происходят изменения в артериях среднего калибра, а ПМА, СМА, ЗМА значительно чаще страдают чем в позвоночных артериях, тогда как в 50% случаев была выявлена окклюзия, в 25% - изъязвление стенки, в 15% - деформация [78]. Ю.Е.Четкарев [78] показал, что при ишемической болезни сердца (ИБС) существует большая вероятность развития ИИ со стенозом брахиоцефальных артерий, при этом могут нарушаться коллатеральное кровообращение в сосудах круга Уиллиса, и автор рекомендует включать не только эхокардиографию, а также УЗДГ в комплексе обязательных клинико-инструментальных исследований таких пациентов брахиоцефальных сосудов [39]. Также было показано, что линейная скорость кровотока у пациентов с ИБС и ИС по внутричерепным церебральным артериям

тем ниже, чем ниже сердечный выброс. Данный факт объясняется взаимосвязью церебрального кровотока и мозгового кровотока [28, 45].

ЭКГ позволяет своевременно выявлять инфаркт миокарда (ИМ), аритмии и нарушения сердечной проводимости, в некоторых случаях, и установить причину инсульта [66]. Изменения ЭКГ появились в остром периоде инсульта и достигли максимума в первые - вторые сутки. Ученые пришли к выводу, что причиной выявленных нарушений реполяризации при инсульте является чрезмерное адренергическое воздействие на сердце [72]. А.В. Фоякин [72] обнаружил изменения ЭКГ, специфичные для КЭИ - постоянных и пароксизмальных форм МА. Часто эти изменения являются скрытыми, преходящими и могут быть обнаружены только с помощью мониторинга ЭКГ по Холтеру. Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ назначают пациентам с инсультом для выявления преходящих нарушений сердечного ритма, которые тесно связаны с высоким риском сердечно-мозговой эмболии (пароксизмальной ФП) [29].

Для установления и проверки инсульта и назначения адекватного лечения широко применяются методы визуализации. В современной практике существует много способов визуальной диагностики ИИ. Но проблемы диагностики обусловлены малым количеством времени и узким терапевтическим окном. Оптимальной в таких случаях считается компьютерная томография.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) создали совершенно новые условия для исследования *in vivo* патологических нарушений в мозговой ткани. Новые исследования и новые достижения позволяют более точно оценить степень повреждения мозговой ткани при патологии ишемической природы [45]. Совсем недавно данные методы применялись для дифференциальной диагностики ИИ и похожих состояний внутримозговые кровоизлияния, опухоли. Сроки проведения исследования для подозреваемого на ИИ не были решающими, так как полученные данные не влияли на тактику. В последние годы роль данных методов значительно изменилась [71, 231]. Экстренная КТ является основным методом диагностики в

остром периоде. КТ является менее чувствительным методом исследования, чем МРТ [160].

Исследование изменений на томограммах головного мозга у пациентов с ЦЭИ, Н.В. Пизовой и А.А. Платонова[52] показали, что очаговые нарушения чаще развиваются в полушариях головного мозга при захвате нескольких участков: лобно-височно-теменная область - у 25%, лобно-теменная - у 19%, височно-теменная - у 11%, в целом теменная область пострадала более чем у 70% пациентов [52].

Для кардиоэмболической формы ИИ, характерно поражение в бассейне СМА в корково-подкорковых отделах, имеет средние и крупные размеры, характерно наличие геморрагической импрегнации. А.В. Фонякин и Л.А. Гераськина [73] считают, что у пациентов с инфарктом миокарда и постоянной формой МА, заболевание характеризуется большей распространенностью ишемического очага головного мозга.

МРТ менее подходит для обследования взволнованных пациентов или пациентов с рвотой и аспирацией. При необходимости реанимацию следует продолжать вовремя нейровизуализации (особенно у пациентов с тяжелым инсультом), иначе во время исследования у пациента может развиваться гипоксия [137]. Риск аспирации увеличивается у пациентов с нарушениями спонтанного дыхания.

Таким образом, в настоящее время существуют высокотехнологичные инструментальные методы обследования, однако, как показывает практика и имеющиеся литературные данные, своевременная диагностика в случае сочетания инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга является большой проблемой [34]. В связи с этим поиск новых биомаркеров для подтверждения диагноза инсульта в более короткие сроки является актуальной научной задачей.

### 1.3 Патогенетические аспекты ишемического инсульта

Исследования последних лет расширили представления о метаболических аспектах ИИ. Было установлено, что это приводит к гибели определенных типов клеток мозга [14, 18].

Снижения питания мозговой ткани вследствие нарушения кровоснабжения, приводит к дефициту кислорода и глюкозы в тканях, что приводит к снижению уровня АТФ. В тканях начинают накапливаться продукты обмена и активируются процессы перекисного окисления липидов. Это приводит к активации и фосфолированию стрессовых генов и белков, которые запускают механизмы воспалительных изменений, клеточного апоптоза (Рисунок 1) [156].

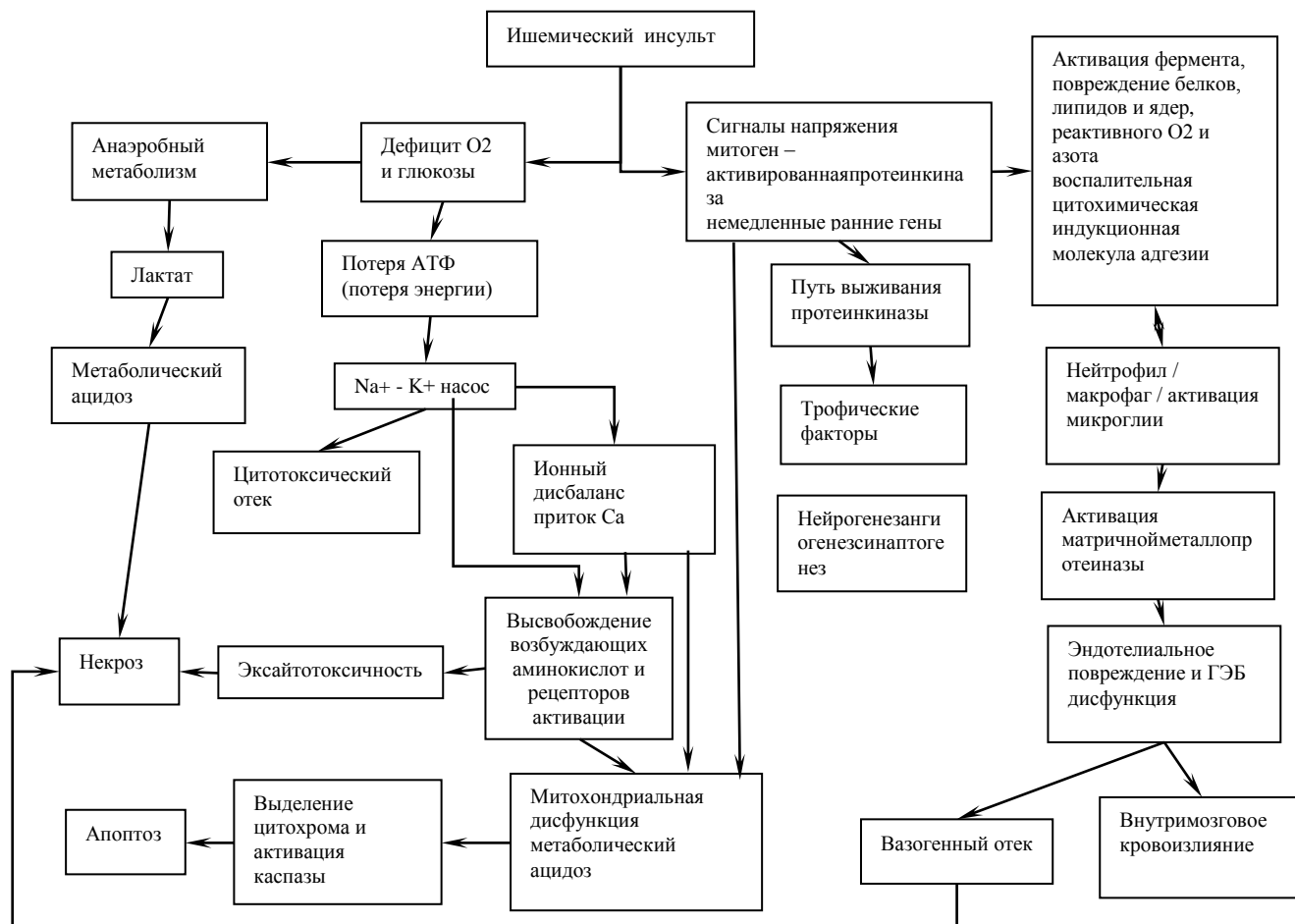


Рисунок 1 - Патогенез ишемического инсульта.

#### 1.4 Молекулярно-генетические аспекты ишемического инсульта

Широкий ряд проведенных исследований показал, что генетические факторы играют важную роль в развитии цереброваскулярных заболеваний. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные за последние 40 лет, показали, что наличие положительного семейного анамнеза у индивида увеличивает риск инсульта на 30–76% [124].

Было доказано, что при гипертрофии миокарда, гиперлипидемии, гипергликемии и, как следствие, ИИ и ТИА. Имеются исследования, показывающие, что риск развития инсульта и ИБС наиболее высок у лиц, чьи ближайшие родственники имели аналогичные заболевания [81]. Так, ученые Медицинского факультета Бостонского университета под руководством доктора Судхи Сешадри (Dr.SudhaSeshadri) провели исследование, в котором приняли участие почти 3.500 человек и обнаружили, что у детей больных, перенесших инсульт до 65 лет, вероятность наступления инсульта в любом возрасте возросла в два раза. У отцов такая вероятность была чуть ниже, но распределилась поровну между детьми мужского и женского пола [124]. Кроме того, из двух существующих типов инсульта — ишемического (вызванного закупоркой артерии головного мозга) и геморрагического (вызванного кровоизлиянием в мозг) и у родителей (74 из 106), и у детей (106 из 128) наиболее часто случался именно ишемический. Согласно мнению доктора Сешадри, риск наступления инсульта явно имеет генетический компонент.

В другом крупномасштабном Framingham исследовании включившем наблюдение за 5209 пациентами, авторы продемонстрировали, что наследственная отягощенность у родителей существенно увеличивает риск развития ИИ или ТИА, чем отягощенность у одного. Также было обнаружено, что основные факторы риска, такие как АГ, гипертрофия миокарда, высокий уровень глюкозы в крови и гиперхолестеринемия, с высокой степенью вероятности передаются потомству.

Согласно исследованию, проведенному на жителях Финляндии, отягощенный семейный анамнез увеличивает риск инсульта, как у мужчин, так и у женщин [170]. Представляется значимым, что наследование по женской линии не ассоциировано с АГ, ожирением и другими факторами риска [223].

Многие исследования не показали связи между индивидуальным и семейным риском развития инсульта [157]. Неоднозначные и зачастую противоречивые результаты объясняются использованием различных методов исследования [58].

Исследователи еще раз обратили внимание врачебного сообщества на то, как важно учитывать семейную историю инсультов в качестве факторов возможного риска для пациента. При этом самому пациенту, зная о том, что кто-то из его родителей или ближайших кровных родственников перенёс инсульт, следует контролировать кровяное давление, бросить курить, выполнять физические упражнения и правильно питаться, считает директор Центра профилактики инсульта им. Дьюка (DukeStrokeCenter) доктор Лари Голдштейн (Dr. Larry V. Goldstein). Это поможет снизить риск наступления инсульта на 80%.

Разные подтипы ИИ определяются различием механизмов формирования ишемии. В случае развития АТИ, причиной является развитие атеросклероза мозговых артерий крупного или среднего калибра. Этот тип инсульта развивается постепенно, с усилением симптомов в течение нескольких часов или дней. КЭИ развивается в результате полной или частичной закупорки мозговой артерии эмболой; это известно его высокой смертностью и заболеваемостью. Поэтому крайне важно определить более точные маркеры развития заболевания для своевременного выбора соответствующей терапии.

Различия в патогенезе этих двух подтипов ИИ определяют включение различных молекулярно-генетических механизмов в процесс их развития. G.C. Jickling и соавторы [145, 153] продемонстрировали, что мРНК гена CD46 можно использовать в качестве потенциального маркера для дифференциальной диагностики различных подтипов ИИ.

## 1.5 Связь патогенеза ишемического инсульта и МикроРНК

Многочисленные попытки изучения патогенеза привели к открытию «малых РНК» или микроРНК (miRNA) [1, 135, 172, 173, 207].

МикроРНК это некодирующие РНК, обычно длиной 19-24 нуклеотида, имеющих специфическую структуру шпильки [104, 198]. В последнее время важная роль микроРНК стала очевидной, обеспечивая посттранскрипционную регуляцию и деградацию транскриптов-мишеней. Они являются эффективными регуляторами экспрессии генов [84, 148, 206, 232].

МикроРНК были впервые охарактеризованы исследовательской группой В. Амброса из Гарвардского университета в 1993 г. при изучении ретровирусов [85].

Исследования показали, что микроРНК регулируют экспрессию более многих генов [158]. Точные мишени для большинства микроРНК неизвестны, они могут походить к одному или множеству генов. В различных органах и тканях обнаружено более 1000 различных микроРНК [89]. Сайты для связывания зачастую находятся в некодирующих областях генома. Исследования работы РНК-интерференции показали, что данный механизм играет ключевую роль в дифференцировке клеток во время эмбрионального развития [54].

В зарубежной литературе большое количество исследований показывают, что микроРНК играют важную роль в онтогенезе, регуляции жизненных функций, в том числе в воспалении и апоптозе [86].

Внеклеточные микроРНК обнаружены во многих средах организма, в крови, моче и слюне [224]. Было показано, что у людей страдающих хроническими заболеваниями изменяется профиль микроРНК, который отсутствует в клетках крови, источником которых могут быть клетки патологически измененной ткани [224]. Рядом исследователей было показано, что микроРНК циркулируют в кровотоке как часть мембранных везикул [107].

Резюмируя вышесказанное, представляет высокий интерес изучение микроРНК у больных ИИ [70].



Регуляция экспрессии генов и в частности CD46, осуществляется различными путями, одним из которых является РНК-интерференция. Ключевым элементом РНК-интерференции являются микроРНК [126, 162].

Изучение уровня представленности транскриптов miRNA, имеющих сайты связывания с CD46 может раскрыть механизмы дифференциальной регуляции его экспрессии при кардиоэмболических и некардиоэмболических видах инсульта.

В исследовании D.H. Kim и соавторов[157] определили уровень экспрессии трех микроРНК: miR-185, miR-146a и miR-145 у пациентов с острой и подострой стадиями IS. МикроРНК-тестирование показало, что уровни miR-145 у здоровых людей были аналогичны уровням у пациентов с IS, в то время как уровни miR-146a и miR-185 были снижены в острой фазе по сравнению со здоровыми людьми. Автор обнаружил, что уровень miR-146a снижается в острой фазе, но значительно повышается в подострой фазе, что может иметь дифференциально-диагностическое значение. W.L. Jiang и соавторы[143] изучали активность miR-146a; его увеличение было также отмечено в подострой стадии IS. В патогенезе инсульта miR-145 усиливает окислительно-восстановительный потенциал гомеостаза и помогает восстанавливать клетки мозга после ишемии. В то же время miR-146a подавляет экспрессию циклооксигеназы 2 (COX2), которая продуцирует химически активный кислород [90].

В работе ученых из Кореи (2016) исследователи установили связь между 4 полиморфизмами и ростом ИИ в корейской популяции, авторы выявили ассоциации между полиморфизмами микроРНК и отдельными подтипами инсульта. Они обнаружили, что полиморфизм miR-150G> A может быть связан с предрасположенностью к АТИ и КЭИ.

В анализе взаимодействия генов и окружающей среды генотипы miR-150GA + AA в сочетании с гиперлипидемией или курением показали значительно более высокую распространенность ИИ. При анализе аллельных комбинаций сочетание аллелей A-A (miR-34aC> A и miR-150G> A) значительно увеличивало

встречаемость ИИ в целом. Генотип miR-150 GA ассоциировалс ИИ, в целом, а также с АТ и КЭ подтипами инсультов[87].

В исследовании Н. Тоба и соавторов[207] показана потенциальная роль микроРНК let-7c-5p в исходе развившегося инсульта. Они обнаружили, что содержание let-7c-5p значительно снижается в плазме пациентов с ИИ.

Сверхэкспрессия let-7c-5p через внутримозговую инъекцию уменьшала объем инфаркта, ослабляла неврологический дефицит и, что самое главное, ингибировала активацию микроглии. Ингибирование активации микроглии с помощью сверхэкспрессии let-7c-5p наблюдалось также у мышей с экспериментальным инсультом[207].

Результатом научных исследований последних лет стало понимание важной роли определения уровня экспрессии CD46 и микроРНК, ингибирующих его в патогенезе ИИ. Клеточный рецептор CD46 является фактором, защищающим клетки от аутоапоптоза.

В результате проведенных исследований группой авторов Р. Kaur и соавторов[152] было показано, что у пациентов с ИИ кратность копирования гена CD46 ниже, чем у больных АТ подтипом.

Было продемонстрировано, что паттерн экспрессии микроРНК, присутствующей в крови, изменяется в ответ на различные состояния. Эта работа была выполнена на небольшом материале: 39 пациентов с ИИ, в том числе 13 пациентов с КЭИ, 26 пациентов с некардиоэмболическим подтипом и 18 человек в контрольной группе. Результаты показали, что у пациентов с КЭИ наибольшая ингибирующая активность в отношении мРНК CD46 проявляется для 4 микроРНК: miR-19a, -20a, -185, -374b, что представляет интерес для дальнейшего изучения роли этих микроРНК в этиопатогенез сердечно-сосудистых заболеваний и их клинические особенности [152].

Важным патогенным компонентом ишемических заболеваний является гипоксия.

Таким образом, количество и результаты исследований генетических аспектов заболеваний пока не соответствуют научной и практической значимости существующей проблемы. В частности, многие аспекты безусловной роли как miRNAs, так и генов, участвующих в биогенезе miRNA, в развитии ИИ и его осложнений у людей остаются неисследованными.

Наш анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об отсутствии данных об уровне экспрессии CD46 и его регуляторов - miRNAs при развитии ИИ и его степени тяжести.

В совокупности, приведенные выше данные указывают на то, что дальнейшее изучение основных механизмов патогенеза ИИ и поиск новых биомаркеров развития ИИ представляет как теоретический, так и практический интерес для клинициста.

### **Заключение**

ИИ является одной из основных причин смертности и заболеваемости во всем мире. В настоящее время проблемой для диагностики является трудность дифференциации КЭИ и АТИ. Ингибитор каскада комплемента, кластер дифференцировки 46 (CD46) и микроРНК оказывающие посттранскрипционную регуляцию его экспрессии, являются важными компонентами патогенеза ИИ, могут быть потенциальными биомаркерами для дифференциальной диагностики АТИ и КЭИ. Таким образом, генетические аспекты ИИ, в частности роль микроРНК в патогенезе инсульта представляют собой актуальную малоисследованную научную проблему.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом нашего исследования были 163 пациента, поступившие в стационар в первые 24 часа с момента первых признаков ОНМК. Базами исследования клинической части выбраны ГБУЗ РБ Больницы скорой медицинской помощи г. Уфы, являющейся головным сосудистым центром РБ и ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД - Медицина» г.Уфа. Экспериментальная часть исследования выполнена на базе ФГОУ ВО БГМУ МЗ РФ, ЦНИЛ, лаборатории клеточных культур.

Из 163 пациентов было 90 (55%) мужчин и 73 (45%) женщины в возрасте от 36 до 89 лет. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, а в случае ограничений в связи с тяжестью состояния их родственники, заполняли информированное согласие.

Гипотеза исследования - экспрессия гена CD46, miRNA185, miRNA19a и miRNA20a ассоциирована с типами ОНМК, подтипами ИИ, тяжестью их течения, с половой принадлежностью, с наличием когнитивными нарушениями (КН), с локализацией и размерами очага на КТ головного мозга.

Объем выборочной совокупности определялся с помощью статистического метода расчета:

$$n = \frac{t^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

$\Delta$

t – нормированное отклонение,

при 95% доверительной вероятности  $t = 1,96$ ;

$\Delta$  – допустимая ошибка, в % или в долях

$\sigma$  – известная дисперсия изучаемого признака

### **Критерии включения в исследование:**

1. Мужчины и женщины в возрасте от 36 до 89 лет.
2. Пациенты с верифицированным диагнозом ТИА, АТИ или КЭИ в острейший период.

3. Здоровые лица, без признаков неврологической и сердечно-сосудистой патологии.

4. Подписанное информированное согласие на исследование.

**Критерии исключения:**

1. Пациенты с верифицированным диагнозом ТИА, АТИ или КЭИ в острый период.

2. Пациенты с лакунарным, гемодинамическим или неуточненным подтипами ИИ.

3. Прогрессирующий или нестабильный инсульт по мнению исследователя.

4. Наличие кровотечения (внутри, внечерепного кровотечения).

5. Наличие другого эпизода ОНМК в течение последних 3х месяцев.

6. Существовавшее ранее и активное в настоящее время серьезное неврологическое заболевание.

7. Любые документально подтвержденные гематологические заболевания не зависимо от времени постановки диагноза.

8. Любые документально подтвержденные злокачественные новообразования не зависимо от времени постановки диагноза.

9. Отказ пациента от диагностических методик исследования.

10. Отказ пациента от подписания информированного согласия.

Диагноз инсульта устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с Международной Классификацией Болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10 введена в России в 1999 г.).

Всем больным проводили сбор жалоб, анамнеза, клиническое и неврологическое исследование. Изучали амбулаторные карты больных. Степень выраженности неврологического дефицита, тяжесть состояния больных определяли по шкале комы Глазго, шкале NIHSS, модифицированной шкале Ашфорт, модифицированной шкале Рэнкина, индексу мобильности Ривермид. Проводили стандартизированное скрининговое тестирование функции глотания.

Для оценки состояния когнитивных функций применяли Монреальскую Шкалу Оценки Когнитивных Функций (MoCA).

Всем пациентам проведены лабораторные методы исследования, включающие общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, липидограмму. Определялись основные параметры коагулограммы: протромбиновое время (ПТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО). В рамках нашего исследования определяли С – реактивный белок.

В 100% случаях было выполнено ЭКГ на аппарате SchillerAG, Швейцария.

Все пациенты в течение 40 минут с момента поступления в больницу прошли компьютерную томографию головного мозга на рентгеновском компьютерном томографе со спиральным сканированием производства GEMedicalSystems (США), модель HISPEEDNX-I, с использованием автоматического контроля подачи контрастное вещество (болюс) с инъекционной системой от Medrab VISTRONCT, для внутривенного контрастирования КТ-изображений мы использовали введение 40-100 мл Omnipaque в концентрации 300 мг / л.

Для выяснения патогенетического подтипа ИБ и оценки состояния сердечно-сосудистой системы всем пациентам была сделана эхокардиография (трансторакальная и, при необходимости, чреспищеводная). Кроме того, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗД) основных мозговых артерий было выполнено с использованием приборов Siemens ACUSON sequoia - первоклассной универсальной диагностической системы, обеспечивающей высококачественную визуализацию. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось при необходимости. После проведенного клинического, лабораторно - инструментального, нейровизуализационного методов исследования были сформированы 3 группы: I и II группы - больные с ОНМК, включающая ТИА и подтипы инсульта (Таблица 1) и III - контрольная группа, в которую вошли 20

человек в возрасте от 50 до 70 лет, (средний возраст  $66,8 \pm 1,4$ ), без признаков неврологической патологии и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 1 – Группы больных с ТИА и ОНМК

	Количество больных	Количество мужчин	Количество женщин	Средний возраст
I группа ТИА	52 (31,9%)	23 (44%)	29 (56%)	$66,1 \pm 2,12$
II группа ИИ	111 (68,1%)	-	-	-
- АТИ	51 (31,3%)	35 (69%)	16 (31%)	$65,2 \pm 3,13$
- КЭИ	60 (36,8%)	32 (53%)	28 (47%)	$70,3 \pm 2,22$

## 2.1 Молекулярно-генетические методы исследования

В патогенез ишемии головного мозга вовлечены различные молекулярно-генетические механизмы, которые обуславливают формирование определенного типа заболевания (ТИА, АТИ и КЭИ). С целью изучения роли гена CD46 и микроРНК в развитии ИИ нами проведен молекулярно-генетический анализ экспрессии гена CD46 и регулирующих его экспрессию микроРНК (miRNA185, miRNA19a, miRNA20a).

Молекулярно-генетического исследование проводилось с использованием образцов РНК 80 неродственных индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан, из которых 21 (26,2%) - больные ТИА, 21(26,2%) – больные КЭИ, 20 (25%) – больные АТИ и 18 (22,6%) человек группы контроля.

Выделение суммарной РНК:

Мононуклеары полученные из периферической венозной крови гомогенизировали в растворе ExtractRNA(ЗАО «Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Обратная транскрипция (синтез первой цепи кДНК) происходит с использованием реагентов ЗАО «Евроген Россия».

Смесь следующих компонентов была приготовлена в стерильной пробирке:

X мкл стерильной РНКазы без воды

1-6 мкл РНК-матрицы (0,5-2 мкг)

1-3 мкл праймера (20 мкМ)

Общий объем первой части занятой смеси

Затем добавляли 11 мкл предварительно приготовленной смеси следующего состава:

X мкл стерильной РНКазы без воды

4 мкл 5x буфера для синтеза первой цепи

2 мкл смеси dNTP (10 мМ каждая)

2 мкл DTT (20 мМ) 1-3 мкл ревертазы MMLV

11 мкл.

Используемую смесь инкубировали в течение 30-60 мин при 37-42 ° С.

Для остановки реакции смесь нагревали при 70 ° С в течение 10 мин.

Анализ методом ПЦР на термоциклере RotorGeneQ от QIAGEN в режиме реального времени с использованием олигонуклеотид-специфических праймеров от Eurogen с использованием интеркаляционного красителя SYBR Green. Для анализа уровня представленных транскриптов микроРНК перечень последовательности локус специфических олигонуклеотидных праймеров и зондов представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Локус специфических олигонуклеотидных праймеров и зондов

транскрипт	последовательность олигонуклеотидных праймеров
CD46	5'-CCCCTGAGATCTCTTCACСТААС-3' 5'-ТСТАСССТGAGGGGAGGGTCTGCA -3'
miRNA-185	5'-AGGGATTGCTCTCTCTTCAGGCAGTT-3' 5'-СТТТCGAGGGAGGTTCCСТС-3'
miRNA19a	5'-TGTTAGCCСТТТААААТАGTTG -3' 5'-GТАGTTGTTCTTCTATCTTATGCAA -3'
miRNA20a	5'-AAGTGCСТСТАТСТАCTAGGTAG -3' 5'ТАТСТАCTСТАТСАТСТTCACTTAA -3'

Ген «домашнего хозяйства» GAPDH был выбран в качестве контроля для анализа относительного содержания транскриптов гена CD46; Для анализа



транскриптов микроРНК использовали в качестве гена «домашнего хозяйства» микроРНК191, так как ее экспрессия стабильна у больных ИИ.

## 2.2 Статистические методы обработки результатов исследования

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы: IBM SPSS STATISTICA v.21, а также в программе Microsoft Excel.

Полученные данные обрабатывались статистически с помощью биометрических методов анализа [24].

Объем репрезентативной выборки рассчитывали по формуле:

$$k = \frac{n_2}{n_1} = 1$$

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

$$n_1 = \frac{(0.24^2 + 0.24^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{0.19^2}$$

$$n_1 = 25$$

$$n_2 = K * n_1 = 25$$

где:

$\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$  = абсолютная разница между двумя значениями

$\sigma_1, \sigma_2$  = дисперсия среднего

$n_1$  = размер 1 выборки

$n_2$  = размер 1 выборки

$\alpha$  = вероятность ошибки 1 типа (0.05)

$\beta$  = вероятность ошибки 2 типа (0.2)

$z$  = критическое значение Z для данных  $\alpha$  или  $\beta$

$k$  = отношении размера выборки 2 к выборке 1 #1

Проверку распределения на нормальность осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Среднее значение  $M$  и ошибку среднего значения  $m$  вычисляли в Microsoft Excel.

Стандартную ошибку рассчитывали по формуле:  $S_p = \sqrt{\frac{p_i(1-p_i)}{N}}$ .

Относительную экспрессию оценивали пометоду предложенному К.Ж. Livak and T.D. Schmittgen (2001).

Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием критерия Стьюдента, критерия Фишера, одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA) или критерия Манна-Уитни для каждой группы по сравнению с контрольной группой. При выполнении одностороннего ANOVA различные поправки применяются для множественных сравнений. Дисперсии сравнивались с использованием статистики Ливинь.

### ГЛАВА 3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Все больные были распределены по полу и возрасту (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет					Всего
	36-50	51-60	61-70	71-80	Старше 80	
Мужчин	10(6%)	17 (10%)	32 (20%)	16 (10%)	15 (9%)	90 (55%)
Женщин	1(1%)	13 (8%)	22 (13%)	29 (18%)	8 (5%)	73 (45%)
Итого	11 (7%)	30 (18%)	54 (33%)	45 (28%)	23 (14%)	163 (100%)

Анализируя таблицу видно, что наибольшая частота ОНМК выявлена у мужчин в возрасте 61-70 лет. А заболеваемость ОНМК среди мужчин была в возрасте от 36-70 лет в 1,5 выше, чем у женщин. У женщин наибольшая частота ОНМК определялась в возрастной группе 71 – 80 лет.

Далее, больные с ОНМК распределялись по половому признаку и подтипам ИИ, это представлено в таблице 2 и по заинтересованному сосудистому бассейну (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных по половому признаку и подтипам ИИ

	ТИА	Подтип ИИ		Итого
		АТ	КЭ	
Мужчины	23 (14%)	35 (21%)	32 (20%)	90(55%)
Женщины	29 (18%)	16 (10%)	28 (17%)	73 (45%)
Итого	52 (32%)	51 (31%)	60 (37%)	163 (100%)

У больных с ИИ (n=111) диагностирован АТИ у 51 пациента (35 мужчин и 16 женщин), КЭИ у 60 пациентов (32 мужчин и 28 женщин), и ТИА у 52 пациентов (23 мужчин и 29 женщин). Мужчины преобладали в группе с АТИ, женщины – в группе ТИА.

Таблица 5 - Распределение больных с ОНМК по заинтересованному сосудистому бассейну

Сосудистый бассейн	ТИА	Подтип ИИ		Итого
		АТ	КЭ	
Правый каротидный	13 (8%)	23 (14,1%)	19 (11,7%)	55 (33,7%)
Левый каротидный	12 (7,4%)	17 (10,4%)	20 (12,3%)	49 (30,1%)
Вертебробазилярный	27 (16,6%)	11 (6,7%)	21 (12,9%)	59 (36,2%)

Наиболее уязвимым бассейном нарушения церебральной гемодинамики явилась система каротидных артерий по сравнению с вертебробазилярным бассейном (ВББ) ( $\chi^2=11.034$ ;  $p=0,026$ ) – различия достоверны.

Среди больных с различными подтипами ИИ были выделены три подгруппы в зависимости от степени тяжести инсульта (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение больных по степени тяжести инсульта

Подтипы ИИ (n=111)	Степень тяжести		
	Лёгкая 1 подгруппа	Средняя 2 подгруппа	Тяжёлая 3 подгруппа
АТИ	27(41,5%)	13 (52%)	11 (52,3%)
КЭИ	38 (58,4%)	12 (48%)	10 (7,7%)
Всего	65 (58,5%)	25 (22,5%)	21 (19%)

У больных 1 подгруппы (легкая степень тяжести ИИ): оценка по шкале инсульта NIHSS 1-8 баллов, по шкале Рэнкин до 2 баллов, индекс мобильности Ривермид составлял 8 баллов и выше. В клинической картине у больных преобладали очаговые неврологические симптомы без расстройств сознания.

У больных 2 подгруппы (средняя степень тяжести ИИ): оценка по шкале инсульта NIHSS 9-12 баллов, по шкале Рэнкин 3 балла, индекса мобильности Ривермид составлял от 7 до 4 баллов.

У больных 3 подгруппы (тяжелый ИИ) оценка: по шкале инсульта NIHSS 13-15 баллов и выше, по шкале Рэнкин 4-5 баллов, индекс мобильности Ривермид составил от 3 до 0 баллов.

Отягощающими были также сопутствующие соматические заболевания, сведения о которых представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Сопутствующие соматические заболевания

Перечень заболеваний	Количество больных	% к общему числу
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	99	60,7
Ожирение	58	35,6
Фибрилляция предсердий (ФП)	54	33,1
Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)	52	31,9
Сахарный диабет (СД)	41	25,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта	40	24,5
Хронические неспецифические заболевания легких	35	21,5
Хроническая сердечная недостаточность	32	19,6
Заболевания почек	29	17,8
Пороки сердца	11	6,7
Ревматизм	3	1,8

Как следует из приведенных в таблице данных, существует тесная связь между сосудистой патологией мозга и кардиологическими заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением. Это объясняется тем, что в основе поражения

коронарных и церебральных сосудов в большинстве случаев лежат одни и те же причины – АС и АГ.

У больных с ОНМК, развившемся на фоне кардиальной патологии, отмечается низкий уровень компенсаторных и адаптационно-приспособительных механизмов кровообращения [18].

Кроме того, наличие у больных ИБС, МА, сердечной недостаточности может быть причиной эмболии сосудов мозга. Эмбологенный потенциал весьма велик у лиц с протезами сердечных клапанов, а также после различных оперативных вмешательств на сердце [55].

Из сопутствующей кардиальной патологии при КЭИ (n=60) у пациентов был ИБС с нарушением ритма по типу ФП у 46 (76,7%) пациентов. Клапанная ФП выявлена у 11 (18,3%) пациентов, из них порок митрального клапана (МК) наблюдался у 8 (72,7%), порок аортального клапана (АК) – у 3 (27,3%) больных, их сочетание – в 2х случаях, из этих пациентов проведено оперативное лечение на клапанах сердца у 6 (54,5%). Дилатационная кардиомиопатия была выявлена у 3 (5%) больных.

Наличие ожирения у 58 (35,6%) больных свидетельствует о существенной роли избыточного веса как фактор риска в генезе цереброваскулярных заболеваний. Наибольшее количество больных с ожирением было выявлено в группе с КЭИ – 23 (39,7%) пациента, в группе с АТИ 15 (25,9%) пациентов, в подгруппе ТИА – 20 (34,4%) пациентов.

Также к факторам риска, как к основной причине развития ТИА и ИИ относятся – АГ и АС [68].

Общее количество пациентов с АГ было 149 (91,4%) пациентов, из них существенное преобладание было в группе с КЭИ у 54 (36,2%) больных, тогда, как в группе с АТИ - у 47 (31,5%) и в группе с ТИА – у 48 (32,2%) больных. В группе КЭИ из 60 пациентов АГ была у 90% пациентов.

Второй по значимости фактором риска стал атеросклероз. Общее количество пациентов с АС 120 (73,6%) пациентов, из них существенное

преобладание было в группе с АТИ у 51 (42,5%) пациента, тогда как у пациентов с КЭИ – 39 (32,5%) и ТИА – 30 (25%) пациентов. В группе у пациентов с АТИ в 100% случаев имелся АС.

Чаще всего систоло-диастолическая артериальная гипертензия выявлялась (у 98 пациентов), реже - систолическая гипертензия изолированного типа - в 38 случаях, диастолическая гипертензия - изолированного типа - у 13 пациентов.

Наблюдалась высокая частота заболеваемости ОНМК у лиц с систоло-диастолической АГ, что отражает тенденцию к преобладанию этого типа АГ в общей популяции. По степени тяжести АГ больные были разделены на три группы согласно новой классификации степени АГ от 2017 года (АСС/АНА Hypertension Guidelines) (Таблица 8).

Таблица 8 - Классификация уровней Артериального Давления (2017)

Категории АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Оптимальное АД	<120	<80
Нормальное АД	<120	<80
Высокое нормальное АД	120-129	<80
АГ 1й степени тяжести (мягкая)	130-139	80-89
АГ 2й степени тяжести (умеренная)	140-159	90-99
АГ 3й степени тяжести (тяжелая)	$\geq 160$	$\geq 100$
Изолированная систолическая гипертензия	$\geq 140$	<90

По степени тяжести АГ у обследованных больных были выделены три группы (Рисунок 2).

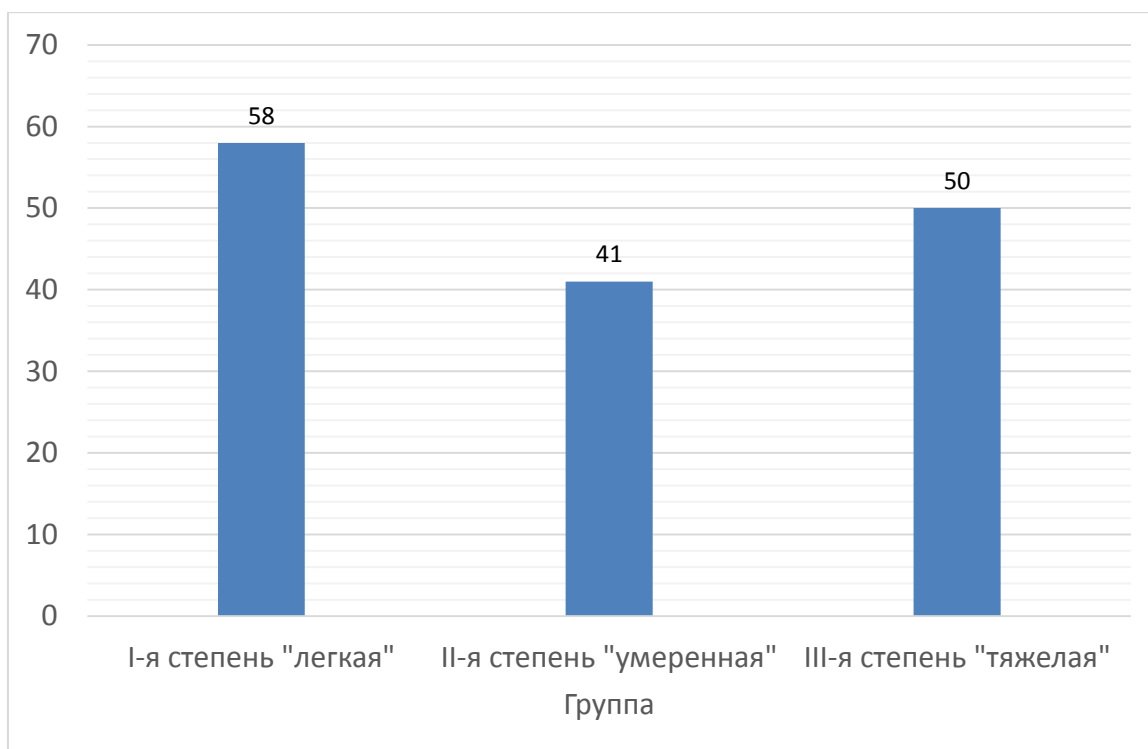


Рисунок 2- Распределение обследованных пациентов по степени АГ.

Основная часть, поступивших пациентов, в анамнезе имела I-ю степень АГ, что подтверждает суждение о значительной роли «мягкой» АГ.

Гипотензивную терапию до развития ОНМК получали из общего числа больных с АГ (n=149) 113 (76%) пациентов, антиагрегантную из общего числа поступивших больных (n= 163) – 97 (59 %), из 60 больных с КЭ подтипом ИИ антикоагулянтную терапию получали 19 (31%) пациентов, антиаритмическую – 45 (75%) больных.

Повторное ОНМК перенесли 38 (34,2%) пациентов. Из них 16 (42,1%) больных с АТИ, у которых в анамнезе в 78.1% случаев наблюдались ТИА. Повторный КЭИ был у 22 (57,9%) пациентов, у которых ТИА наблюдались лишь в 27.3% случаев ( $X^2=9,648$ ;  $p=0,008$ ).

Также, немаловажным фактором риска развития ИИ является злоупотребления алкоголя и курение.

Злоупотребления алкоголя в анамнезе было выявлено у 18 (11%) больных ( $X^2 = 9,488$ ;  $p=0,009$ ) и курение у 53 (33%) больных ( $X^2 = 4,153$ ;  $p=0,125$ ). Наибольшее количество больных, злоупотребляющих алкоголь и курящих, было



выявлено в группе АТИ - 10 (55,6%) и 21 (39,7%) соответственно. В группе КЭИ один больной регулярно употреблял алкоголь, 14 (26,4%) пациентов курили. В группе ТИА употребляли алкоголь 7 (38,9%) больных, курили 18 (33,9%).

В.В. Захаров установил [27], что целесообразным является ранний скрининг когнитивных расстройств у пациентов с инсультом уже в острейшем периоде, с помощью простых нейропсихологических методик.

Пациенты в течение суток от момента поступления в стационар тестированы на наличие когнитивных нарушений (КН) по МоСА(Таблица 9).

Таблица 9 - Состояние когнитивных функций у больных с ОНМК

ОНМК и подтипы ИИ	Нарушений нет	Легкое нарушение	Умеренное нарушение	Выраженное нарушение
ТИА(n=52)	39 (75%)	3 (6%)	3 (6%)	7 (13%)
АТИ (n=51)	18 (35,3%)	8 (15,7%)	4 (7,8%)	5 (9,8%)
КЭИ (n=60)	21 (35%)	12 (20%)	8 (13,3%)	5 (8,3%)
Всего с ИИ (n=111)	39(35,1%)	20 (18%)	12(10,8%)	10 (9%)
Всего с ОНМК (n=163)	78 (47,8%)	23 (14,1%)	15 (9,2%)	17 (10,4%)

Таким образом, не было КН у 78 (47,8%) больных с ОНМК, нарушения в когнитивной сфере от легких до выраженных определялись у 55 (33,7%) больных. Неудалось определить состояние когнитивных функций в связи выраженных речевых нарушений или угнетенного сознания у 30 (18,4%) больных.

Нарушение когнитивных функций в группах ОНМК и подтипах ИИ было неоднородным (Рисунок 3).

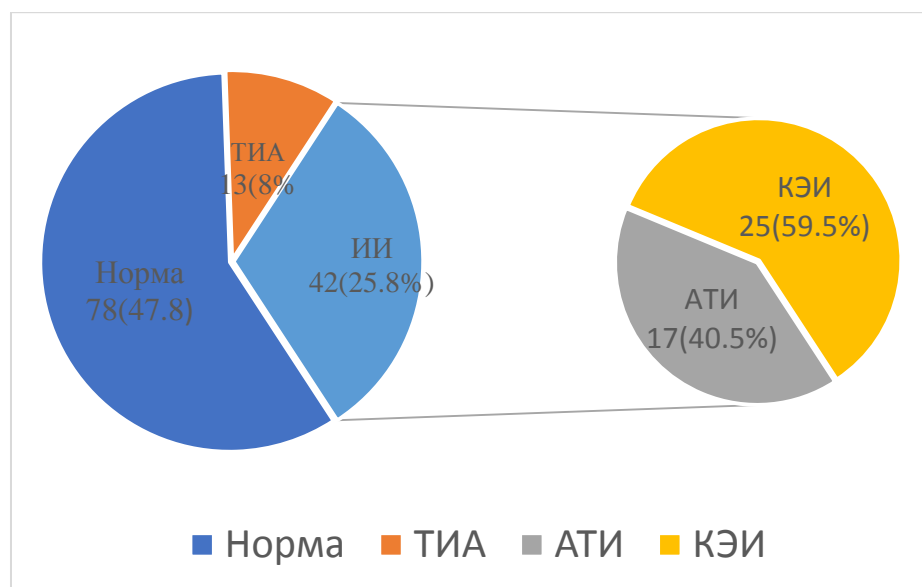


Рисунок 3- Состояние когнитивных функций у больных ТИА и подтипов ИИ.

Таким образом, больные с КН значительно преобладали в группе ИИ(достоверность? Сравнить ИИ и ТИА) и при КЭИ – 25 (59,5%) случаев (достоверность, сравнить КЭИ и АТИ?).

**Резюме:** Основным фактором риска ОНМК в нашем исследовании была АГ (91,4%), а именно систоло-диастолическая гипертония у 60% больных. Атеросклероз, в том числе стенозирующий АС магистральных артерий головы выявлялся у 73,5%. В подавляющем большинстве случаев АГ сочеталась с АС. Патология сердца была выражена в виде ИБС определялся у 60,7%, ПИКС в 31,9%, ХСН 19,6%. Основным фактором риска у больных в группе КЭИ являлась ИБС с нарушением ритма по типу ФП – 76,7%, кроме того в этой группе у 18,3% больных была патология клапанов сердца и у 5% дилатационная кардиомиопатия. Ожирение у 36% пациентов, курение 33%. Пациенты с нарушением КФ преобладали в группе ИИ, а именно при КЭИ у 59,5%.

### **3.1 Неврологическая характеристика больных с транзиторной ишемической атакой**

В данной группе наблюдалось 52 (32%) больных. В зависимости от особенностей клинической симптоматики, у больных ТИА преходящее нарушение кровоснабжения в ВББ была у 27 (52%) пациентов, в правом каротидном бассейне 13 (25%) больных и в левом каротидном бассейне у 12 (23%) пациентов.

Основными жалобами, предъявляемые пациентами с ТИА в ВББ (n=27) были: головокружение у 92,5%, шаткость походки у 77,8%, тошнота и рвота у 74%, нарушение речи у 48,1%, головная боль у 44,4%, двоение в глазах 25,9% и затруднение глотания у 18,5%.

Основными жалобами, предъявляемые пациентами с ТИА в каротидном бассейне (n=25) были: слабость в конечностях у 84%, нарушение речи у 40%, онемение в конечностях у 24%, внезапное снижение зрения у 12%.

При объективном осмотре - все больных с ТИА находились в ясном сознании, правильно ориентированы во времени, в пространстве и в собственной личности. О заинтересованном артериальном бассейне судили по неврологическому статусу.

У 21 (40,3%) выявлялись речевые нарушения с преобладанием дизартрии – 71,4% случаев, легкая афазия была у 28,6% больных. Нарушения глотания и артикуляции речи, гнусавый оттенок голоса были проявлением бульбарного синдрома у 15 (55,5%) больных. У 12 (44,4%) больных с диплопией выявлялся страбизм. Двигательные нарушения в виде легкого равномерного гемипареза были у 19 (36,5%), чувствительные расстройства (гемигипестезия) у 7 (13,5%) больных. Атактические нарушения выявлялись у 38 (73,1%) больных.

Неврологический дефицит у всех больных с ТИА регрессировал в течение суток.

### **3.2 Неврологическая характеристика больных с легкой степенью тяжести ишемического инсульта**

В данной подгруппе ИИ развился в левом каротидном бассейне у 18 (27%) больных, в правом у 20 (31%) и в ВББ у 27 (42%) больных.

С АТИ – 27 (41,5%) больных, КЭИ – 38 (58,4%).

Основными жалобами, предъявляемые пациентами (n=65) были: слабость в конечностях у 81,5%, головокружение у 49,2%, нарушение речи у 38,5%, онемение в конечностях у 29,2%, головная боль 23%, затруднение глотания 6,2%, двоение в глазах у 4,6%.

Изменения сознания не отмечалось.

При объективном осмотре и исследовании неврологического статуса - все больные находились в ясном сознании, правильно ориентированы во времени, в пространстве и в собственной личности.

У пациентов объективно выявлялся синдром речевых нарушений у 38 (58,5%) больных. Проявления его носили разнообразный характер. Самым распространенным симптомом нарушения речи в этой группе была дизартрия у 21 (55,3%) больного, афазия наблюдалась у 17 (44,7%) больных. Выраженность нарушений речи варьировала от умеренных до легких расстройств.

Односторонний центральный парез мимической мускулатуры отмечался у 29 (44,6%) пациентов, центральный парез мышц языка у 8 (12,3%) больных. Сочетание поражения VIIиXII пар ЧМН по центральному типу было у 12 (18,4%) пациентов.

Нарушения глотания и артикуляции речи, гнусавый оттенок голоса были проявлением бульбарного синдрома у 19 (29,2%) больных в виде дисфагии, дизартрии, дисфонии.

Псевдобульбарный синдром наблюдался у 5 (7,7%) больных в виде оживления глоточного рефлекса, легких нарушений артикуляции речи. Рефлексы орального автоматизма определялись у 19-ти (29%) больных.

Двигательные нарушения наблюдались у 53 (81,5%) пациентов. Из них у 34-х (64,2%) был легкий, равномерный гемипарез, у 7-х (13,2%) умеренный гемипарез и 4-х (7,5%) выраженный гемипарез. Неравномерный гемипарез, более выраженный в руке, отмечался у 6 (11,3%) пациентов, а более выраженный в ноге у 2-х (3,8%) пациентов.

Чувствительные расстройства (гемигипестезия) определялись у 19 (29,2%) пациентов. Расстройств глубокой чувствительности не отмечались.

Вестибуло-атактические нарушения были выявлены у 32 (49,2%) больных.

### **3.3 Неврологическая характеристика больных со средней степенью тяжести ишемического инсульта**

В данной подгруппе наблюдалось 25 (15,3%) больных, из них ИИ развился в левом каротидном бассейне – 10 (40%), в правом - 11 (44%) случаев и ВББ отмечался у 4 (16%) пациентов. С АТИ – 13 (52%) больных, КЭИ – 12 (48%) больных.

Основными жалобами, предъявляемыми пациентами (n=25) были: слабость в конечностях у 100%, нарушение речи у 48%, головокружение у 28%, затруднение глотания у 24%, головная боль у 20%, онемение в конечностях 16%, изменения зрения у 8%.

При объективном осмотре и исследовании неврологического статуса выявлялись симптомы угнетения сознания у 6 (24%) пациентов в виде легкого оглушения. Снижение критики к собственному состоянию было у 5 (20%) пациентов. Анозогнозия выявлялась в 2 (8%) случаях.

Речевые расстройства проявлялись в виде дизартрий и различных афазий у 18 (72%) больных, из них по типу дизартрии - у 8 (44,4%) больных, афазии у 10 (55,6%) больных, из которых изолированная моторная афазия определялась у 3-х (30%) пациентов, ее проявления носили характер разной степени выраженности. У 7 (38,8%) больных отмечалась сенсо-моторная афазия.

При неврологическом осмотре в наблюдаемой подгруппе выпадение полей зрения в виде гемианопсии выявилось у 2-х (8%) пациентов. Расходящийся страбизм с диплопией был у 3 (12%) больных.

Бульбарные расстройства выявились лишь в 1 случае. У 32% больных определялся псевдобульбарный синдром. У большинства пациентов наблюдались рефлексы орального автоматизма.

У всех пациентов наблюдались двигательные нарушения. Из них неравномерный гемипарез был у 12 (48%) пациентов, у 13 (52%) был равномерный гемипарез. Степень снижения силы мышц в пораженных конечностях у больных с гемипарезами варьировала от легкой до выраженной: у 7 (28%) - 4 балла (легкий гемипарез); у 14 (56%) – 3 балла (умеренный гемипарез) и у 4 (16%) – 2 балла (выраженный гемипарез).

Чувствительные расстройства (гемигипестезия) в данной подгруппе наблюдалась у 16 (64%) пациентов.

Выраженные вестибулярные нарушения (головокружение, рвота) были у всех больных с ИИ в ВББ. Из них у 1 больного ИИ развился в бассейне задней нижней мозжечковой артерии с характерным альтернирующим синдромом Валенберга-Захарченко. У 1 пациента в бассейне нижней мозжечковой артерии, клиника характеризовалась наличием ипсилатерального прозопареза, снижения слуха, контралатеральной гемигипестезии. У 2 пациентов в бассейне верхней мозжечковой артерии (головокружение, ипсилатеральная атаксия, контралатерально гемигипестезия).

### **3.4 Неврологическая характеристика больных с тяжелым ишемическим инсультом**

В данной подгруппе ИИ развился в правом каротидном бассейне у 12 (57,1%), в левом каротидном бассейне у 7 (33,3%), у 2 (9,5%) поражение обоих каротидных бассейнов. С АТИ – 11 (52,4%) больных, КЭИ – 10 (47,6%) больных.

Основными жалобами, предъявляемыми пациентами ( $n = 21$ ) были: слабость в конечностях у 38,1%, тошнота у 38,1%, рвота у 33,3%, нарушение речи у 23,8%.

При объективном осмотре и исследовании неврологического статуса выявлялось: угнетение сознания у 17 (81%) пациентов, из них оглушение у 10 (58,8%) больных, сопорозное и коматозное состояние у 7 (41,2%) пациентов. Психомоторное возбуждение характеризовалось резким повышением двигательной активности и отмечалась у 3 (14%) больных.

Нарушение речи по типу дизартрии отмечались у 2 (9%) пациентов, сенсорная афазия у 4 (19%) больных. У 5 (24%) больных наблюдался корковый парез взора.

Двигательные нарушения были представлены гемипарезов у 4 (19%) больных без нарушения сознания. Степень снижения силы мышц в пораженных конечностях варьировала от умеренной до глубокой: у 1 (25%) - 3 балла (умеренный гемипарез); у 3 (75%) - 1-2 балла (глубокий гемипарез). Пирамидная симптоматика в виде спастичности, повышения мышечного тонуса, оживление рефлексов, наличие патологических рефлексов по гемитипу были у всех пациентов в состоянии сопора и комы.

Гемигипестезия определялась у пациентов без нарушения сознания и у больных с легким оглушением у 6 (28,5%) пациентов. Расстройства глубокой чувствительности не были выявлены.

Тяжесть течения ИИ нередко усугублялась присоединяющимися осложнениями, как со стороны нервной системы, так и соматическими.

Будучи самым тяжелым стрессом для организма, инсульт приводит к декомпенсации хронических заболеваний и развитию новых патогенетических состояний (Верещагин Н.В. и др., 2002).

Дисфункции внутренних органов считаются осложнениями ИБ. К этой группе относятся респираторные расстройства, отек легких, сердечно-сосудистые расстройства, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда и др. Артерии. Своевременное назначение антикоагулянтов, антиагрегантов, использование

эластичной повязки у наблюдаемых пациентов позволило избежать такого грозного осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии. Однако у одного пациента развитие тромбоза нижних конечностей осложнило течение ИБ.

Одним из наиболее распространенных осложнений инсульта является отек мозга и вызванные им дислокационные синдромы. Среди наблюдаемых пациентов 6 (28,6%) с тяжелой формой IS были осложнены массивным отеком мозга с синдромом вывиха, что привело к летальному исходу.

Частота возникновения пневмонии, тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии после инсульта составляет 30%, 10% и 5% соответственно. У обследованных нами больных пневмония возникла у 3 (19%), процесс был односторонним, что усугубило течение инсульта. Начало осложнения присоединения было проявлением или обострением уже существующих общих церебральных симптомов.

#### **Приводим клинический пример**

Больной Е., 66 лет (история болезни № 1804872, амбулаторная карта № В 1951-10), поступил 01.02.2018. Заболел остро в ночное время на фоне повышенного артериального давления 220/100 мм.рт.ст. ослабли правые конечности, к утру нарушалась речь.

Из анамнеза, со слов родственников и по данным амбулаторной карты, известно, что пациент страдает АГ около 10 лет, артериальное давление не контролирует, гипотензивные препараты регулярно не принимает, только при появлении субъективных симптомах (головные боли с тошнотой, рвотой). Из сопутствующих заболеваний: ОНМК в 2008г., ПИКС в 2011г., сахарный диабет 2 типа с 2008г., варикоз нижних конечностей – венэктомия в 1990г, ЖКБ вне обострения.

Объективно при поступлении: общее состояние тяжелое, частота дыхательных движений – 18 в минуту. Гемодинамика нестабильная, со склонностью к повышению АД (180/90).



Неврологический статус: сознание ясное (по шкале комы Глазго 15 баллов), ориентирован в собственной личности, времени, месте полностью, правильно. ЧМН: Глазные щели равные. Фотореакция живая. Корнеальные рефлексы снижены. Конвергенция недостаточность с двух сторон, зрение частичная гемианопсия. Зрачки Д=С, движение глазных яблок в полном объеме, нистагм горизонтальный, больше влево, диплопии нет. Носогубные складки сглажены справа, язык девирует вправо. Речь: дизартрия. Фонация сохранена, глотание дисфагия, глоточный рефлекс повышен. Слух сохранен. Чувствительность—гемигипестезия справа. СХР живые Д=С. Сила в правых конечностях в ноге 1 балл, в руке 0 баллов, в левых конечностях – 5 баллов. КП не выполняет справа. В позе Ромберга не стоит. Менингеальные знаки отриц. NIHSS при поступлении 8 баллов, модифицированная шкала Рэнкина 4 балла, индекс мобильности Ривермид 3 балла.

С целью подтверждения диагноза пациенту проведены в приемном покое:

1. Электрокардиография (Фибрилляция предсердий, тахиформа с ЧСС 92-115 в минуту, ЭОС отклонена влево, нарушение процессов реполяризации боковой стенки левого желудочка, предсердные экстрасистолы).

2. Компьютерная томография головного мозга (Ишемический очаг в левой лобной доле размерами 16x21 мм. Постишемическая порэнцефалическая киста в правой затылочной доле размерами 28x81 мм. КТ признаки асимметричной заместительной гидроцефалии на фоне атрофических изменений).

3. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (Нестенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы. Комплекс интима-медиа локально утолщен. Непрямолинейный ход обеих позвоночных артерий в V2 сегменте. S – образная деформация в V1 сегменте с обеих сторон. Позвоночная артерия справа малого диаметра).

4. Эхокардиография (Уплотнение аорты. Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Минимальная аортальная недостаточность. Асинергия апикального

нижнего сегмента левого желудочка. Нарушение диастолической функции левого желудочка 1 типа.

5. Рентген органов грудной клетки (Рентгенологических данных за очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Хронический бронхит. Гипертрофия миокарда левого желудочка).

Больному был выставлен диагноз: Повторный ишемический инсульт(от 2008г., 31.01.2018г.) в вертебробазилярном и левом каротидном бассейнах, кардиоэмболический подтип, с глубоким правосторонним гемипарезом до пареза в руке, глазодвигательными нарушениями, бульбарным синдромом (дизартрией, дисфагией), правосторонним прозопарезом по центральному типу. Острейший период. Сопут: ИБС с нарушением ритма. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ПИКС от 2011г. ХСН 2А ФК 3. Гипертонической болезни III ст., ст.3, риск 4. Нестенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы.

Больной госпитализирован в блок интенсивной терапии.

На третьи сутки заболевания состояние больного ухудшилось, наблюдался подъем температуры до фебрильного значения, икота, рвота, увеличение ЧД до 25 в минуту, умеренная тахикардия 80-100 в минуту, нестабильность гемодинамики со склонностью к гипертензии. В неврологическом статусе очаговая симптоматика сохранялась в прежнем объеме, угнетение сознания до комы, пациент переведен в отделение нейрореанимации, переведен на ИВЛ.

На КТ органов грудной клетки выявлена правосторонняя пневмония. Фибробронхоскопия: Диффузный двусторонний трахеобронхит 2ст. воспаления.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больного не улучшалось: нарастали явления отека головного мозга, сохранялись признаки (клинические и рентгенологические) правосторонней пневмонии, сердечной недостаточности.

На седьмые сутки была констатирована биологическая смерть.

Диагноз: Повторный ишемический инсульт (от 2008г., 31.01.2018г.) в вертебробазилярном и левом каротидном бассейнах, кардиоэмболический подтип, с глубоким правосторонним гемипарезом до пареза в руке, глазодвигательными

нарушениями, бульбарным синдромом (дизартрией, дисфагией), правосторонним прозопарезом по центральному типу. Острый период.

Осложнение: Отек, набухание головного мозга. Дислокация срединно-стволовых структур.

Сопутствующий: ИБС с нарушением ритма. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. ПИКС от 2011г. ХСН 2А ФК не определялось. Гипертонической болезни III ст., ст.3, риск 4. Нестенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы. Правосторонняя полисегментарная пневмония. ДН 2. Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация.

На аутопсии диагнозы клинический и патологоанатомический совпали.

Таким образом, приведенный клинический случай свидетельствует о тяжелом течении КЭИ, и возможном летальном исходе при развитии соматических осложнений (пневмонии).

**Резюме:** Клинико – неврологическая картина для больных с АТИ характеризовалась средней степенью тяжести и тяжелой степенью ИИ у 52,1%. Для больных с КЭИ заболевание характеризовалось более легкой степенью тяжести ИИ – 58,5%

## ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНО – ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторные исследования давали различную информацию об общей реактивности организма, дополняли данные о течении ОНМК, позволяли диагностировать причину ИИ и выявить признаки развивающегося осложнения.

Общий анализ крови проведен всем больным в первые сутки. Лейкоцитоз выявлялся у 38 пациентов, палочко-ядерный сдвиг лейкоцитарной формулы отмечался в 24 случаях. Согласно литературным данным эти изменения встречаются у больных с ОНМК в острейший период.

Липидограмма характеризовалась повышением уровня холестерина в крови у 28 (17,2%) пациентов с АТИ, у 19 (11,7%) больных с КЭИ, у 32 (19,6%) пациентов с ТИА.

Показатели уровня холестерина у пациентов с АТИ были достоверно выше относительно пациентов с КЭИ ( $p=0,016$ ). Уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности в группах не показал достоверной разницы.

Таблица 10 – Липидограмма

Подтипы ИИ ТИА	Среднее значение показателей липидограммы (ммоль/л)				
	Холестерин	Триглицериды	ЛПНП	ЛПВП	Коэф. атерогенности
АТИ (n=51)	5,95±1,65	1,76±1,12	3,48±1,46	1,33±0,37	3,38±1,22
КЭИ (n=60)	5,04±1,49	1,58±0,87	3,05±1,36	1,23±0,33	3,2±0,86
ТИА (n=52)	5,6±1,21	1,47±0,80	3,38±1,16	1,53±0,85	3,49±1,07

Показатели коагулограммы свидетельствовали о наличии коагулопатии у 42 (25,8%) пациентов. Отмечалось у 10 (23,8%) повышение ПТИ, у 9 (21,4%) – гиперфибриногенемия, у 4 (9,5%) повышение АЧТВ, у 17 (40,5%) повышение РФМК. Среднее значение показателя МНО у больных с АТИ составило  $1,09±0,032$ , у больных с КЭИ  $1,17 ± 0,048$ .

В рамках нашего исследования больным проводился анализ содержания С-реактивного белка в сыворотке крови (см. раздел 4.1).

По результатам электрокардиограммы гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) была у 75% больных. Различные формы нарушения ритма сердца определялись у 41,7% больных.

Всем больным выполнялась эхокардиография: ФВ у пациентов колебалась от 43 и до 69%, увеличение ЛП наблюдалось у 72 (44%) пациентов, причем у большинства пациентов (49 (68%)) с ФП. Гипокинезия сегментов ЛЖ была у 42 (26%) больных, в большинстве случаев КЭИ (28 (67%) случаев), гипертрофия миокарда ЛЖ – у 123 (75%) больных. При исследовании клапанов сердца пороки МК выявилось у 8 (5%) пациентов, АК – 3 (2%) пациентов. Признаки дилатационной кардиомиопатии были 3 (1,8%), уплотнение аорты у 86% больных, нарушения диастолической функции левого желудочка у 17% больных.

При дуплексном сканировании магистральных артерий головы у большинства больных выявлены деформации и атеросклеротические изменения (Таблица 11).

Таблица 11 - Состояния магистральных артерий головы по данным дуплексного сканирования

Показатели	АТИ (n=51)	КЭИ (n=60)	ТИА (n=52)
Нет изменений	-	4 (6,7%)	5 (9,6%)
Начальные признаки атеросклероза (утолщение, уплотнение комплекса интима-медиа)	-	11(18,3%)	12 (23%)
Непрямолинейность хода позвоночной артерии в канале	-	6 (10%)	5 (9,6%)
Стеноз ВСА до 29%	-	21 (35%)	10 (19,2%)
Стеноз ВСА 30-49%	-	13 (21,7%)	12 (23%)
Стеноз ВСА 50-89%	33 (64,7%)	2 (3,3%)	6 (11,5%)
Окклюзия ВСА	8 (15,7%)	-	1 (1,9%)
Стеноз подключичной артерии 62%	4 (7,8%)	3 (5%)	1 (1,9%)
Окклюзия позвоночной артерии	3 (5,9%)	-	-
Окклюзия подключичной артерии	3 (5,9%)	-	-

Таким образом, клинически значимый ипсилатеральный стеноз артерий каротидного и вертебробазиллярного бассейнов у больных с АТИ был у 37 (72,5%) больных и у 14 (27,5%) больных окклюзия магистральных артерий головы (внутренняя сонная, позвоночная, подключичная артерии). Клинически значимых стенозов у больных с КЭИ не определялось. Клинически значимый стеноз на противоположной стороне очага ИИ был у 2 больных с КЭИ. У больных с ТИА клинически значимый стеноз ВСА определялся у 8 (15,4%) на стороне заинтересованного артериального бассейна.

Клинический значимый стеноз у больных с КЭИ и ТИА наблюдался достоверно реже относительно больных с АТИ (разница между группами достоверна ( $X^2 = 80,47$ ;  $p = 0,001$ )).

Результаты ультразвуковой диагностика сосудов головного мозга в нашем исследовании свидетельствуют о частом «бессимптомном» течение клинически значимых стенозов МАГ у больных. Эта патология сосудов у большинства пациентов выявлена только после случившегося инфаркта мозга. ТИА, этиологически связанные с ипсилатеральным клинически значимым каротидным стенозом, являются предикторами АТИ. Такие пациенты должны находится на диспансерном наблюдении и регулярно принимать адекватную антитромботическую терапию.

Всем пациентам с ОНМК было выполнено КТ головного мозга, в том числе перфузионная КТ (Таблица 12).

У пациентов с ТИА ( $n = 52$ ) очагов на КТ не обнаружено.

У 68 (61,2%) больных с ИИ определялись очаги инфаркта, из них:

- при АТИ у 33 (65%) больных,
- при КЭИ у 35 (58%) больных.

У 43 (38,7%) пациентов на момент исследования очаговых изменений на КТ не выявлено, из них:

- с АТИ 18 (35%) больных,
- с КЭИ 25 (42%) больных.

Таблица 12 – Результаты исследования КТ у больных с ОНМК

КТ признаки	Подтипы ИИ	
	АТЭ	КЭИ
КТ без очаговых изменений	18 (35%)	25 (42%)
КТ с очаговыми изменениями	33 (65%)	35 (58%)

Локализация очагов: у 31 (46%) правосторонние полушарные очаги инфаркта; у 21 (31%) больного левосторонние полушарные очаги; у 16 (23%) очаги в вертебробазилярном бассейне. По локализации очага в головном мозге было выявлено: корково-подкорковые очаги встречались наиболее часто у 39 (57,3%) больных, подкорковые инфаркты мозга выявлены у 19 (27,9%) больных, корковые у 10 (14,7%) пациентов. Подкорковые инфаркты мозга характерны для пациентов с КЭИ, корковые очаги для пациентов с АТИ, корково-подкорковые очаги встречались в обеих группах.

По величине очаги инфарктов были распределены на обширные, большие и средние (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение очага инфаркта головного мозга по величине

Величина очага инфаркта	Подтипы ИИ	
	АТИ (n=33)	КЭИ (n=35)
Обширный	8 (24,3%)	3 (8,6%)
Большой	11 (33,3%)	7 (20%)
Средний	14 (42,4%)	25 (71,4%)

Величина средних очагов инфаркта у больных с лёгкой степенью тяжести ИИ не превышала 16-21мм. У 57,6% пациентов с АТИ преобладали обширные и большие инфаркты корковой и корково-подкорковой локализации. У больных с

КЭИ - средние инфаркты, преимущественно подкорковой локализации. Обширные очаги инфаркта были выявлены у 11 (16,1%) пациентов, большой – у 18 (26,5%), средний – у 39 (57,4%) больных.

#### 4.1 Результаты определения С-реактивного белка

Наиболее высокое значение СРБ наблюдалось в группе с АТИ ( $40,42 \pm 7,69$  мг/л). Данный показатель в группе больных КЭИ ( $22,80 \pm 4,17$  мг/л) был достоверно ниже по сравнению с больными АТИ ( $p=0,030$ ). Уровень СРБ в группе больных с ТИА составил -  $21,00 \pm 3,00$  мг/л, что было достоверно ниже чем в группе больных с АТИ ( $p=0,035$ ). При сравнении больных КЭИ и ТИА статистически значимых различий найдено не было ( $p=0,351$ ). Наименьшее количество СРБ наблюдалось в контрольной группе и составляло  $7,36 \pm 1,58$  мг/л.

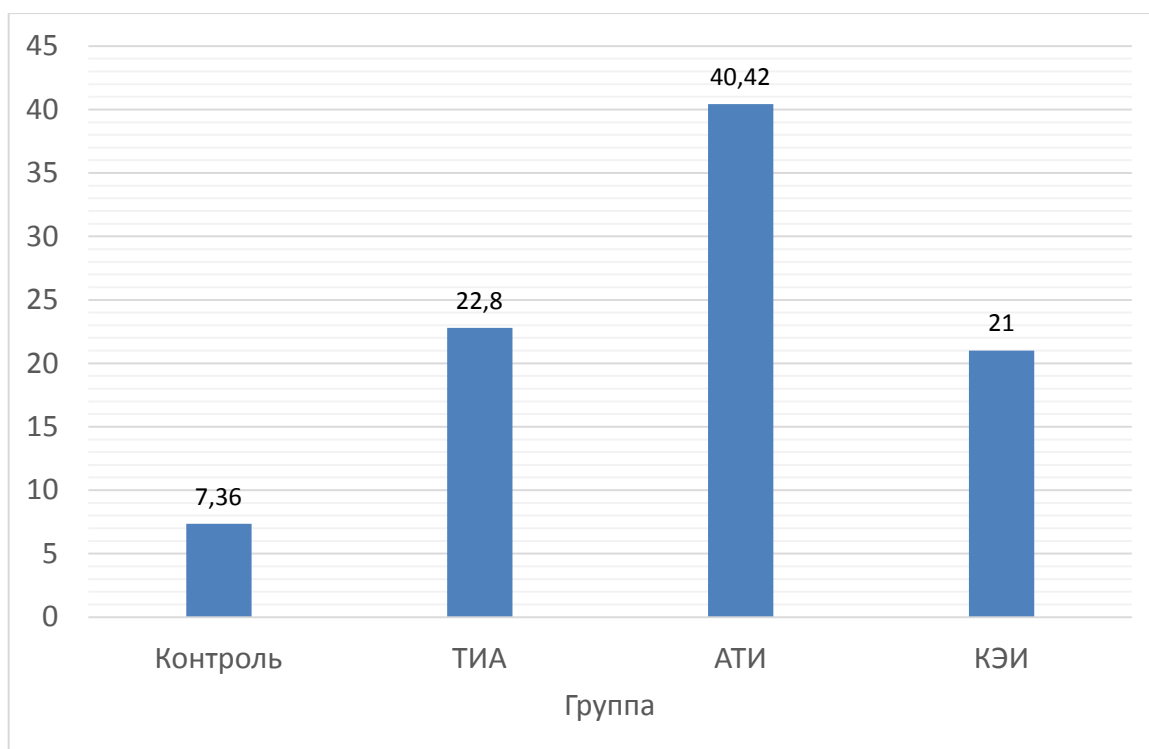


Рисунок 4- Среднее количество СРБ у больных с ТИА и подтипами ИИ (мг/л).



По данным анализа литературы[114]и данных собственного исследования было показано, что СРБ, по-видимому, является независимым предиктором подтипа ИИ. Значения концентраций СРБ для прогнозирования подтипов ИИ были признаны в различных этнических группах с противоречивыми результатами, поэтому существует вероятность, что он предсказывает разные фенотипы ИИ в разных популяциях. На концентрацию СРБи значения его предикации на различные фенотипы инсульта влияет фон этнического генома в различных расовых группах, сопутствующие заболевания и окружающая среда и важно понимать эти ограничения. СРБ не просто отражает силу реакции острой фазы, но также коррелирует с воспалительной реакцией в ткани мозга.

Таким образом, по данным нашего исследования СРБ является независимым предиктором подтипа ИИ.

**Резюме:**На УЗДСклинически значимый ипсилатеральный стеноз артерий каротидного и вертебробазиллярного бассейнов был у больных с АТИ 37 (72,5%) и у 14 (27,5%) больных окклюзия магистральных артерий головы (внутренняя сонная, позвоночная, подключичная артерии). Клинический значимый стеноз у больных с КЭИ и ТИА наблюдался достоверно реже относительно больных с АТИ (разница между группами достоверна ( $X^2 = 80,47$ ;  $p=0,001$ )).

На КТ головного мозга у пациентов с АТИ преобладали инфаркты обширного и большого объема– 57,6%, корково-подкорковые и корковые очаги, при КЭИ – средние инфаркты мозга 71,4% и подкорковые очаги, статистическая значимость ( $X^2 = 27,6$ ;  $p=0,001$ ).

Установлено достоверное преобладание количества С-реактивного белка в сыворотке крови больных с АТ подтипом ИИ - 40,4 мг/л по сравнению с КЭИ – 21 мг/л и ТИА – 22,8 мг/л, что свидетельствует о роли воспаления в патогенезе ИИ, а наличие СРБ рассматривается как маркер ИИ.

## ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 5.1 Экспрессия гена CD46 у пациентов с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта

При исследовании уровня экспрессии гена CD46 у пациентов с ТИА и в зависимости от подтипов ИИ статистически значимых различий в сравнении с контролем не выявлено. Так, уровень экспрессии гена CD46 в контрольной группе составил (-0,34); при ТИА (-0,75); при АТИ 5,11; при КЭ (-1,67) (Рисунок 5).

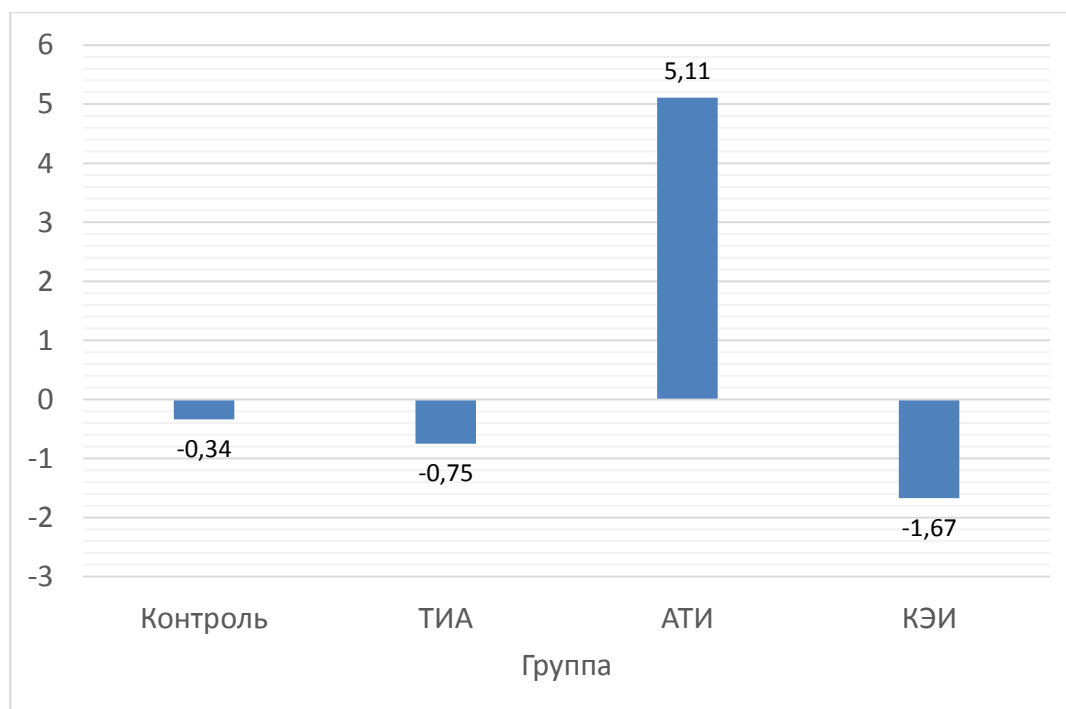


Рисунок 5 - Кратность экспрессии CD46 у пациентов с ТИА, подтипами ИИ и в контрольной группе.

Было показано, что наблюдалась различная экспрессия гена CD46 в контрольной группе мужчин и женщин (Рисунок 6). Экспрессии гена у мужчин

составила (-1,23), а у женщин показатель был выше 1,16, но разница оказалась не достоверной.

Учитывая различные патогенетические механизмы развития ТИА и ИИ у мужчин и женщин, нами проведен анализ зависимости экспрессии гена CD46 от половой принадлежности.

У мужчин в группе больных ТИА уровень экспрессии гена CD46 составил 0,19, тогда как, в группе контроля его значение было ниже (-1,23) ( $U=12$ ,  $p=0,094$ ) (Рисунок 6). У лиц женского пола наблюдалась противоположная картина: при развитии ТИА уровень экспрессии изучаемого гена составил (-0,75) в сравнении с группой контроля (-1,16) ( $U=12$ ,  $p=0,088$ ) (Рисунок 7). В обеих сравниваемых группах различия не достигли уровня статистической значимости, что, возможно, связано с небольшим объемом выборки пациентов больных ТИА.

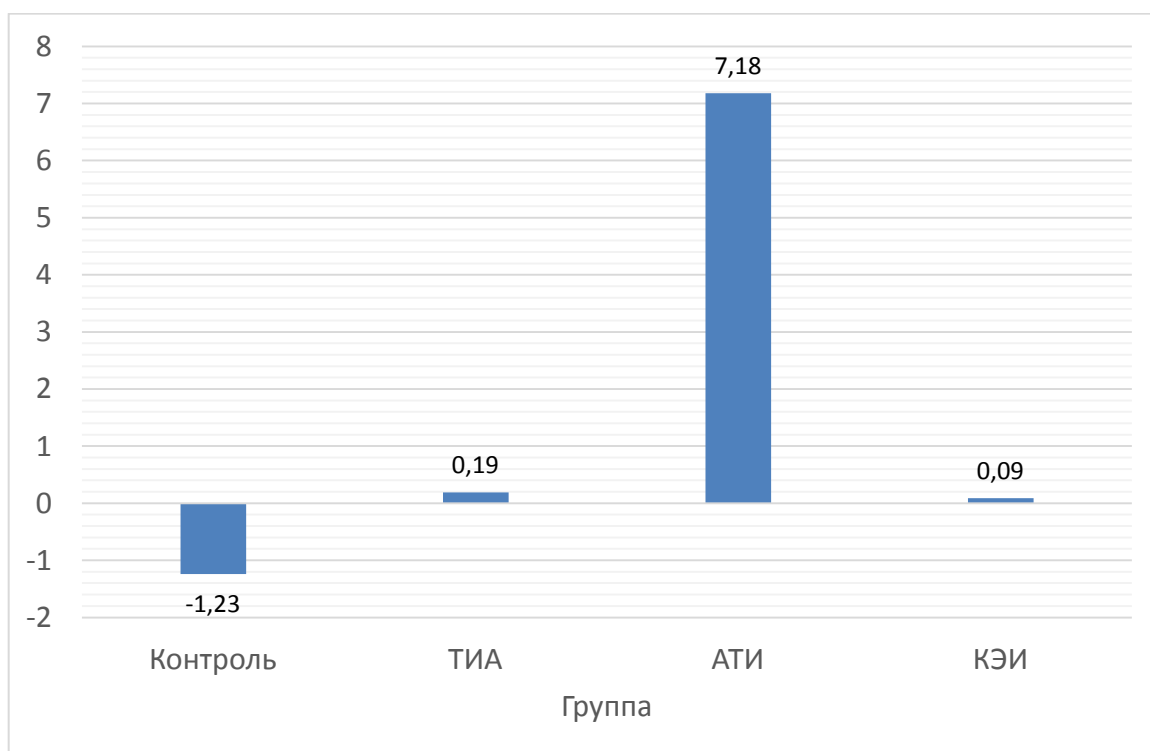


Рисунок 6 - Кратность экспрессии CD46 у мужчин с ТИА, подтипами ИИ и в контрольной группе.

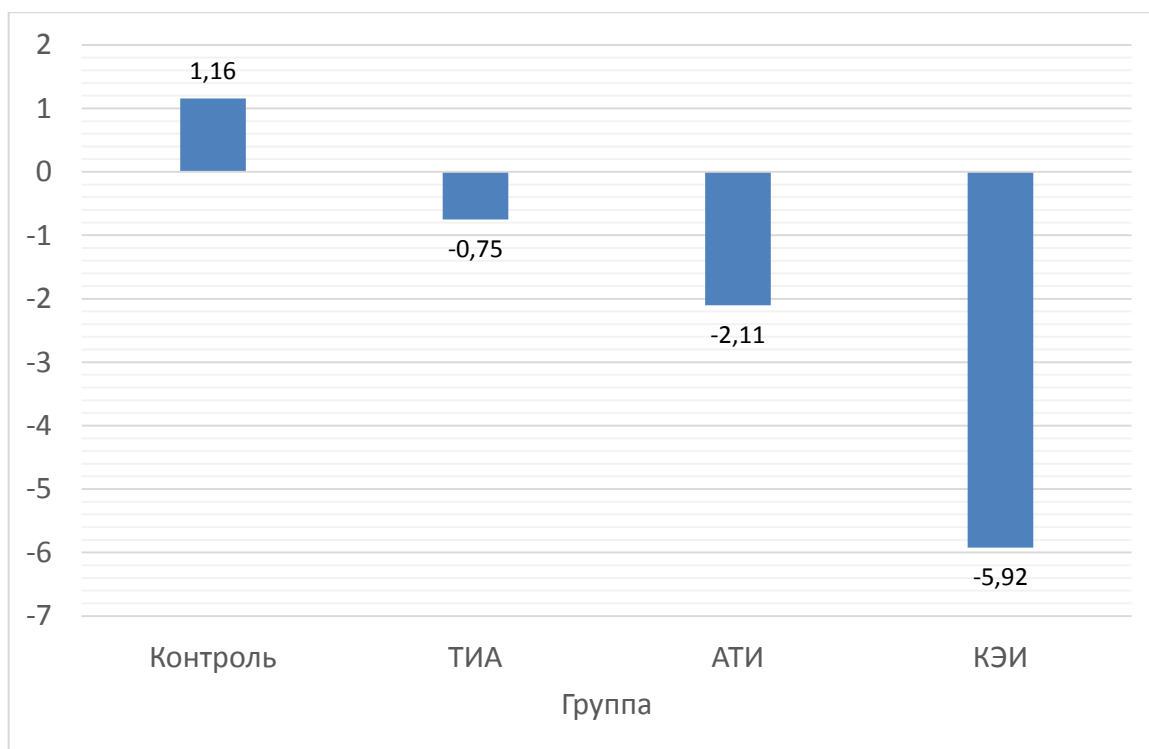


Рисунок 7 - Кратность экспрессии CD46 у женщин с ТИА, подтипами ИИ и в контрольной группе.

При анализе экспрессии гена CD46 в группе больных с АТИ наблюдалась подобная картина, но изменения оказались статистически достоверными. Так, у лиц мужского пола наблюдалось значительное повышение экспрессии данного гена при развитии АТИ. В группе больных уровень экспрессии гена CD46 составил 7,18 в сравнении с группой контроля (-1,23) ( $U=33$ ,  $p=0,031$ ). У больных женского пола наблюдалось снижение экспрессии гена CD46 до (-2,11) в сравнении с контрольной группой 1,16 ( $U=1$ ,  $p=0,019$ ). Полученные результаты могут объясняться различными патогенетическими механизмами развития ТИА и АТИ у мужчин и женщин. Это может быть связано с геном CD46, для которого показана важная роль при развитии воспалительных процессов в стенках сосудов. В частности, хорошо известно, что при АТИ воспалительные процессы в стенках сосудов более выражены. Полученные нами результаты свидетельствуют о важной роли гена CD46 в развитии данной патологии и возможности его использования в качестве гена предиктора риска АТИ.

При анализе уровня экспрессии гена CD46 у больных КЭИ статистически значимых различий в зависимости от половой принадлежности не наблюдалось. Так, уровень экспрессии у мужчин составил 0,09, в контрольной группе (-1,23) ( $U=52$ ,  $p=0,628$ ). В группе женщин уровень экспрессии гена CD46 оказался ниже, в сравнении с контрольной группой (-5,92) и 1,16, соответственно ( $U=6$ ,  $p=0,126$ ). Полученные результаты можно объяснить отсутствием выраженных атеросклеротических изменений сосудов и воспалительного процесса в эндотелии при КЭИ.

Был проведен статистический анализ ассоциативных связей между уровнем экспрессии гена CD46 и оценкой КН у мужчин и женщин, тестированных по MoCA. Было показано, что у больных мужского пола наличием когнитивных расстройств различий уровня экспрессии изучаемого гена по сравнению с контрольной группой, не выявлено ( $U=49$ ,  $p=0,423$ ). Однако, уровень экспрессии гена CD46, оказался достоверно выше в группе больных женского пола с наличием когнитивных расстройств 1,85 по сравнению с группой контроля 1,16 ( $U=7$ ,  $p=0,042$ ).

## **5.2 Уровень представленности транскриптов miRNA185 с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта**

Уровень представленности транскриптов miRNA185 существенно различался при разных подтипах заболевания и был статистически достоверным (Рисунок 8). Так наиболее низкий уровень экспрессии miRNA185 наблюдался в группе больных ТИА (-10,75), промежуточное положение занимали больные с АТИ(-2,97) и наиболее высокие значения данного показателя наблюдались у больных с КЭИ (-1,57) ( $F=4,6$ ;  $p=0,004$ ).

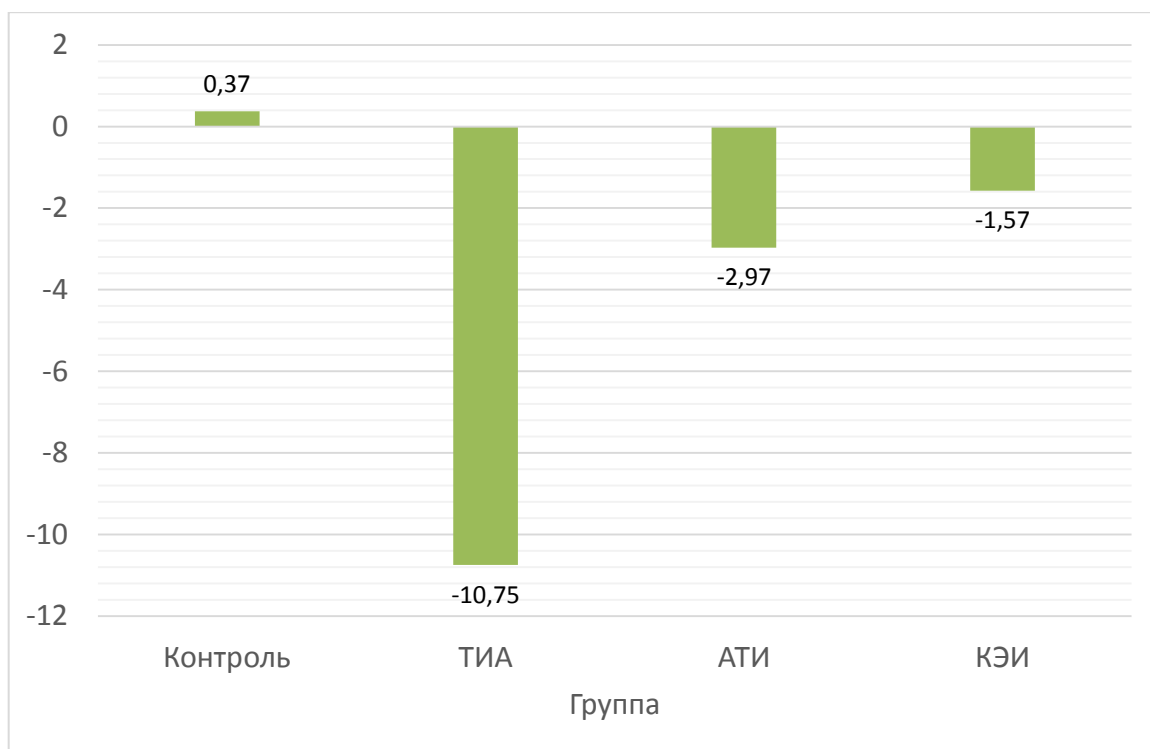


Рисунок 8 - Уровень представленности транскриптов miRNA185 у пациентов с ТИА и подтипами ИИ.

Анализ уровня представленности транскриптов miRNA185 у больных с ТИА и ИИ показал, что количество транскриптов не было связано с полом. Так, в контроле уровень представленности транскриптов miRNA185 составил у мужчин (-0,84) (Рисунок 9) и у женщин (-0,30) (Рисунок 10).

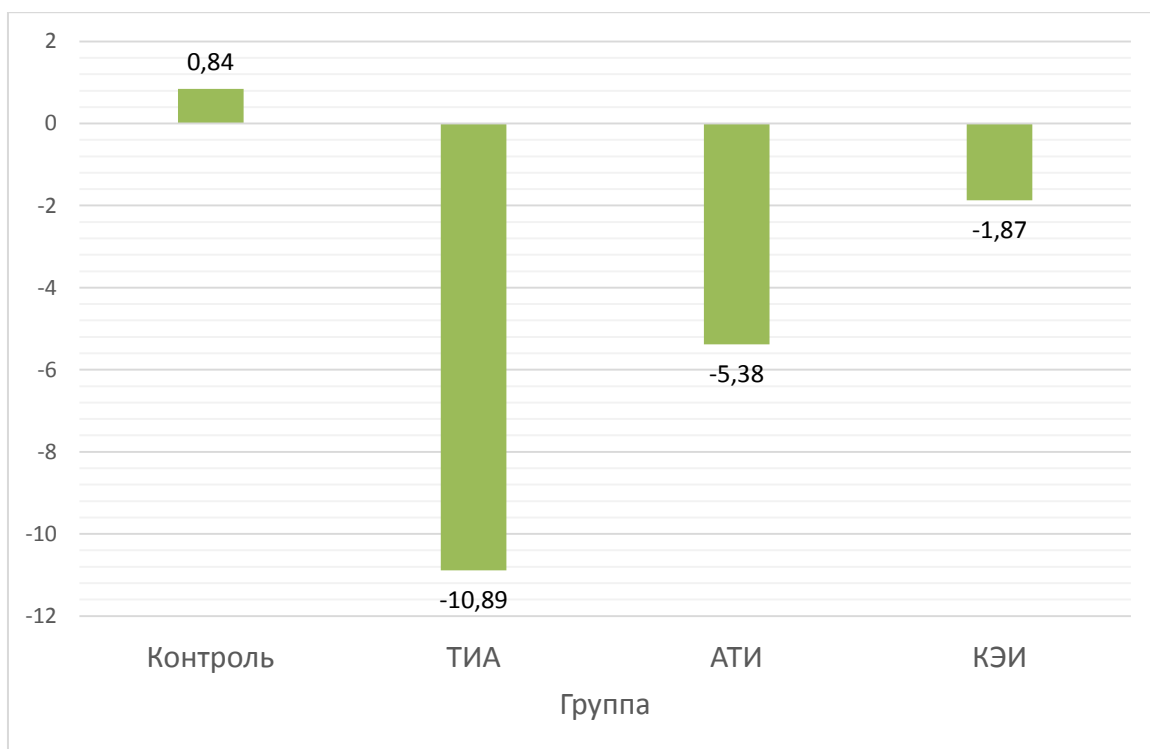


Рисунок 9 - Уровень представленности транскриптов miRNA185 у мужчин с ТИА и подтипами ИИ.

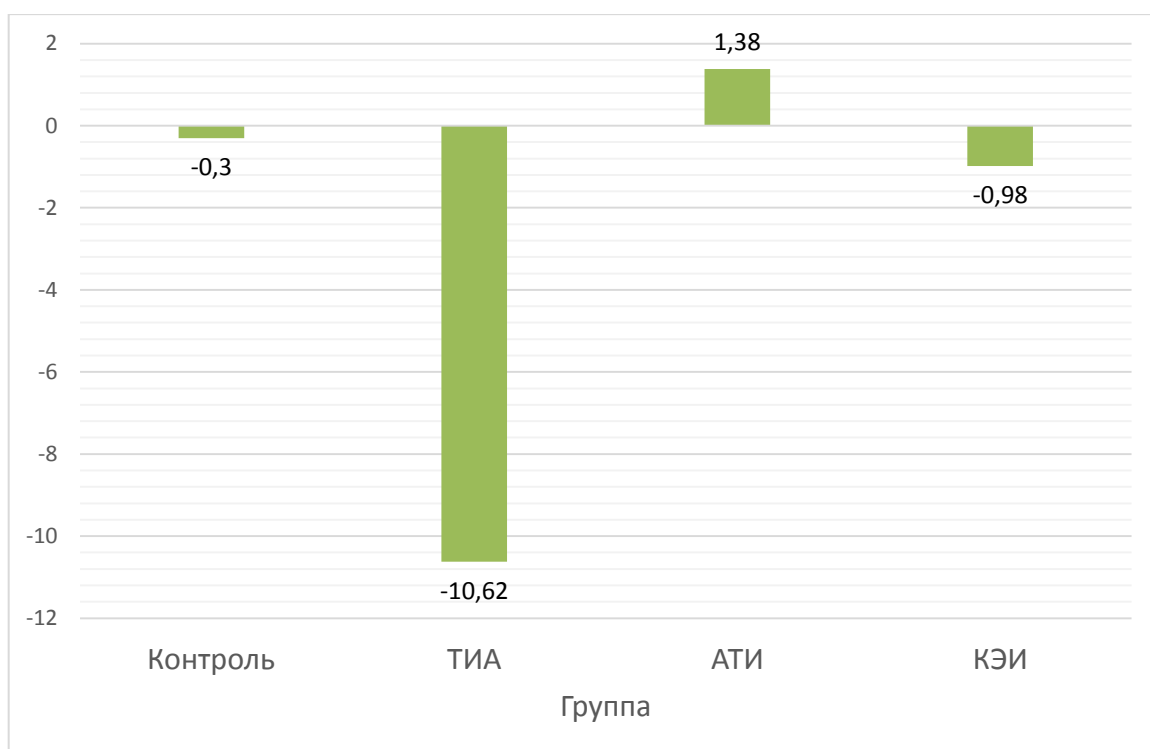


Рисунок 10 - Уровень представленности транскриптов miRNA185 у женщин с ТИА и подтипами ИИ.

Была проведена оценка зависимости экспрессии данной микроРНК от тяжести заболевания. У пациентов с легкой степенью тяжести наблюдалось существенное достоверное снижение представленности транскриптов miRNA185 и составило (-7,5), тогда как его среднее значение у больных со средней и тяжелой степенью тяжести было выше и составило 1,1 ( $t=-2,49$ ,  $p=0,007$ ) (Рисунок 11).

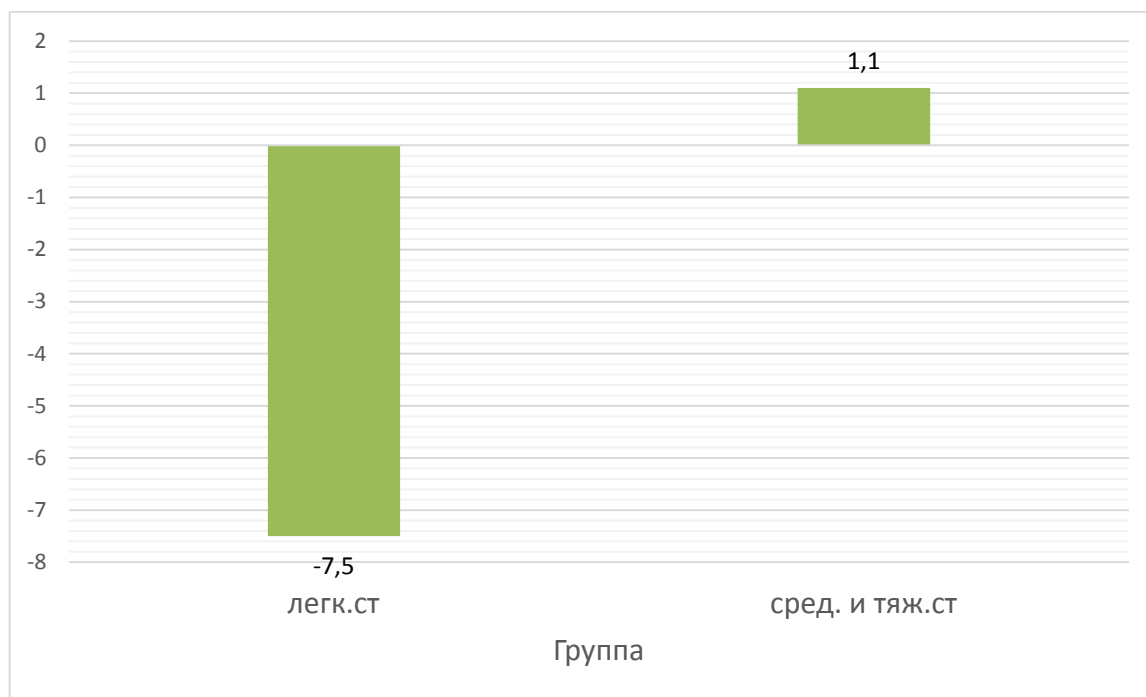


Рисунок 11 - Уровень представленности транскриптов miRNA185 в зависимости от тяжести заболевания.

### 5.3 Уровень представленности транскриптов miRNA19a с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта

Уровень представленности транскриптов miRNA19a существенно различался при разных подтипах заболевания. Так наиболее низкий уровень экспрессии miRNA19a наблюдался в группе больных ТИА (-11,09), промежуточное положение занимали больные с АТИ(-4,26) и наиболее высокие значения данного показателя наблюдались у больных с КЭИ(-1,49) ( $F=5,15$ ;  $p=0,003$ ) (Рисунок 12).



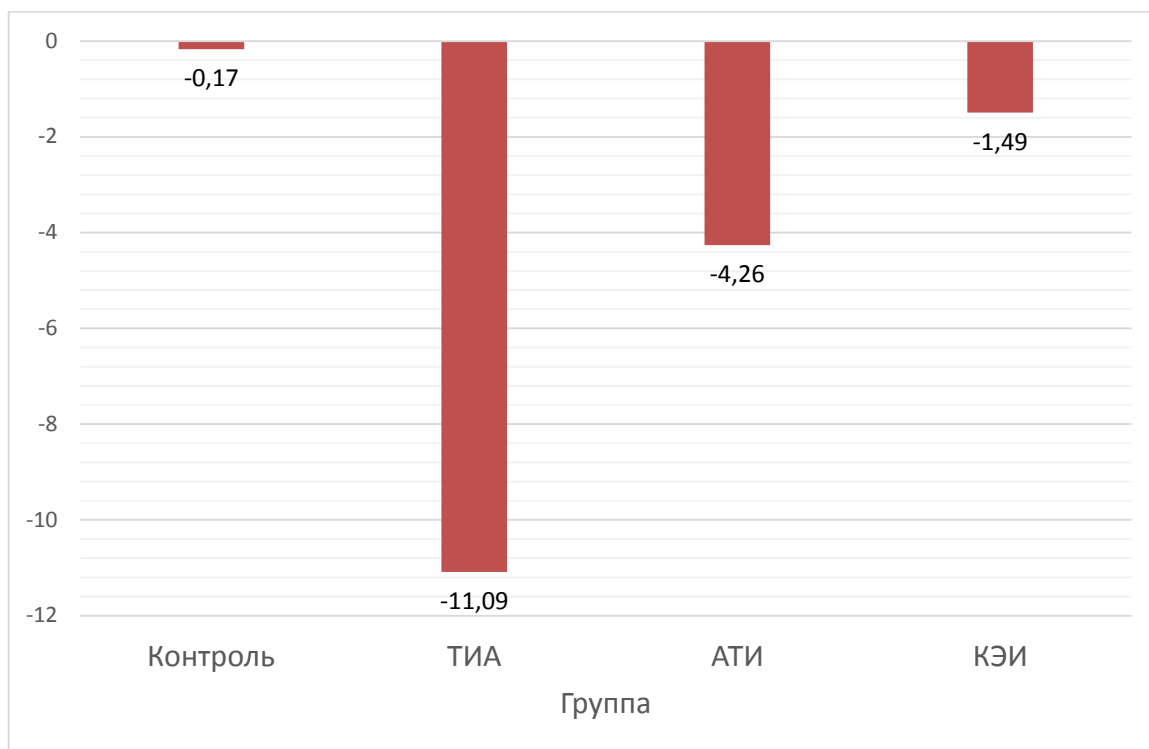


Рисунок 12 - Уровень представленности транскриптов miRNA19a у пациентов с ТИА и подтипами ИИ.

При анализе кратности экспрессии miRNA19a в зависимости от пола пациентов наблюдались сходные изменения экспрессии. Уровень экспрессии данного вида микроРНК изменил тенденцию только в группе больных АТИ у мужчин, составляя (-5,39) (Рисунок 13). Это оказалось ниже, чем, у женщин (-1,11) (Рисунок 14) но различия между группами не достигли уровня статистической значимости ( $F=2,15$ ;  $p=0,12$ ).

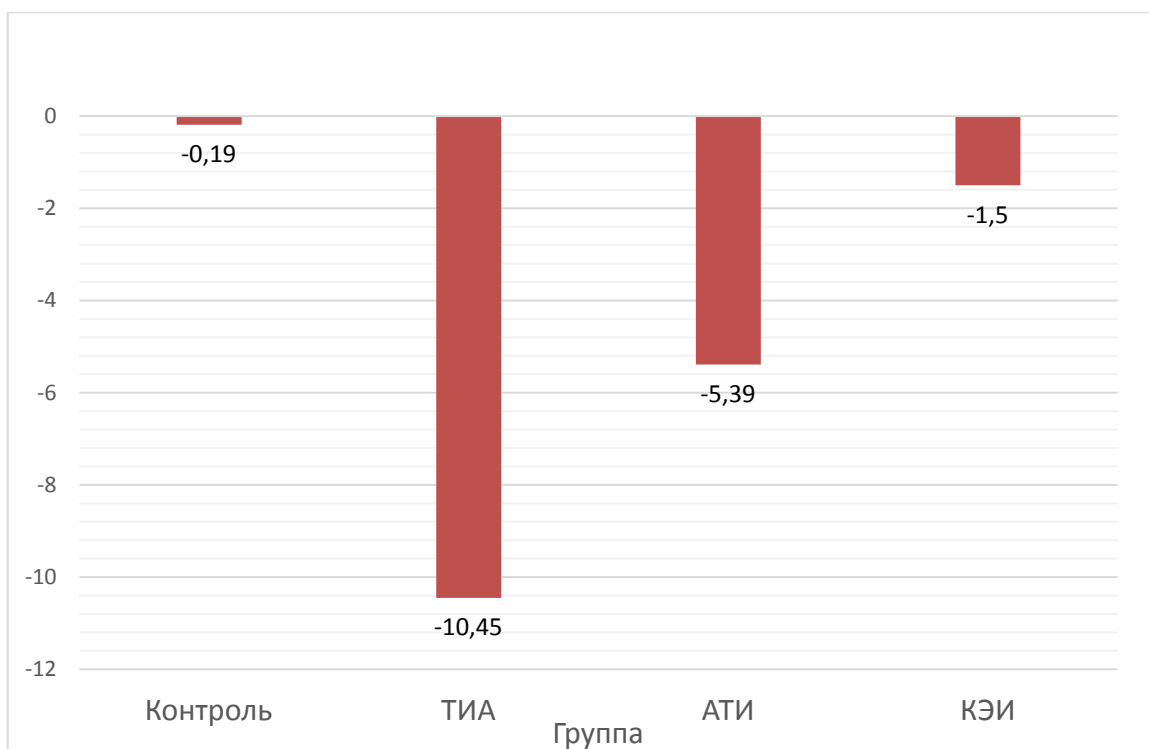


Рисунок 13 - Уровень представленности транскриптов miRNA19a у мужчин с ТИА и подтипами ИИ.

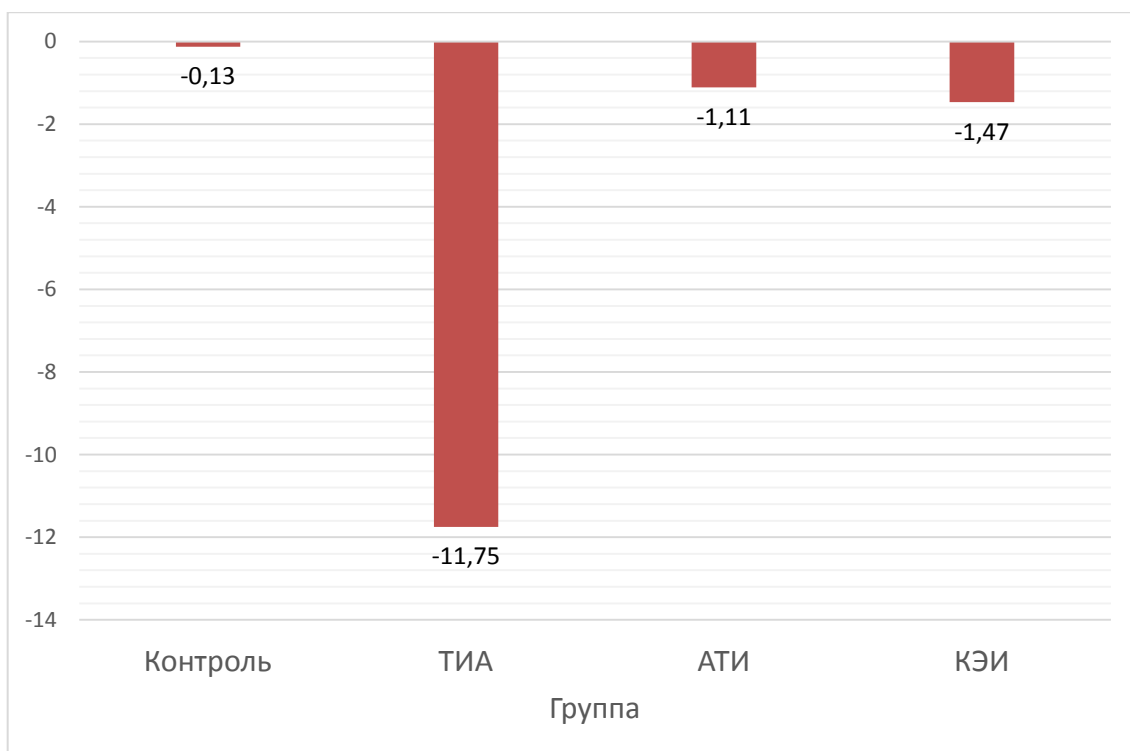


Рисунок 14 - Уровень представленности транскриптов miRNA19a у женщин с ТИА и подтипами ИИ.

Кратность экспрессии miRNA19a в группе больных с легкой степенью тяжести ишемического инсульта составляла (-8,1), в группе со средней и тяжелой степенями тяжести она была выше и составляла (-0,9) – статистически достоверна ( $t=-3.10$ ,  $p=0,003$ ) (Рисунок15).

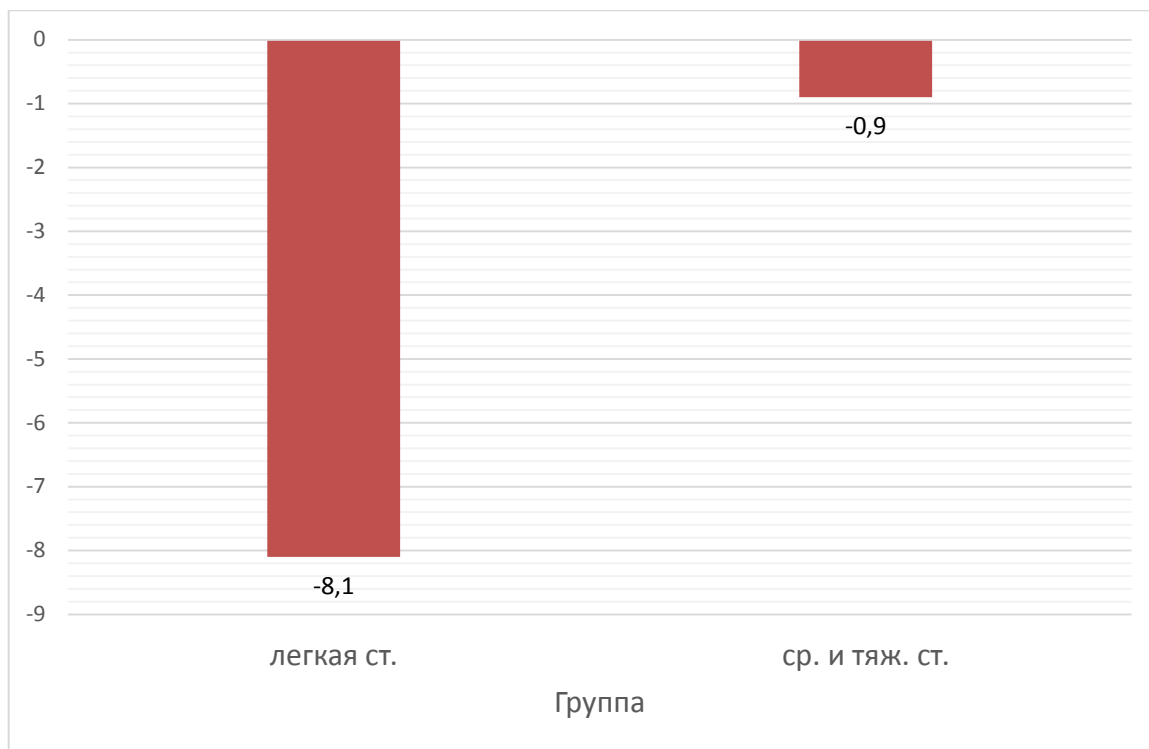


Рисунок 15 - Уровень представленности транскриптов miRNA19a в зависимости от тяжести заболевания.

Наблюдалась зависимость уровня представленности транскриптов miRNA19a от оценки КН тестированных по MoCA без учета половой принадлежности. У изученных больных без когнитивных расстройств наблюдался сниженный уровень экспрессии miRNA19a (-10,38), по сравнению с больными у которых наблюдались данные расстройства (-2,12) ( $p=0,042$ ) (Рисунок 16).

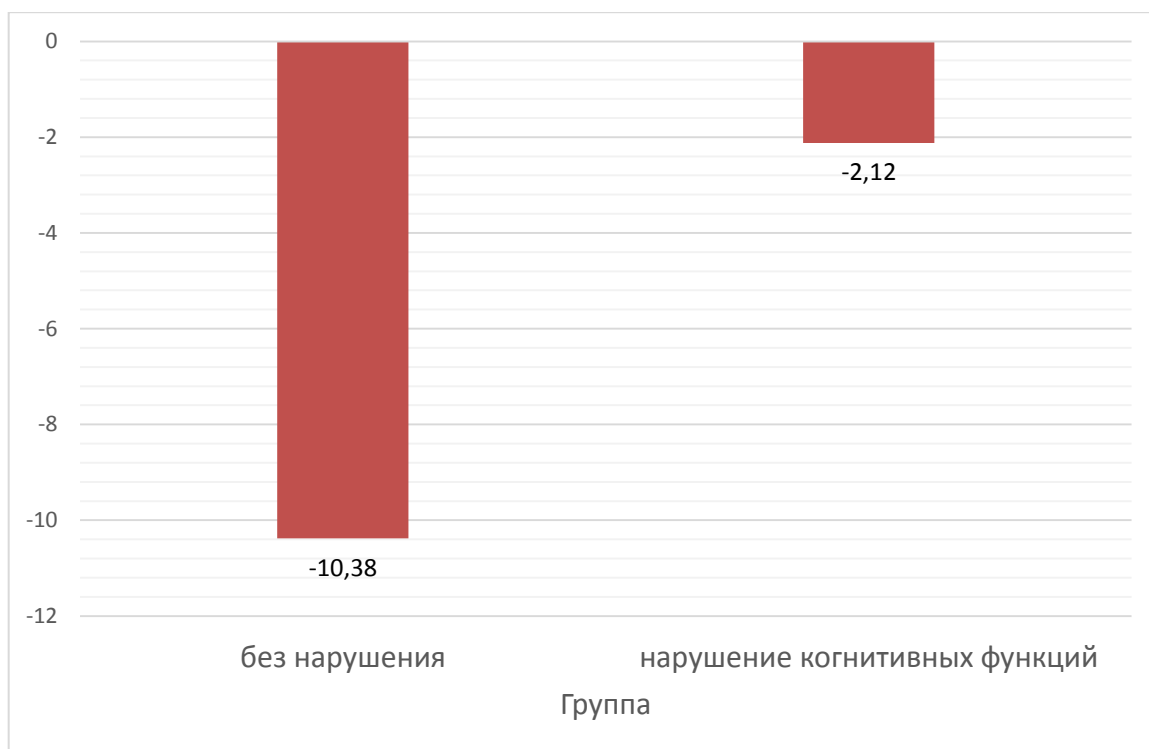


Рисунок 16 - Уровень представленности транскриптов miRNA19a в зависимости наличия когнитивных расстройств.

#### 5.4 Уровень представленности транскриптов miRNA20a с транзиторной ишемической атакой и подтипами ишемического инсульта

Уровень представленности транскриптов miRNA20a существенно различался при разных подтипах заболевания. Так, наиболее низкий уровень экспрессии miRNA20a наблюдался в группе больных ТИА (-8,32), промежуточное положение занимали больные с АТИ (-3,22) и наиболее высокие значения данного показателя наблюдались у больных с КЭИ (-1,66) ( $F=3,55$ ;  $p=0,018$ ) (Рисунок17).

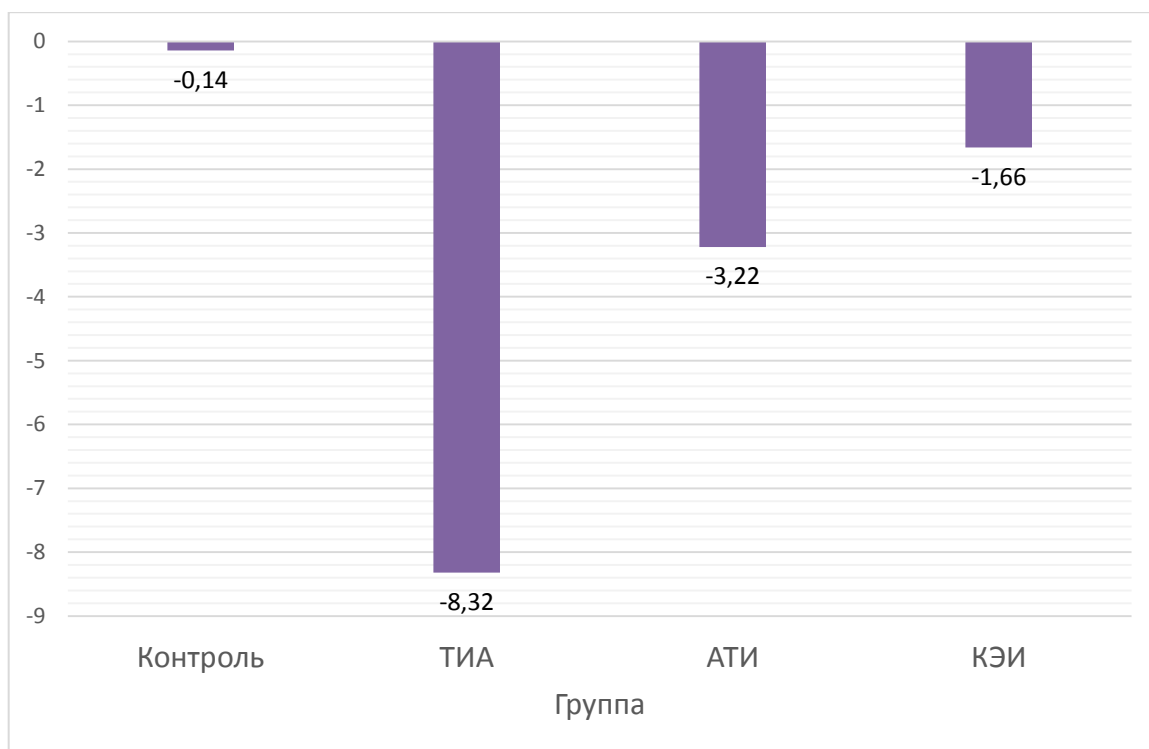


Рисунок 17 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a у пациентов с ТИА и подтипами ИИ.

По-видимому, это объясняется тем, что одним из механизмов регуляции экспрессии гена CD46 является связывание его мРНК с miRNA20a, что приводит к снижению экспрессии гена CD46. Поскольку при АТИ воспалительные реакции играют одну из определяющих ролей, происходит снижение количества miRNA20a и, как следствие, экспрессия гена CD46 увеличивается.

Анализ изменений кратности экспрессии miRNA20a в зависимости от пола пациентов, показал, что уровень экспрессии miRNA20a изменил тенденцию, как и при анализе экспрессии miRNA19a, только в группе больных АТИ у мужчин (-4,39) (Рисунок 18), в которой она была ниже, чем у женщин (-0,14) (Рисунок 19), но различия между группами не достигли уровня статистической значимости ( $F=2,89; p=0,09$ ).

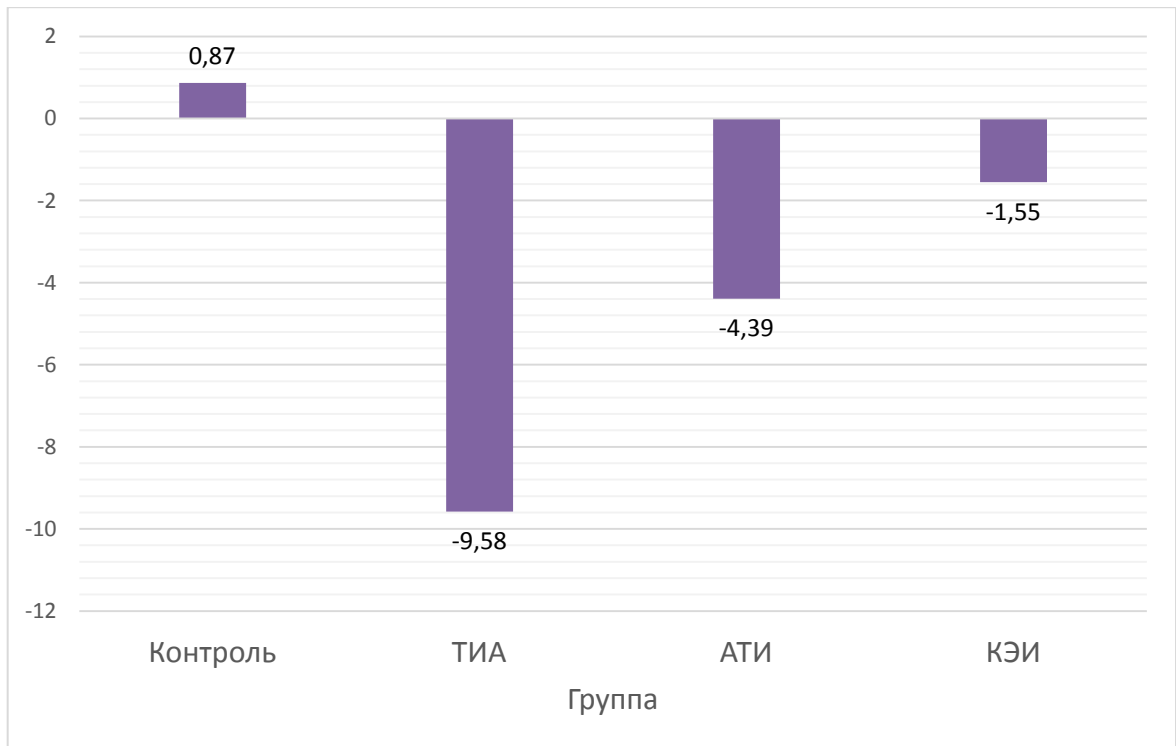


Рисунок 18 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a у мужчин с ТИА и подтипами ИИ.

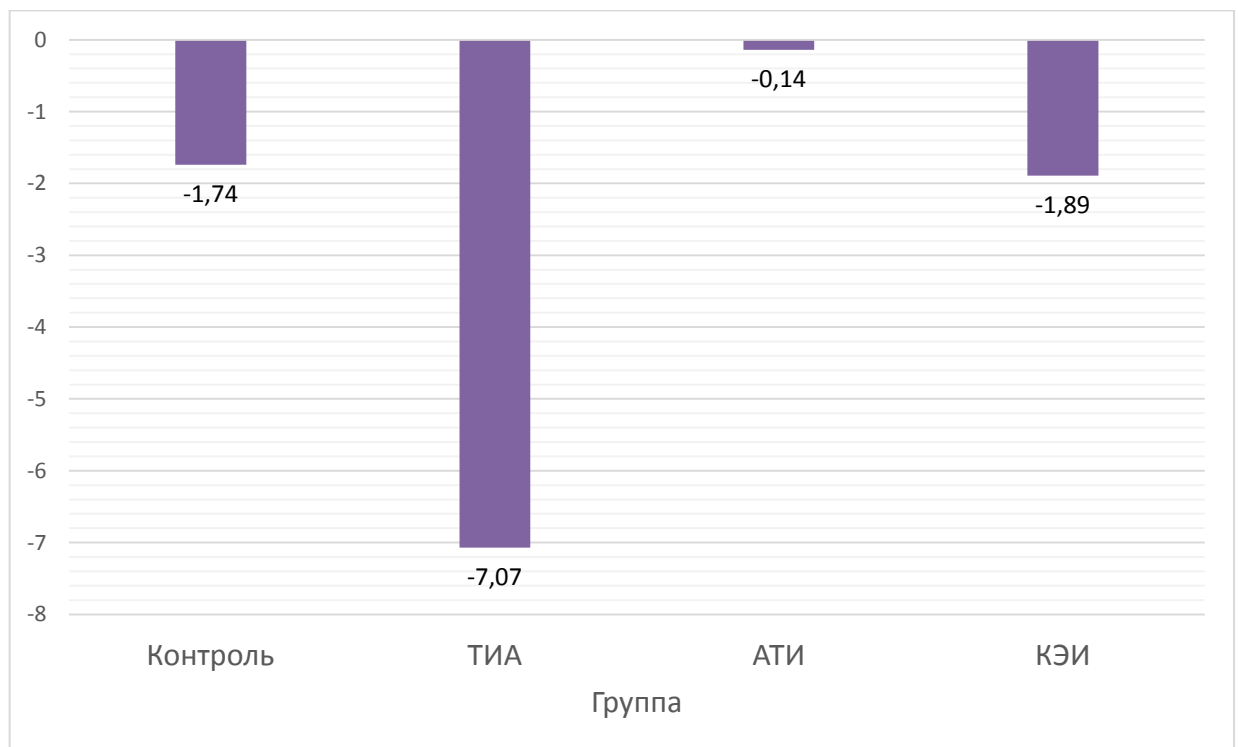


Рисунок 19 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a у женщин с ТИА и подтипа ИИ.

Уровень экспрессии miRNA20a в группе с легкой степенью тяжести заболевания был низким и составлял (-6,9), в группе со средней степенью тяжести он был несколько выше и составлял (-1,6), в группе больных с тяжелым течением он был самый высокий и равнялся 1,42 ( $F=4,05$ ,  $p=0,023$ ) (Рисунок20).

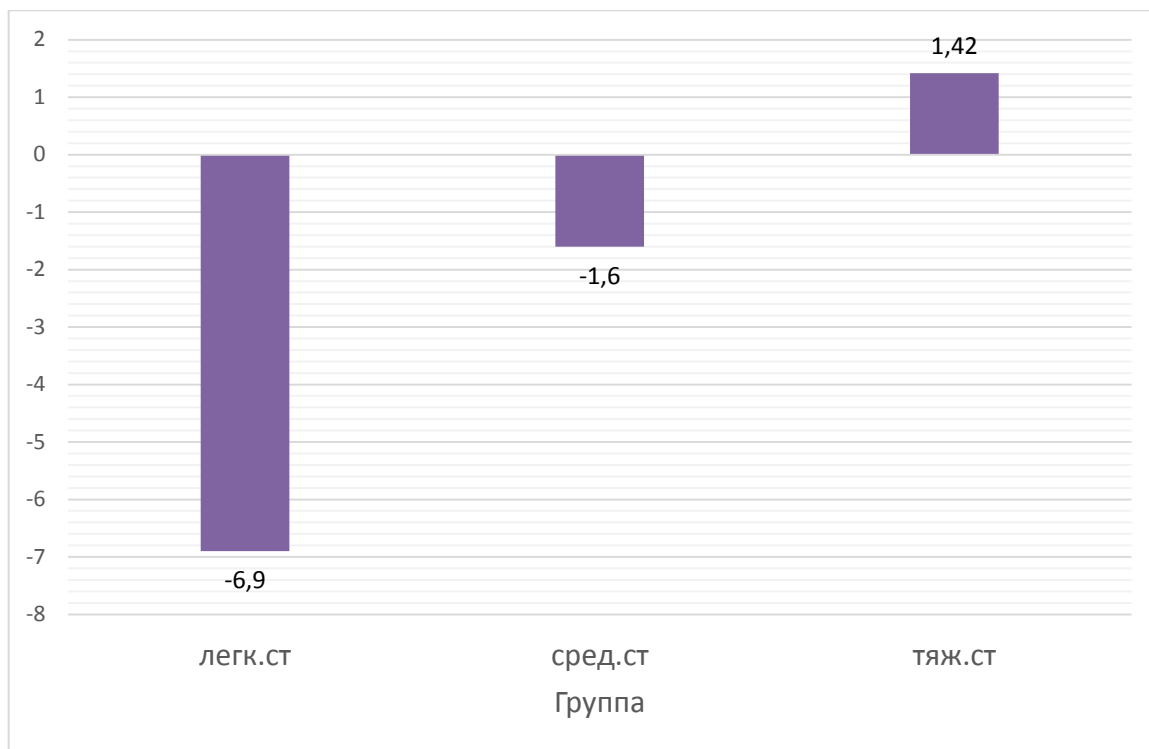


Рисунок 20 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a в зависимости от тяжести заболевания.

Уровень экспрессии miRNA20a зависел от оценки КН тестируемых больных по MoCA. В группе больных с наличием КН уровень экспрессии miRNA20a был выше и составлял (-1,5) по сравнению с группой, у которой данные нарушения не наблюдались (-7,5) ( $p=0,021$ ) (Рисунок21).

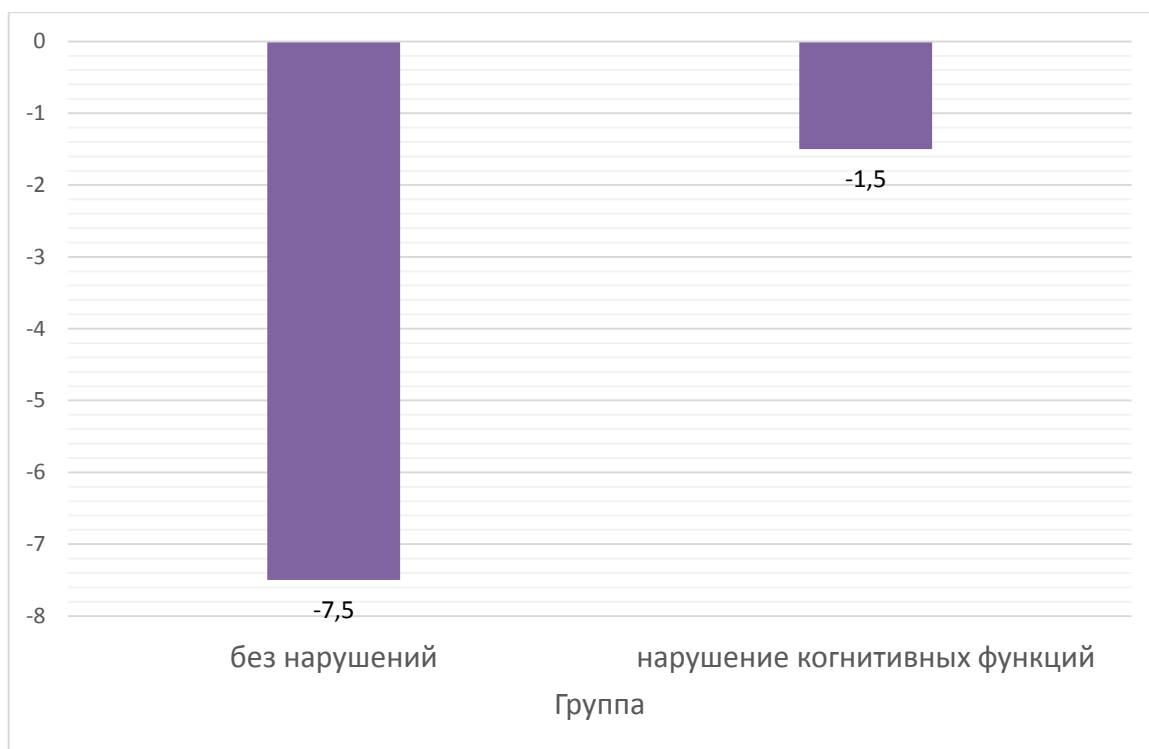


Рисунок 21 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a в зависимости от наличия КН.

При исследовании уровня транскриптов miRNA20a в зависимости от наличия ишемического очага на КТ, установлено, что при отсутствии ишемического очага по данным КТ кратность экспрессии miRNA20a была ниже (-8,6) по сравнению с пациентами с наличием ишемического очага по данным КТ, у которых данный показатель был выше и находился на уровне -0,5 ( $t=-3,41$ ,  $p=0,002$ ) (Рисунок 22).



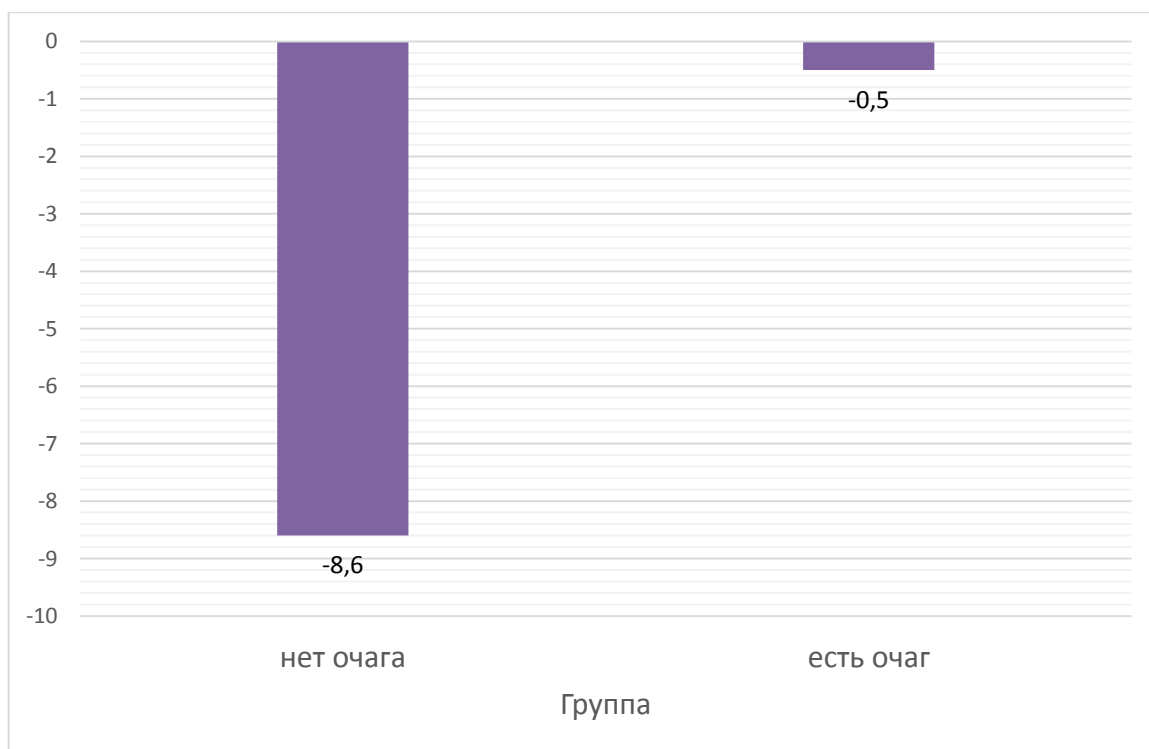


Рисунок 22 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a в зависимости от наличия очага по КТ.

Сниженная экспрессия miRNA20a в группе без очага и повышение ее экспрессии у пациентов с очагом по данным КТ может объясняться взаимодействием со второй цепью данной микроРНК с геном нейрогена 1 (Ngn1). Продукт гена Ngn1 участвует в пластичности и регенерации при повреждениях головного мозга. Было показано, что экспрессия данной микроРНК значительно увеличивается при повреждении спинного мозга у мышей. Искусственное введение miRNA20a в неповрежденный спинной мозг вызывало гибель нервных клеток, похожую на эффект от травмы мозга. По-видимому, данные показатели связаны с подавлением экспрессии гена Ngn1 с помощью miRNA20a.

В ходе дальнейшего анализа уровня представленности транскриптов miRNA20a была показана статистически значимая связь с локализацией нарушения кровообращения в головном мозге. Так, у больных с нарушением кровообращения в вертебробазиллярном бассейне наблюдалась более низкая

экспрессия данного гена по сравнению с больными с нарушением кровообращения в каротидном бассейне ( $p=0,035$ ) (Рисунок 23).

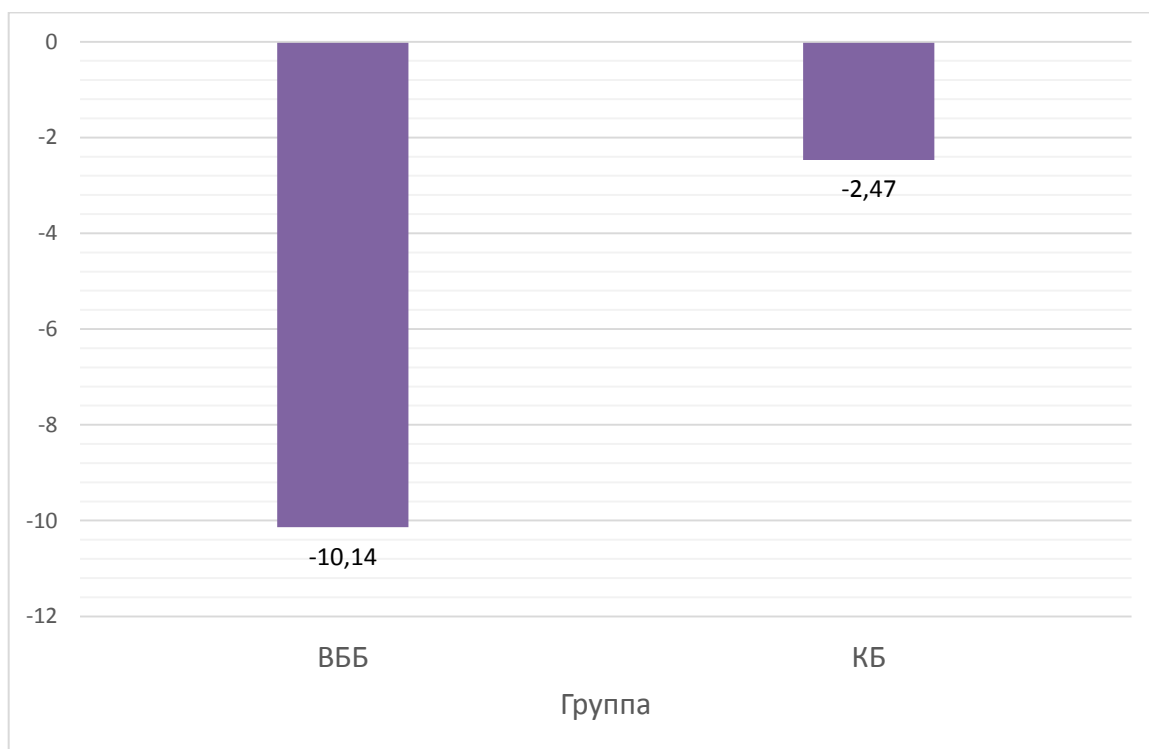


Рисунок 23 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a в зависимости от локализации нарушения кровообращения в головном мозге.

Подобная картина наблюдалась при сравнении групп пациентов с нарушением глотания и без него. Так, у больных без нарушения функции глотания наблюдалась пониженная экспрессия miRNA20a, которая составляла (-5,9), тогда как в группе больных с нарушением глотания экспрессия miRNA20a составляла (-0,34) ( $p=0,04$ ) (Рисунок 24).

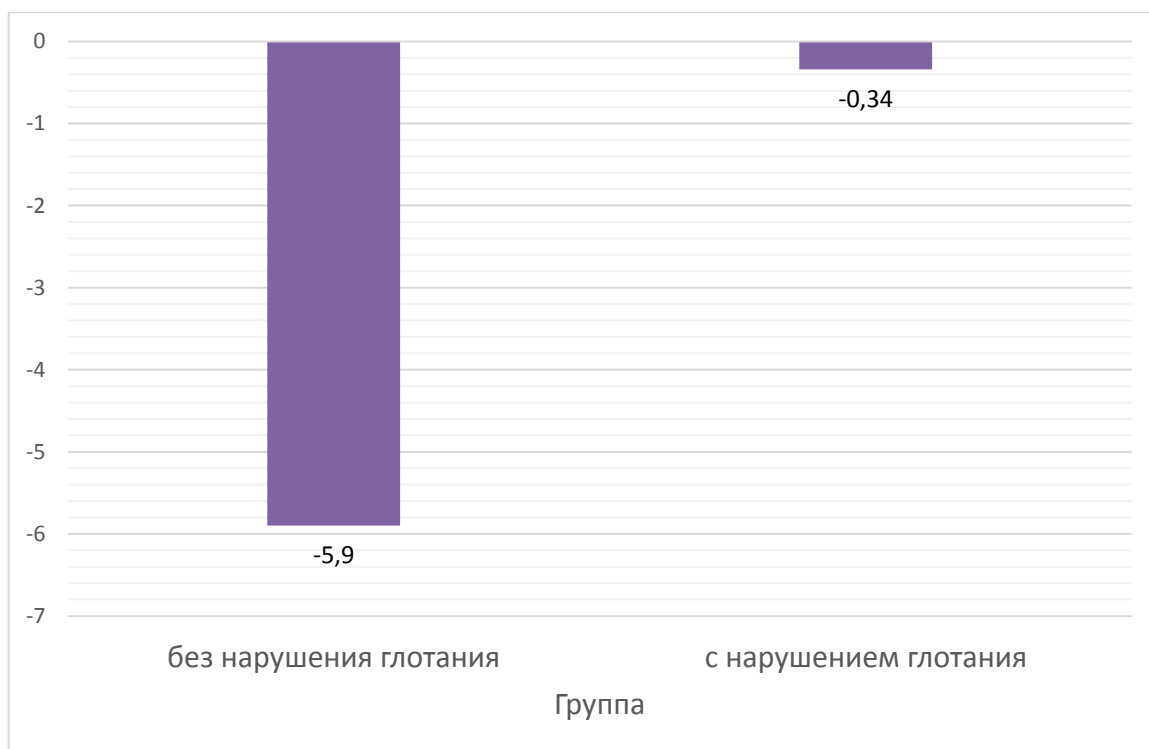


Рисунок 24 - Уровень представленности транскриптов miRNA20a в зависимости от наличия нарушения функции глотания.

При проведении корреляционного анализа Пирсона между уровнем экспрессии miRNA20a и тяжестью состояния по различным шкалам были показаны статистически значимые зависимости.

Так уровень представленности транскриптов miRNA20a коррелировал с оценкой степени тяжести инсульта по шкале Рэнкин ( $r=0,311$ ,  $p=0,022$ ). Уровень экспрессии данной микроРНК повышался при более тяжелом течении заболевания. Подобная картина наблюдалась при проведении корреляционного анализа уровня представленности транскриптов микроРНК20a с оценкой тяжести состояния по шкале Ривермид ( $r=0,340$ ,  $p=0,012$ ). При сравнении тяжести по шкале Ашфорд также наблюдалась статистически значимая корреляция ( $r=0,270$ ,  $p=0,049$ ).

Уровень экспрессии miRNA19a и miRNA20a были ассоциированы и при проведении корреляционного анализа наблюдался синергизм в их экспрессии ( $r=0,804$ ,  $p=0,001$ ) (Рисунок 25).

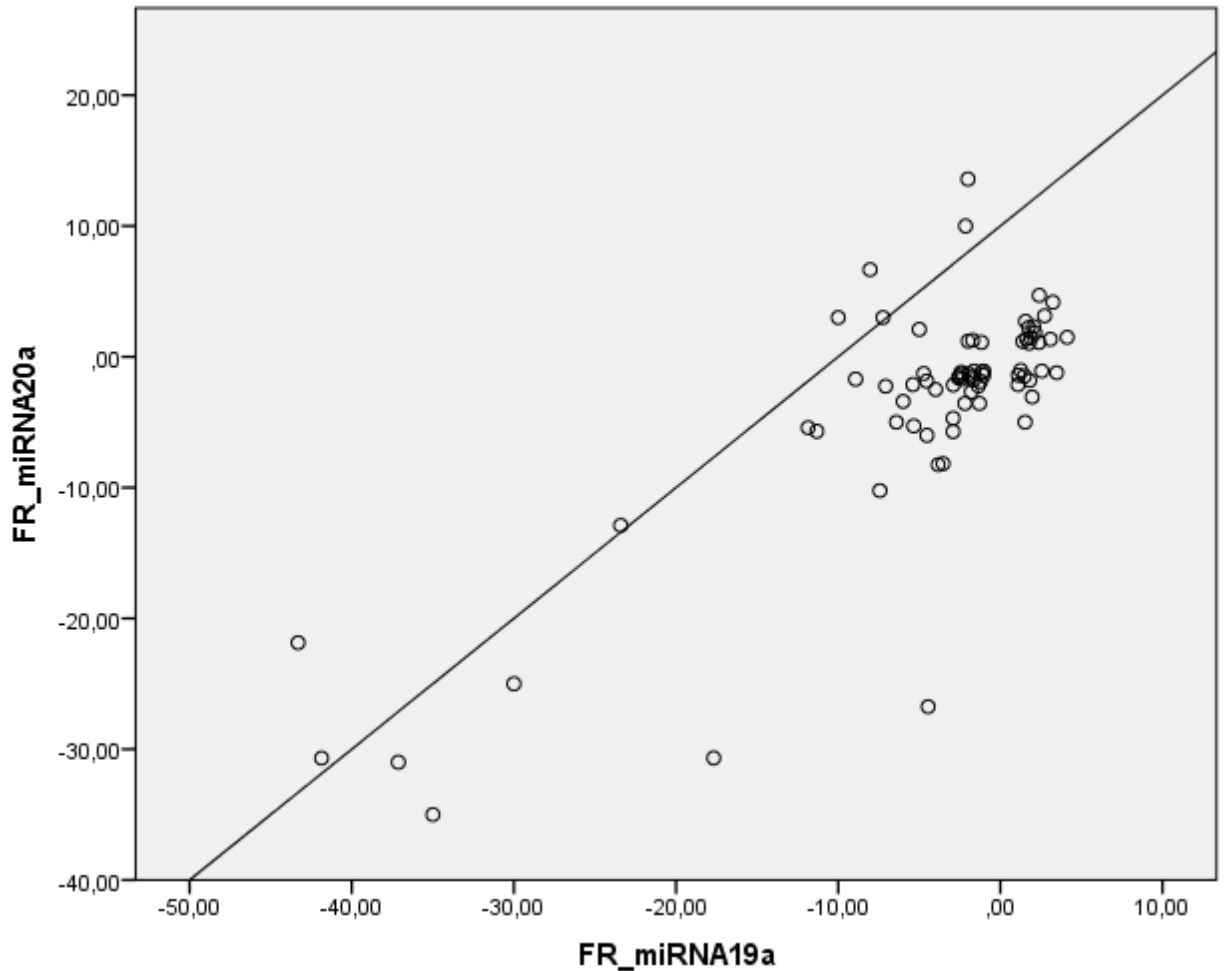


Рисунок 25 - Распределения представленности транскриптов miRNA19a и miRNA20a.

### 5.5 Прогнозирование степени тяжести ишемического инсульта на основе экспрессии miRNA20a

Способ прогнозирования степени тяжести ИИ основан на количественном анализе miRNA20a.

При кратности экспрессии miRNA20a относительно экспрессии GAPDH от -25 до -5,0 прогнозируют легкую степень тяжести инсульта, при уровне от -5,0 до 0 – среднюю степень тяжести, при значениях выше от 0 до 25 прогнозируют тяжелую степень тяжести (Рисунок 26).



Рисунок 26 - Модель прогнозирования степени тяжести ИИ по кратности экспрессии miRNA20a относительно экспрессии GAPDH.

Прогностическое значение miRNA20a может быть опосредовано не только взаимодействием с мРНК CD46. Было показано, что miRNA20a блокирует трансляцию нейрогена 1 (Ngn1), и, поскольку Ngn1 участвует в пластичности и регенерации, снижение экспрессии miRNA20a приводит к выживанию двигательных нейронов и нейрогенезу с последующим снижением функционального дефицита после ИИ[90]. Экспрессия miRNA20a была значительно повышена в гиппокампе после черепно-мозговой травмы (ЧМТ)[157]. Потенциальные мишени для miRNA20a участвуют в передаче сигналов, связанных с ферментными рецепторами, регуляции транскрипции и процессах развития. Это говорит о том, что экспрессия miRNA20a в гиппокампе может влиять на несколько компонентов патофизиологии ЧМТ. При избыточной экспрессии miR20a может вызвать продолжающуюся дегенерацию двигательных нейронов при повреждении спинного мозга [111].

Роль miRNA20a в повреждении спинного мозга была выявлена на экспериментальных животных. Вливание miRNA20a в неповрежденный спинной мозг вызывало воспаление и гибель нервных клеток, аналогично патологии, наблюдаемой после травмы спинного мозга мыши. Ингибирование активности

miRNA20a in vivo с помощью комплексов для ее связывания, ослабляло эффекты повреждения спинного мозга, улучшая моторное восстановление задних конечностей и уменьшая гибель нейронов. Важно, что инфузия Ngn1 в спинной мозг увеличивала экспрессию миелиновых и нейрональных маркеров после повреждения, вызванного рассечением спинного мозга у мышей, и заметно улучшала функциональное восстановление. Эти результаты подтверждают функциональную значимость взаимодействия между miRNA20a и Ngn1. Одновременно показано, что miRNA20a нацелен на STAT3 - ключевой посредник в ответе повреждения спинного мозга. Вышесказанное позволяет предположить, что miRNA20a может влиять на различные патогенетические механизмы, обуславливая, тем самым, степень тяжести ИИ.

**Резюме.** В результате молекулярно-генетических исследований различных форм ИИ и наличия осложнений на основе анализа экспрессии гена CD46 и регулирующих его микроРНК (miR185, 19a, 20a,) было показано активное участие данных механизмов в патогенезе ИИ. Количество мРНК CD46 и транскриптов изучаемых микроРНК зависело от вовлеченности воспаления эндотелия в процесс и наличия деструктивных повреждений в головном мозге и активации гена Ngn1. В целом было показано, что изученные молекулярно-генетические маркеры могут быть использованы в качестве биомаркеров дифференциальной диагностики различных форм ИИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что среди наблюдаемых пациентов средний возраст составил  $68.08 \pm 0.85$ . Наибольшая частота ИИ выявлена у мужчин в возрасте 61-70 лет. А заболеваемость ИИ среди мужчин в возрасте от 36-70 лет в 1.5 выше, чем у женщин.

Наиболее уязвимым является нарушение церебральной гемодинамической системы. Сопутствующая соматическая патология у большинства пациентов была представлена артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца с аритмиями, типом мерцательной аритмии, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, ожирением, курением и употреблением алкоголя, нос так называемого «мягкого» характера.

Существует высокая связь с пациентами с ишемическим инсультом с патологией сердца. У пациентов с инсультом 25,8% имеют когнитивные нарушения, из которых 59,5% относятся к группе КЭИ.

Клиническая картина обследованных пациентов была чрезвычайно полиморфной. У нее было множество субъективных жалоб, неврологических синдромов и симптомов.

Такая неоднородность клинической картины обусловлена патологическими особенностями кровоснабжения мозга, патогенетическими механизмами развития, уровнем и степенью очаговых поражений, компенсаторным мозговым кровотоком и осложнениями.

Рентгеновская компьютерная томография - это чувствительный метод выявления очагов инсульта. В этих группах пациентов преобладают сердечные приступы среднего, большого и обширного уровней или их комбинации.

Соотношение степеней тяжести, а также набора признаков КТ в степени пропорциональности зависимости.

Jicklingetal. продемонстрировал, что мРНК CD46 была в списке из 40 мРНК, которые можно использовать в качестве эффективных маркеров для различных

подтипов и ишемического инсульта. Считается, что 40 мРНК CD46, по-видимому, имеют прямое отношение к патофизиологии различных подтипов ишемического инсульта, а также к элементу CD46 каскада комплемента, который регулирует воспаление, критический патологический процесс в патофизиологии ишемического инсульта. В этом исследовании мы показали, что уровни экспрессии CD46 значительно различаются у разных подтипов инсульта. Это наблюдение согласуется с современной литературой, в которой атеросклероз является основной патологией инсульта в зависимости от степени воспаления [140].

Кроме того, мы определили, что miRNA19a, 20a и 185 нацелены на регуляцию экспрессии CD46. Сообщалось, что miRNA19a защищает эндотелиальные клетки от апоптоза, вызванного липополисахаридами, что характерно для атеросклероза [143]. Пониженная регуляция miRNA19a, обнаруженная при некоторых подтипах ИИ, подразумевает увеличение апоптоза, вызванного липополисахаридами, что приводит к возникновению ИИ. Это демонстрирует потенциальный механизм miRNA19a и -20a в эндотелиальных клетках во время атеросклероза и даже, возможно, способствует развитию АТИ.

Для анализа патогенетического пути был выделен каскад комплемента, который регулируется miRNA19a, 20a, 185. Каскад комплемента также взаимодействует с каскадом коагуляции. Каскад коагуляции играет важную роль в формировании сгустка крови, которая является основной причиной большинства случаев ишемического инсульта. Существует разница в индукции коагуляционного каскада между КЭИ и АТИ, что учитывается в различных методах лечения между ними [136, 217]. Следует отметить, что miRNA19a, может модулировать ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), это может указывать на то, что активация miRNA19a при КЭИ приводит к прокоагуляционному состоянию у пациентов с КЭ подтипом [144]. Кроме того, miR20a была включена в панель микроРНК, которые могли различать этиологию различных подтипов



ишемического инсульта [212]. Это дает дополнительное доказательство значимости этих микроРНК в патогенезе КЭИ.

Результаты нашего исследования показали, что в каскаде коагуляции участвуют биологические процессы (свертывание крови и активация тромбоцитов). По-видимому, это говорит о том, что дерегуляция каскада комплемента с участием CD46 и микроРНК, нацеленных на CD46 (miRNA19a, 20a, 185), может быть потенциальным маркером для дифференциальной регуляции каскада коагуляции между КЭИ и АТИ. Следует отметить, что эти микроРНК нацелены на несколько других генов (miRNA19a: 9 мишеней; miRNA20a: 2 мишени; miRNA185: 6 мишеней). Следовательно, дальнейшее изучение модуляции miRNA19a, 20a, 185 каскада комплемента и коагуляции в клетках крови может дать дополнительное понимание молекулярного механизма, лежащего в основе различия в активности каскада комплемента и коагуляции между КЭИ и АТИ.

При разработке этого исследования GAPDH использовался в качестве эндогенного контроля для нормализации экспрессии miRNA. Уровень GAPDH был признан постоянным во всех экспериментальных условиях. Несмотря на то, что длина мРНК GAPDH превышает длину miRNA, во многих исследованиях GAPDH использовался в качестве эндогенного контроля для нормализации уровня miRNA [111, 157, 184, 223], что подтверждает его роль в качестве эндогенного контроля для нормализации уровня miRNA

**Резюме:** таким образом, CD46 по-разному экспрессируется при различных подтипах ишемического инсульта. Показано, что miRNA19a, 20a, 185, нацеленные на мРНК CD46, и эти микроРНК также показали соответственно инвертированную экспрессию по сравнению с экспрессией мРНК CD46, где экспрессия микроРНК была подавлена. Кроме того, эта дисрегуляция, вероятно, затронула эндотелиальные клетки при АТИ. Среди микроРНК miRNA19a и 20a являются наиболее вероятными кандидатами для участия в повышающей регуляции CD46 посредством их понижающей регуляции в эндотелиальных клетках.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-неврологическая картина больных с ИИ характеризовалась более тяжелым течением заболевания при АТ подтипе: средне – тяжелое и тяжелое течение ИИ у 52,1%. Среди больных с повторным ОНМК (n==38) – повторный АТИ у 16 (42,1%) больных, из них в анамнезе в 78.1% случаев прослеживались ТИА.

У больных с КЭИ заболевание характеризовалось более легким течением (58,5%). Однако, в этой группе больных было больше случаев КН – 59,5%.

Определены различия основных факторов риска ИИ: при АТ подтипе в 100% случаев выявлялся атеросклероз и в 39,7% - курение; для пациентов с КЭИ основными факторами явились АГ (90%), ИБС с нарушением ритма по типу ФП (76,7%) и ожирение (39,7%).

2. Лабораторные, инструментальные и нейровизуализационные методы исследования у пациентов с АТИ характеризовались гиперхолестеринемией, клинически значимым стенозом МАГ, преобладанием обширных и больших очагов инфаркта на КТ, с локализацией в корково-подкорковых и в корковых структурах головного мозга.

У пациентов с КЭИ наблюдались в основном нормальные значения холестерина, нарушение ритма сердца по ЭКГ и холтеровском исследовании, преобладание ишемического очага на КТ среднего объема, а по локализации в подкорковых структурах головного мозга.

Установлено достоверное преобладание количества С-реактивного белка в сыворотке крови больных с АТ подтипом ИИ - 40,4 мг/л по сравнению с КЭИ – 21 мг/л и ТИА – 22,8 мг/л, что свидетельствует о роли воспаления в патогенезе ИИ, а наличие СРБ рассматривается как маркер ИИ.

3. Определение уровня экспрессии гена CD46 установило его существенное снижение у лиц женского пола и повышение у лиц мужского пола при АТИ.

4. Установлена ассоциация количества транскриптов miRNA185, miRNA19a и miRNA20a. Так, в группе больных ТИА наблюдалось снижение данных показателей. Промежуточное положение занимали больные с АТ подтипом ИИ. Наиболее выраженная экспрессия miRNA185, miRNA19a и miRNA20a наблюдалась у больных с КЭ подтипом ИИ.

5. Определено, что кратность экспрессии miRNA19a и miRNA20a оказалась существенно выше при средней и тяжелой степени тяжести инсульта, особенно при наличии когнитивных расстройств, что позволило разработать модель прогнозирования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с клинико-лабораторными показателями у больных с ИИ необходимо проводить определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, как маркера ИИ и его повышение может свидетельствовать о большей вероятности АТ подтипа ИИ.

2. Анализ экспрессии транскриптов miRNA185, miRNA19a и miRNA20a рекомендуется использовать для дифференциации подтипов ИИ: повышение экспрессии будет характерно для больных с КЭ подтипом ИИ, а сниженное для АТ подтипа ИИ.

3. Анализ экспрессии miRNA19a и miRNA20a рекомендуется использовать для прогнозирования степени тяжести ИИ и для выявления наличия КН.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

ЛКБ – левый каротидный бассейн

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПКБ – правый каротидный бассейн

п.н. – пар нуклеотидов

ПЦР – полимеразная цепная реакция синтеза ДНК

ФП – фибрилляция предсердий

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

FR - кратность изменения нормализованной экспрессии

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андреева, Т.В. Анализ регуляторных РНК, связанных с развитием болезней мозга: методическое пособие к практикуму «Генетика поведения когнитивных способностей. Норма и патология» / Т.В. Андреева, С.С. Кунижева. – М.: Цифровичок, 2012. – 42с.
2. Анисимова, А.В. Результаты чреспищеводного эхокардиографического исследования у больных с ишемическим инсультом / А.В. Анисимова, Г.Е. Гендлин, К.В. Анисимов, К.О. Соболев // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. — Н. Новгород, 2012. — С. 12.
3. Артанова, Е.Л. Контроль за антикоагулянтной терапией и качество жизни больных с фибрилляцией предсердий (обзор) / Е.Л. Артанова, Ю.Г. Шварц // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 258–265.
4. Арутюнов, Г.П. Терапия факторов риска сердечно–сосудистых заболеваний / Г.П. Арутюнов. — М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. — 672 с.
5. Барт, Б.Я. Реальные возможности снижения риска инсультов при длительном лечении артериальной гипертонии антагонистами кальция / Б.Я. Барт // Терапевтический архив. — 2008. — Т. 80, № 1. — С. 17—19.
6. Батищева, Е.И. Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга: клиничко–радиологические варианты, факторы риска, прогностическое значение / Е.И. Батищева, А.Н. Кузнецов // Неврологический журнал. — 2008. — Т. 13, № 5. — С. 29—34.
7. Бувар, Ж. Объем крови в мозге при атеросклеротическом поражении внутренних сонных артерий / Ж. Бувар, А.Г. Власенко, Ж.–М. Дерлон [и др.] // Неврол. журнал.— 1998.— Т. 3, № 1. — С. 31—35.
8. Верещагин, Н.В. Инсульт: оценка проблемы / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // Неврологический журнал.— 1999.— Т. 4, № 5. — С. 4—7.

9. Верещагин, Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина [и др.]. – М., 2002. – 208 с.
10. Верещагин, Н.В. К проблеме оценки цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Н.В. Верещагин, Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джигладзе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999.— № 2. — С. 57—64.
11. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская.— М.: Медицина, 1997. — 288 с.
12. Верткин, А.Л. Неврологические проблемы терапевтического больного / А.Л. Верткин // Лечащий врач. — 2012. — № 5. — С. 12—15.
13. Виберс, Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям: пер. с англ. / Д. Виберс, В. Фейгин, Р. Браун. — М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1999. — 672 с.
14. Виленский, Б.С. Инсульт современное состояние проблемы / Б.С. Виленский // Неврологический журнал. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 1—11.
15. Воловец, С.А. Ишемический инсульт у больных с артериальной гипертензией. Вопросы этапной реабилитации и вторичной профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.01.13 / Воловец Светлана Альбертовна. — М., 2006. — 39 с.
16. Герасимова, Ю.А. Клинико-функциональная характеристика ишемического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.11 / Герасимова Юлия Александровна. – Иваново, 2015. – 22 с.
17. Гераскина, Л.А. Кардиоэмболический инсульт: многообразие причин и современные подходы к профилактике / Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 4. – С. 60–5.

18. Гусев, Е.И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Доктор.Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 7–12.
19. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в РФ: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 8. — С. 4—10.
20. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Инсульт. – 2003. – Вып. 8 – С. 4–9.
21. Дамулин, И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И.В. Дамулин // Справочник поликлинического врача. – 2002. – № 3. – С. 21–25.
22. Дзизинский, А.А. Сравнительная оценка прогностической значимости факторов общего сердечно–сосудистого риска для развития инсульта и инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией / А.А. Дзизинский, Г.М. Синькова, В.В. Шпрах // Артериальная гипертензия. —2009. — Т. 15, № 6. — С. 1—6.
23. Евстигнеев, В.В. Транскраниальная доплерография в ангионеврологической практике / В.В. Евстигнеев, А.В. Шемагонов, А.С. Федулов // Здравоохранение.— 1997.— № 9.— С. 44—50.
24. Животовский, Л.А. Популяционная биометрия / Л.А. Животовский. – М., 1991. – 271 с.
25. Жуков, Н.И. Факторы риска и особенности течения острого инфаркта миокарда у мужчин старше 70 лет / Н.И. Жуков, В.В. Аникин // Здоровье Украины. — 2011. — № 3 (18). — С. 24.
26. Заболеваемость населения. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 году // Здравоохранение Российской Федерации. — 2007. — № 5. — С. 8—18.
27. Захаров, В.В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема / В.В. Захаров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — № 2. — С. 5—10.



28. Ильинский, Б.В. Электрокардиограмма при острых нарушениях мозгового кровообращения / Б.В. Ильинский, С.П. Астраханцева. — Ташкент, 1971. — 235 с.
29. Инсульт: протокол ведения больных. — М.: Стандартинформ, 2009. — 120 с.
30. Кадыков, А.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — № 3. — С. 12–17.
31. Кадыков, А.С. Профилактика повторного ишемического инсульта / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 96–99.
32. Ким, А.В. Клапанная патология сердца и ишемический инсульт / А.В. Ким, Д.Н. Джибладзе, М.Л. Семеновский [и др.] // Неврологический журнал. — 2004. — № 6. — С. 11–15.
33. Котова, Е.Ю. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта) / Е.Ю. Котова, В.В. Машин // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 100–107.
34. Котова, О.В. Гипертензивная энцефалопатия: патогенез и общие принципы профилактики / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Фарматека. — 2010. — № 12 (206). — С. 66–71.
35. Крохалева, Ю.А. Генетический полиморфизм toll-рецепторов у больных ишемическим инсультом в забайкальском крае / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, А.Е. Алферова // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — № 4. — С. 66–72.
36. Крохалева, Ю.А. Носительство генетического полиморфизма toll-рецепторов и степень экспрессии некоторых из них у больных ишемическим

инсультом / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, П.П. Терешков // Врач–аспирант. – 2015. – Т. 68, № 1. – С. 26–32.

37. Кузнецов, А.Н. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом / А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Н.В. Рыбалко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Спецвыпуск 2. – С. 28–39.

38. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин. — СПб., 2017. – 720 с.

39. Магжанов, Р.В. Факторы риска церебрального инсульта у пациентов пожилого возраста / Р.В. Магжанов [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. — Н. Новгород, 2012. — С. 112.

40. Мартынов, М.Ю. Болевой синдром в спине: механизмы развития и подходы к комплексной терапии / М.Ю. Мартынов // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 87–90.

41. Мешкова, К.С. Факторы риска и профилактика инсульта / К.С. Мешкова, В.В. Гудкова, Л.В. Стаховская // Земский врач. — 2013. — № 2. (19). — С. 16—19.

42. Михайловская, Т.В. Состояние сердечно–сосудистой системы у больных с ишемическим инсультом / Т.В. Михайловская, И.Е. Мишина, Ю.В. Довгалюк, В.В. Васильев // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 29—30.

43. Нехорошева, А.Н. Особенности и прогностические критерии тяжести течения кардиоэмболического инсульта / А.Н. Нехорошева [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Н. Новгород, 2012. – С. 122.

44. Никитин, Ю.М. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. — М.: Видар, 1998. — 431 с.

45. Новикова, Л.Б. Течение острого периода кардиоэмболического инсульта / Л.Б. Новикова [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с междуна-родным участием. — Н. Новгород, 2012. — С. 124.

46. Овчинников, Ю.В. Артериальная гипертония до и после ишемического инсульта : автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.04 / Овчинников Юрий Викторович. — М., 2008. — 48 с.

47. Одинак, М.М. Ишемия мозга – преестественность в решении проблемы / М.М. Одинак, И.А. Вознюк // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 88–94.

48. Пантелеев, М.А. Свертывание крови: биохимические основы / М.А. Пантелеев, Ф.И. Атауллаханов // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 50—62.

49. Парфенов, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта / В.А. Парфенов // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 12. — С. 819—823.

50. Парфенов, В.А. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертонией / В.А. Парфенов, С.В. Гурак // Инсульт. — 2005. — Вып. 14. — С. 3—7.

51. Петрова, Е.А. Ишемический инсульт: значение нарушения ритма сердца и «немой» ишемии миокарда : автореф. ... дис. канд. мед.наук : 14.01.13 / Петрова Елизавета Алексеевна. — М., 1999. — 32 с.

52. Платонов, А.А. Особенности поражения магистральных артерий головы и изменения на томограммах головного мозга у пациентов с кардиоэмболическим инсультом / А.А. Платонов, Н.В. Пизова // Материалы XVсе-российского съезда неврологов с международным участием. — Н. Новгород, 2012. — С. 132—133.

53. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. — Европейская организация по борьбе с инсультом, 2008. — 104 с. Режим доступа: <http://www.cardioneurology.ru/wp->

content/uploads/2015/07/2008\_Rekomendatsii-po-vedeniyu-bolnyh-s-  
ishemicheskim-insultom-i-tranzitornymi-ishemicheskimi-atakami.pdf (Дата  
обращения: 24.02.2017)

54. Рогаев, Е.И. МикроРНК человека в норме и патологии / Е.И. Рогаев, С.А. Боринская, Д.В. Исламгулов [и др.] // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 751–764.

55. Самуэльс, М. Неврология: пер. с англ. / под ред. М. Самуэльса. — М.: Практика, 1997. — 640 с.

56. Скворцова, В.И. Алгоритм первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний: методические рекомендации / сост.: В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.А. Пряникова. — М.: Минздравсоцразвития РФ, 2006. — 20 с.

57. Скворцова, В.И. Анализ ассоциации днк-маркеров с риском развития церебрального инсульта у лиц из славянской популяции / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Н.А. Шамалов [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 6. – С. 62–66.

58. Скворцова, В.И. Генетические аспекты ишемического инсульта / В.И. Скворцова // Российский медицинский журнал. — 2006. — № 5. — С. 28—32.

59. Скворцова, В.И. Инсульт / ред. В.И. Скворцова. — М.: Качество жизни, 2006. — 78 с.

60. Станкевич, В.С. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике поражений сонных и позвоночных артерий / В.С. Станкевич, М.А. Степанян, К.Я. Оглезнев [и др.] // Неврологический журнал.— 1999.— Т. 4, № 5. — С. 51—55.

61. Стаховская, Л.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта / Л.В. Стаховская, В.И. Скворцова, И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 8. – С. 473–476.

62. Суслина, З.А. Антитромботическая терапия в ангионеврологии / З.А. Суслина, М.М. Танащян. — М.: Мед.книга, 2004. — 110 с.

63. Суслина, З.А. Артериальная гипертония и профилактика цереброваскулярных заболеваний. Позиция невролога / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Атмосфера. Нервные болезни. — 2004. — № 4. — С. 2—8.
64. Суслина, З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 288 с.
65. Суслина, З.А. Ишемический инсульт и сердце: от патогенеза к профилактике / З.А. Суслина, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 5. — С. 47–51.
66. Суслина, З.А. Кардионеврология: справочное руководство / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. — М., 2011. — 264 с.
67. Суслина, З.А. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина, А.В. Фонякин. — М.: ИМА-ПРЕСС. 2010. — 304 с.
68. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 352 с.
69. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии / под ред. Г.Н. Кунцевич. — Минск, 1999. — 348 с.
70. Федоров, А.В. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда / А.В. Федоров, А.А. Костарева, М.М. Галагудза [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2012. — Т. 11, № 3. — С. 69–75.
71. Фокин, В.Ф. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии / под ред. В.Ф. Фокина, И.Н. Боголеповой, Б. Гутника [и др.]. — М.: Научный мир, 2009. — 836 с.
72. Фонякин, А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фонякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина. — СПб.: Инкарт, 2005. — 264 с.
73. Фонякин, А.В. Кардиогенные инсульты / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2009. — № 1. — С. 23–28.

74. Фонякин, А.В. Концепция и принципы кардионеврологии / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, З.А. Суслина // Очерки ангионеврологии. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 108–21.

75. Фонякин, А.В. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, З.А. Суслина // Неврологический журнал. – 2002. – № 2. – С. 8–11.

76. Чазов, Е.И. Лечение гипертонической болезни как основа профилактики инсульта / Е.И. Чазов // Инсульт. — 2003. — Вып. 9. — С. 79—81.

77. Чазова, И.Е. Цереброваскулярные осложнения у больных с артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, В.В. Горностаев [и др.] // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 61—64.

78. Четкарев, Ю.Э. Прогнозирование ишемического инсульта у больных с цереброваскулярной патологией / Ю.Э. Четкарев // Военно–медицинский журнал. — 2004. — № 11. — С. 51.

79. Шевелев, В.И. Эхокардиографические предикторы ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, возможности профилактики : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 14.01.06 / Шевелёв Вадим Игоревич. — Краснодар, 2007. — 28 с.

80. Abbott, R.D. Risk of stroke in male cigarette smokers / R.D. Abbott, Y. Yin, D.M. Reed, K. Yano // N. Engl. J. Med. – 1986. – № 315. – P. 717–720.

81. Adams Jr., H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams Jr., B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24, № 1. – P. 35–41.

82. Albers, G.W. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council,

American Heart Association / G.W. Albers, R.G. Hart, H.L. Lutsep [et al.] // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 2502—2511.

83. Albers, G.W. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: The diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (defuse) study / G.W. Albers, V.N. Thijs, L. Wechsler [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2006. — Vol. 60. — P. 508–517.

84. Alexiou, P. MiRGen 2.0: a database of microRNA genomic information and regulation / P. Alexiou, T. Vergoulis, M. Gleditsch [et al.] // *Nucl. Acids Res.* — 2010. — Vol. 38. — P. 137–141.

85. Ambros, V. MicroRNAs: Tiny Regulators with Great Potential / V. Ambros // *Cell*. — 2001. — Vol. 107. — P. 823–826.

86. Ambros, V. The functions of animal microRNAs / V. Ambros // *Nature*. — 2004. — № 431. — P. 350–355.

87. Aronowski, J. New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: experience from preclinical studies / J. Aronowski, C.E. Hall // *Neurol. Res.* — 2005. — Vol. 27. — P. 268–79.

88. Ay, H. Footprints” of transient ischemic attacks: A diffusion-weighted mri study / H. Ay, J. Oliveira-Filho, F.S. Buonanno // *Cerebrovasc. Dis.* — 2002. — Vol. 14. — P. 177–186. doi: 10.1159/00006568

89. Backes, C. A dictionary on microRNAs and their putative target pathways / C. Backes, E. Meese, H. Lenhof, A. A. Keller // *Nucl. Acids Res.* — 2010. — Vol. 38, № 13. — P. 4476–4486.

90. Baglio, S.R. MicroRNA expression profiling of human bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation reveals Osterix regulation by miR-31 / S.R. Baglio, V. Devescovi, D. Granchi, N. Baldini // *Gene*. — 2013. — Vol. 527, № 1. — P. 321–31. doi: 10.1016/j.gene.2013.06.021.

91. Ballantyne, C.M. Markers of inflammation and their clinical significance / C.M. Ballantyne, V. Nambi // *Atheroscler. Suppl.* — 2005. — № 6. — P. 21–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosisissup.2005.02.005

92. Barber, P. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy / P. Barber, A. Demchuk, J. Zhang, A. Buchan // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1670–1674.
93. Barnett, H.J. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy / H.J. Barnett, H.E. Meldrum, M. Eliasziw // *CMAJ*. – 2002. – Vol. 166, № 9. – P. 1169–1179.
94. Baron, J.C. Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment / J.C. Baron // *Cerebrovasc. Dis.* – 1999. – № 9. – P. 193–201.
95. Bassuk, S.S. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance / S.S. Bassuk, N. Rifai, P.M. Ridker // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2004. – Vol. 29. – P. 439–93. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2004.03.004
96. Betel, D. Comprehensive modeling of microRNA targets predicts functional non-conserved and non-canonical sites / D. Betel, A. Koppal, P. Agius [et al.] // *Genome Biol.* – 2010. – Vol. 11, № 8. – P. R90. doi: 10.1186/gb-2010-11-8-r90
97. Betel, D. The microRNA.org resource: targets and expression / D. Betel, M. Wilson, A. Gabow [et al.] // *Nucl. Acids Res.* – 2008. – Vol. 36, issue. – P. D149–53. doi: 10.1093/nar/gkm995
98. Bohmer, M. Structural analysis of microRNA-target interaction by sequential seed mutagenesis and stem-loop 3' RACE / M. Bohmer, J. Sharbati, J. ZurBruegge [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e81427 doi: 10.1371/journal.pone.0081427
99. Bots, M.L. Transient neurological attacks in the general population. Prevalence, risk factors, and clinical relevance / M.L. Bots, E.C. van der Wilk, P.J. Koudstaal [et al.] // *Stroke*. — 1997. — Vol. 28, № 4. — P. 768—773. doi: 10.1161/01.str.28.4.768.
100. Burke, T.A. The epidemiology of stroke in the East Asian region: a literature-based review / T.A. Burke, R.N. Venketasubramanian // *Int. J. Stroke*. – 2006. – Vol. 1, № 4. – P. 208–15. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00060.x



101. Busse, O.P. Transient ischemic attacks as a warning signal. As stroke precursor it is often underestimated / O.P. Busse // *Fortschr. Med.* — 1995. — Bd. 113, № 30. — S. 431—433.
102. Carmona-Saez, P. GENECODIS: a web-based tool for finding significant concurrent annotations in gene lists / P. Carmona-Saez, M. Chagoyen, F. Tirado [et al.] // *Genome Biol.* — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. R3. doi: 10.1186/gb-2007-8-1-r3
103. Chalela, J. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: A prospective comparison / J. Chalela, C. Kidwell, L. Nentwich [et al.] // *Lancet.* — 2007. — № 369. — P. 293–298.
104. Chen, L. Role of microRNAs in atherosclerosis and restenosis / L. Chen, S.H. Lim, Y. Yeh [et al.] // *J. Biomed. Sci.* — 2012. — Vol. 19 (79). doi: 10.1186/1423-0127-19-79.
105. Colditz, G.A. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women / G.A. Colditz, R. Bonita, M.J. Stampfer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 937–941.
106. Coutts, S. Reliability of assessing percentage of diffusion-perfusion mismatch / S. Coutts, J. Simon, A. Tomanek [et al.] // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 1681–1683.
107. Creemers, E.E. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease / E.E. Creemers, A.J. Tijssen, Y.M. Pinto // *Circ. Res.* — 2012. — Vol. 110, № 3. — P. 483–495.
108. Cucchiara, B. Transient ischemic attack: risk stratification and treatment / B. Cucchiara, M. Ross // *Ann. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 52, № 2. — P. 27–39.
109. Daffertshofer, M. Transient ischemic attacks are more than "ministrokes" / M. Daffertshofer, O. Mielke, A. Pullwitt [et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 2453–2458.

110. Dávalos, A. The clinical–dwi mismatch: A new diagnostic approach to the brain tissue at risk of infarction / A. Dávalos, M. Blanco, S. Pedraza [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 2187–2192.
111. De Martino, I. Regulation of microRNA expression by HMGA1 proteins / I. De Martino, R. Visone, M. Fedele [et al.] // *Oncogene*. – 2009. – Vol. 28, № 11. – P. 1432–42. doi: 10.1038/onc.2008.495
112. Dejana, E. The role of wnt signaling in physiological and pathological angiogenesis / E. Dejana // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107, № 8. – P. 943–52. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223750
113. Deredeyn, C. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurements and association with stroke risk / C. Deredeyn, R. Grubb, W. Powers // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53. – P. 251–259.
114. Di Napoli, M. C–reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage / M. Di Napoli, A.R. Parry–Jones, C.J. Smith [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 59–65. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001721
115. Di Napoli, M. Role of C–reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review / M. Di Napoli, M.S. Elkind, D.A. Godoy [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2011. – № 9. – P. 1565–84. doi: 10.1586/erc.11.159
116. Dimigen, M. Long–term visibility of primary intracerebral hemorrhage on magnetic resonance imaging / M. Dimigen, S. Keir, M. Dennis, J. Wardlaw // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – № 13. – P. 104–108.
117. Dries, D. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials / D. Dries, D. Exner, B. Gersh // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – № 32. – P. 695–703.
118. Dumortier, O. MicroRNAs in pancreas development / O. Dumortier, E. Van Obberghen // *Diabetes Obes. Metab.* – 2012. – Vol. 14, suppl. 3. – P. 22–28.
119. Dweep, H. MiRWalk—database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes / H. Dweep, C. Sticht, P. Pandey, N.

Gretz // J. Biomed. Inform. – 2011. – Vol. 44, № 5. – P. 839–47. doi: 10.1016/j.jbi.2011.05.002

120. Elefant, N. RepTar: a database of predicted cellular targets of host and viral miRNAs / N. Elefant, A. Berger, H. Shein [et al.] // Nucl. Acids Res. – 2011. – Vol. 39, issue. – P. D188–94. doi: 10.1093/nar/gkq1233

121. Enright, A.J. MicroRNA targets in Drosophila / A.J. Enright, B. John, U. Gaul [et al.] // Genome Biol. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. R1. doi: 10.1186/gb-2003-5-1-r1

122. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 4th Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2007. — Vol. 47. — P. 89—144.

123. Evenson, K.R. Obstetrician practice patterns and recommendations for physical activity during pregnancy / K.R. Evenson, L.A. Pompeii // J. Women's Health. – 2010. – Vol. 19, № 9. – P. 1733–40.

124. Farrell, B. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results / B. Farrell, J. Godwin, S. Richards, C. Warlow // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1991. – Vol. 54, № 12. – P. 1044–54.

125. Fiehler, J. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients / J. Fiehler, K. Knudsen, T. Kucinski [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 514–519.

126. Fire, A. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* / A. Fire, S. Xu, M.K. Montgomery [et al.] // Nature. – 1998. – № 391 (6669). – P. 806–11. doi: 10.1038/35888

127. Firmann, M. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome / M. Firmann, V. Mayor, P. Marques Vidal [et al.] // BMC. Cardiovasc. Disord. — 2008. — Vol. 17. — P. 8—6.

128. Flossmann, E. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke / E. Flossmann, P. Rothwell // *Brain*. – 2003. – Vol. 126. – P. 1940–1954.
129. Friedman, R.C. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R.C. Friedman, K.K. Farh, C.B. Burge, D.P. Bartel // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
130. Garcia, D.M. Weak seed–pairing stability and high target–site abundance decrease the proficiency of lsy–6 and other microRNAs / D.M. Garcia, D. Baek, C. Shin [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 18, № 10. – P. 1139–46. doi: 10.1038/nsmb.2115
131. Green, A.R. Therapeutic strategies for the treatment of stroke / A.R. Green, A. Shuaib // *Drug Discov. Today*. – 2006. – Vol. 11 (15–16). – P. 681–93. doi: 10.1016/j.drudis.2006.06.001.
132. Griffiths–Jones, S. MiRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature / S. Griffiths–Jones, H.K. Saini, S. van Dongen, A.J. Enright // *Nucleic Acids Res.* – 2006. – Vol. 34, issue. – P. D140–4. doi: 10.1093/nar/gkj112
133. Griffiths–Jones, S. MiRBase: tools for microRNA genomics / S. Griffiths–Jones, H.K. Saini, S. van Dongen, A.J. Enright // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – Vol. 36, issue. – P. D154–8. doi: 10.1093/nar/gkm952
134. Grimson, A. MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing / A. Grimson, K.K. Farh, W.K. Johnston [et al.] // *Mol. Cell*. – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 91–105. doi: 10.1016/j.molcel.2007.06.017
135. Grundtman, C. The autoimmune concept of atherosclerosis / C. Grundtman, G. Wick // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 327–334.
136. Hallevi, H. Anticoagulation after cardioembolic stroke: to bridge or not to bridge? / H. Hallevi, K.C. Albright, S. Martin–Schild [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65, № 9. – P. 1169–73. doi: 10.1001/archneur.65.9.noc70105
137. Hand, P. Mr brain imaging in patients with acute stroke – feasibility and patient–related difficulties / P. Hand, J. Wardlaw, A. Rowat [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – P. 1525–1527.

138. Hand, P. Mr diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke / P. Hand, J. Wardlaw, C. Rivers [et al.] // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 1159–1163.
139. Hanna, J.P. Cardiac disease and embolic sources / J.P. Hanna, A.J. Furlan // *Brain Ischemia: Basic Concept and Clinical Relevance* / ed. L.R. Caplan. – London, 1995. – P. 299–315.
140. Hansson, G.K. Inflammation and atherosclerosis / G.K. Hansson, A.K. Robertson, C. Söderberg-Nauclér // *Annu Rev. Pathol.* – 2006. – № 1. – P. 297–329. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
141. Hinton, A. From pluripotency to islets: miRNAs as critical regulators of human cellular differentiation / A. Hinton, S. Hunter, G. Reyes [et al.] // *Adv. Genet.* – 2012. – Vol. 79. – P. 1–34.
142. Iso, H. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The jacc study / H. Iso, C. Date, A. Yamamoto [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 161. – P. 170–179.
143. Jiang, W.L. MicroRNA-19a regulates lipopolysaccharide-induced endothelial cell apoptosis through modulation of apoptosis signal-regulating kinase 1 expression / W.L. Jiang, Y.F. Zhang, Q.Q. Xia [et al.] // *BMC Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 11. doi: 10.1186/s12867-015-0034-8
144. Jickling, G.C. MicroRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets / G.C. Jickling, B.P. Ander, X. Zhan [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e99283 doi: 10.1371/journal.pone.0099283
145. Jickling, G.C. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location / G.C. Jickling, B. Stamova, B.P. Ander [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 8. – P. 2036–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.648725

146. Jickling, G.C. Signatures of cardioembolic and large-vessel ischemic stroke / G.C. Jickling, H. Xu, B. Stamova [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 681–92. doi: 10.1002/ana.22187
147. John, B. Human MicroRNA targets / B. John, A.J. Enright, A. Aravin [et al.] // *PLoS Biol.* – 2004. – Vol. 2, № 11. – P. e363 doi: 10.1371/journal.pbio.0020363
148. John, B. Human MicroRNA Targets / B. John, A.J. Enright, A. Aravin [et al.] // *PLoS Biol.* – 2004. – Vol. 2, № 12. – P. 1862–1879.
149. Jung, S. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke / S. Jung, M. Gilgen, J. Slotboom [et al.] // *Brain.* – 2013. – Vol. 136, pt. 12. – P. 3554–3560.
150. Kane, I. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: Effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes / I. Kane, T. Carpenter, F. Chappell [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 3158–3164.
151. Kane, I. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review of the evidence to date / I. Kane, P. Sandercock, J. Wardlaw // *JNNP.* – 2007. – Vol. 78. – P. 485–490.
152. Kaur, P. A long non-coding RNA, BC048612 and a microRNA, miR-203 coordinate the gene expression of neuronal growth regulator 1 (NEGR1) adhesion protein / P. Kaur, J.R. Tan, D.S. Karolina [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1863, № 4. – P. 533–43. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.12.012
153. Kawachi, I. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women / I. Kawachi, G.A. Colditz, M.J. Stampfer [et al.] // *JAMA.* – 1993. – № 269. – P. 232–236.
154. Kent, D. Clinical-ct mismatch» and the response to systemic thrombolytic therapy in acute ischemic stroke / D. Kent, M. Hill, R. Ruthazer [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1695–1699.
155. Kertesz, M. The role of site accessibility in microRNA target recognition / M. Kertesz, N. Iovino, U. Unnerstall [et al.] // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol. 39, № 10. – P. 1278–84. doi: 10.1038/ng2135

156. Khoshnam, S.E. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents / S.E. Khoshnam, W. Winlow, Y. Farbood [et al.] // *J. Stroke*. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 166–187. doi: 10.5853/jos.2016.01368.
157. Kim, D.H. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells / D.H. Kim, P. Saetrom, O. Snøve Jr., J.J. Rossi // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2008. – Vol. 105, № 42. – P. 16230–5. doi: 10.1073/pnas.0808830105
158. Kukreja, R.C. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection / R.C. Kukreja, C. Yin, F.N Salloum // *Mol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 80. – P. 558–564.
159. Kummer, R. Acute stroke: Usefulness of early ct findings before thrombolytic therapy / R. Kummer, K. Allen, R. Holle [et al.] // *Radiology*. – 1997. – Vol. 205. – P. 327–333.
160. Kummer, R. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke by computed tomography / R. Kummer, H. Bourquain, S. Bastianello [et al.] // *Radiology*. – 2001. – Vol. 219. – P. 95–100.
161. Law, M. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy / M. Law, N. Wald, J. Morris // *Health Technol. Assess.* — 2003. — Vol. 7. — P. 1—94.
162. Lee, R.C. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* / R.C. Lee, R.L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, № 5. – P. 843–54.
163. Lev, M. Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage / M. Lev, R. Gonzalez, P. Schaefer [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1334–1339.
164. Lewis, B.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets / B.P. Lewis, C.B. Burge, D.P. Bartel // *Cell*. – 2005. – Vol. 120, № 1. – P. 15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035
165. Li, J.H. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data / J.H. Li, S. Liu, H. Zhou [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42, issue. – P. D92–7. doi: 10.1093/nar/gkt1248

166. Li, J.J. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases / J.J. Li, C.H. Fang // *Med. Hypotheses*. – 2004. – Vol. 62. – P. 499–506. doi: 10.1016/j.mehy.2003.12.014
167. Li, S.H. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells / S.H. Li, P.E. Szmitko, R.D. Weisel [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 7. – P. 833–6. doi: 10.1161/01.CIR.0000117087.27524.0E
168. Liszewski, M.K. Control of the complement system / M.K. Liszewski, T.C. Farries, D.M. Lublin [et al.] // *Adv. Immunol.* – 1996. – Vol. 61. – P. 201–83.
169. Liu, C.Z. PTEN and PDCD4 are bona fide targets of microRNA-21 in human cholangiocarcinoma / C.Z. Liu, W. Liu, Y. Zheng [et al.] // *Chin. Med. Sci. J.* – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 65–72.
170. Maragkakis, M. Accurate microRNA target prediction correlates with protein repression levels / M. Maragkakis, P. Alexiou, G.L. Papadopoulos [et al.] // *BMC Bioinformatics*. – 2009. – № 10. – P. 295 doi: 10.1186/1471-2105-10-295
171. Maragkakis, M. DIANA-microT web server: elucidating microRNA functions through target prediction / M. Maragkakis, M. Reczko, V.A. Simossis [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2009. – Vol. 37, issue. – P. W273–6. doi: 10.1093/nar/gkp292
172. Meder, B. MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction / B. Meder, A. Keller, B. Vogel [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 106, № 1. – P. 13–23.
173. Meola, N. MicroRNAs and genetic diseases / N. Meola, V.A. Gennarino, S. Banfi // *Patho Genetics*. – 2009. – Vol. 2, № 7. doi:10.1186/1755-8417-2-7
174. Miranda, K.C. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes / K.C. Miranda, T. Huynh, Y. Tay [et al.] // *Cell*. – 2006. – Vol. 126, № 6. – P. 1203–17. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.031
175. Mishra, P.J. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine / P.J. Mishra, J.R. Bertino // *Pharmacogenomics*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 399–416.



176. Muresanu, D.F. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo–Controlled, Double–Blind, Multicenter Trial / D.F. Muresanu, W.D. Heiss, V. Hoemberg [et al.] // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 151–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.

177. Murphy, T.H. Two–photon imaging of stroke onset in vivo reveals that NMDA–receptor independent ischemic depolarization is the major cause of rapid re-versible damage to dendrites and spines / T.H. Murphy, P. Li, K. Betts, R. Liu // *J. Neurosci*. – 2008. – Vol. 28. – P. 1756–1772.

178. Murray, C.J. Measuring the global burden of disease / C.J. Murray, A.D. Lopez // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – Vol. 369, № 5. – P. 448–57. doi: 10.1056/NEJMra1201534.2013

179. Nogales–Cadenas, R. GeneCodis: interpreting gene lists through enrichment analysis and integration of diverse biological information / R. Nogales–Cadenas, P. Carmona–Saez, M. Vazquez [et al.] // *Nucleic Acids Res*. – 2009. – Vol. 37, issue. – P. W317–22. doi: 10.1093/nar/gkp416

180. Ong, M. Cardiovascular health and economic effects of smoke–free workplaces / M. Ong, S. Glantz // *Am. J. Med*. – 2004. – Vol. 117. – P. 32–38.

181. Oppenheim, C. Do transient ischemic attacks with diffusion–weighted imaging abnormalities correspond to brain infarctions? / C. Oppenheim, C. Lamy, E. Touze [et al.] // *Am. J. Neuroradiol*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1782–1787.

182. Ouyang, L. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis / L. Ouyang, Z. Shi, S. Zhao [et al.] // *Cell Prolif*. – 2012. – Vol. 45. – P. 487–98.

183. Petty, G.W. Ischemic stroke subtypes. A population–based study of functional outcome, survival and recurrence / G.W. Petty, R.D. Brown, J.P. Whisnant [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 5. – P. 1062–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.5.1062>.

184. Place, R.F. MicroRNA–373 induces expression of genes with complementary promoter sequences / R.F. Place, L.C. Li, D. Pookot [et al.] // *Proc*.

Natl. Acad. Sci. U S A. – 2008. – Vol. 105, № 5. – P. 1608–13. doi: 10.1073/pnas.0707594105

185. Qureshi, A. Cigarette smoking among spouses: Another risk factor for stroke in women / A. Qureshi, M. Suri, J. Kirmani, A. Divani // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 74–76.

186. Reid, G. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers / G. Reid, M.B. Kirschner, N. van Zandwijk // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2011. — Vol. 80, № 2. — P. 193–208.

187. Rivers, C. Do acute diffusion- and perfusion-weighted mri lesions identify final infarct volume in ischaemic stroke? / C. Rivers, J. Wardlaw, P. Armitage [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 98–104.

188. Rothwell, P. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes / P. Rothwell, A. Buchan, S. Johnston // *Lancet Neurol.* – 2005. – № 5. – P. 323–331.

189. Rothwell, P.M. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (express study): A prospective population-based sequential comparison / P.M. Rothwell, M.F. Giles, A. Chandratheva [et al.] // *Lancet*. – 2007. – № 370. – P. 1432–1442.

190. Saeed, A.I. TM4: a free, open-source system for microarray data management and analysis / A.I. Saeed, V. Sharov, J. White [et al.] // *Biotechniques*. – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 374–8.

191. Schneider, C.A. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis / C.A. Schneider, W.S. Rasband, K.W. Eliceiri // *Nat. Methods*. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 671–5.

192. Seifert, P.S. Complement receptors and regulatory proteins in human atherosclerotic lesions / P.S. Seifert, G.K. Hansson // *Arteriosclerosis*. – 1989. – Vol. 9, № 6. – P. 802–11.

193. Sen, S. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients / S. Sen, S.M. Oppenheimer, J. Lima, B. Cohen //

Stroke.—2002. — Vol. 33, № 4. — P. 930—935.doi: 10.1161/01.str.0000014210.99337.d7.

194. Sepramaniam, S. Circulating microRNAs as biomarkers of acute stroke / S. Sepramaniam, J.R. Tan, K.S. Tan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1418–32. doi: 10.3390/ijms15011418

195. Sepramaniam, S. MicroRNA 320a functions as a novel endogenous modulator of aquaporins 1 and 4 as well as a potential therapeutic target in cerebral ischemia / S. Sepramaniam, A. Armugam, K.Y. Lim [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 38. – P. 29223–30. doi: 10.1074/jbc.M110.144576

196. Seshadri, S. Epidemiology and Prevention Parental Occurrence of Stroke and Risk of Stroke in Their Children. The Framingham Study / S. Seshadri, A. Beiser, A. Pikula [et al.] // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 1304—1312.

197. Shah, A.A. MiRNA: Small molecules as potential novel biomarkers in cancer / A.A. Shah, P. Leidinger, N. Blin, E. Meese // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17. – P. 4427–4432.

198. Shah, A.A. Profiling of regulatory microRNA transcriptomes in various biological processes: a review / A.A. Shah, E. Meese, N. Blin // *J. Appl. Genet.* – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 501–507.

199. Shinton, R. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke / R. Shinton, G. Beevers // *BMJ.* – 1989. – № 298. – P. 789–794.

200. Song, F.Y. Elevated Serum Mannose-Binding Lectin Levels Are Associated with Poor Outcome After Acute Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes / F.Y. Song, M.H. Wu, L.H. Zhu [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2015. – Vol. 52, № 3. – P. 1330–40. doi: 10.1007/s12035-014-8941-0

201. Sonkoly, E. Advances in microRNAs: implications for immunity and inflammatory diseases / E. Sonkoly, A. Pivarcsi // *J. Cell Mol. Med.* – 2009. – Vol. 13. – P. 24–38.

202. Strineka, M. Development of postoperative internal carotid artery occlusion due to the presence of risk factors / M. Strineka, A. Lovrencić–Huzjan, V. Vuković [et al.] // *Acta. Clin. Croat.* – 1998. – Vol. 48, № 3. – P. 247–251.

203. Sudlow, C.L. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration / C.L. Sudlow, C.P. Warlow // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28, № 3. – P. 491–9.

204. Szeplaki, G. Strong complement activation after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes / G. Szeplaki, R. Szegedi, K. Hirschberg [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204, № 1. – P. 315–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.044

205. Tabas–Madrid, D. GeneCodis3: a non–redundant and modular enrichment analysis tool for functional genomics / D. Tabas–Madrid, R. Nogales–Cadenas, A. Pascual–Montano // *Nucleic Acids Res.* – 2012. – Vol. 40, issue. – P. W478–83. doi: 10.1093/nar/gks402

206. Thum, T. MicroRNA therapeutics in cardiovascular medicine / T. Thum // *EMBO Mol. Med.* – 2011. – № 4. – P. 3–14.

207. Toba, H. Application of miRNA Technology for Atherosclerosis / H. Toba, M.L. Lindsey, R.J. Chilton [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2014. – Vol. 16, № 2. doi:10.1007/s11883–013–0386–9.

208. Truelsen, T. The global burden of cerebrovascular disease. Global Burden of Diseases 2006 update / T. Truelsen, S. Begg, C. Mathers. – World Health Organization, 2006. Режим доступа: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_cerebrovascular diseases stroke.pdf](http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular diseases stroke.pdf) (Дата обращения: 24.03.2016)

209. Urbinelli, R. Stroke patterns in cardio–embolic infarction in a population–based study / R. Urbinelli, P. Bolard, M. Lemesle [et al.] // *Neurol. Res.* – 2001. – Vol. 23, № 4. – P. 309–14.

210. van den Hoogen, P. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world / P. van den Hoogen, E.J. Feskens, N.J. Nagelkerke [et al.] // *Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 1. — P. 1—8.
211. Vickers, K.C. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins / K.C. Vickers, B.T. Palmisano, B.M. Shoucri [et al.] // *Nat. Cell Biol.* — 2011. — Vol. 13, № 4. — P. 423–433.
212. Vlachos, I.S. DIANA miRPath v.2.0: investigating the combinatorial effect of microRNAs in pathways / I.S. Vlachos, N. Kostoulas, T. Vergoulis [et al.] // *Nucleic Acids Res.* — 2012. — Vol. 40, issue. — P. W498–504. doi: 10.1093/nar/gks494
213. Wallez, Y. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis / Y. Wallez, P. Huber // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2008. — Vol. 178, № 3. — P. 794–809. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.09.003
214. Walshe, T.E. TGF-beta is required for vascular barrier function, endothelial survival and homeostasis of the adult microvasculature / T.E. Walshe, M. Saint-Geniez, A.S. Maharaj [et al.] // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4, № 4. — P. e5149 doi: 10.1371/journal.pone.0005149
215. Wang, X. MiRDB: a microRNA target prediction and functional annotation database with a wiki interface / X. Wang // *RNA.* — 2008. — Vol. 14, № 6. — P. 1012–7. doi: 10.1261/rna.965408
216. Wang, X. Prediction of both conserved and nonconserved microRNA targets in animals / X. Wang, I.M. El Naqa // *Bioinformatics.* — 2008. — Vol. 24, № 3. — P. 325–32. doi: 10.1093/bioinformatics/btm595
217. Wang, X. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study / X. Wang, W.H. Lin, Y.D. Zhao [et al.] // *Int. J. Stroke.* — 2013. — Vol. 8, № 8. — P. 663–8. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00828.x

218. Wang, Z.Y. The relationship between serum mannose-binding lectin levels and acute ischemic stroke risk / Z.Y. Wang, Z.R. Sun, L.M. Zhang // *Neurochem. Res.* – 2014. – Vol. 39, № 2. – P. 248–53. doi: 10.1007/s11064-013-1214-x
219. Wannamethee, S.G. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men / S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, P.H. Whincup, M. Walker // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 155–160.
220. Wardlaw, J. Early signs of brain infarction at ct: Observer reliability and outcome after thrombolytic treatment – systematic review / J. Wardlaw, O. Mielke // *Radiology.* – 2005. – № 235. – P. 444–453.
221. Wardlaw, J. Is diffusion imaging appearance an independent predictor of outcome after ischemic stroke? / J. Wardlaw, S. Keir, M. Bastin [et al.] // *Neurology.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1381–1387.
222. Wardlaw, J. The international stroke trials collaborative group: Visible infarction on computed tomography is an independent predictor of poor functional outcome after stroke, and not of haemorrhagic transformation / J. Wardlaw, T. West, P. Sandercock [et al.] // *JNNP.* – 2003. – Vol. 74. – P. 452–458.
223. Wayman, G.A. An activity-regulated microRNA controls dendritic plasticity by down-regulating p250GAP / G.A. Wayman, M. Davare, H. Ando [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2008. – Vol. 105, № 26. – P. 9093–8. doi: 10.1073/pnas.0803072105
224. Weber, J.A. The microRNA spectrum in 12 body fluids / J.A. Weber, D.H. Baxter, S. Zhang [et al.] // *Clin. Chem.* — 2010. — Vol. 56, № 11. — P. 1733–1741.
225. Wintermark, M. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients / M. Wintermark, M. Reichhart, J. Thiran [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2002. – Vol. 51. – P. 417–432.
226. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke.* – 1996. – Vol. 22, № 8. – P. 983–988.

227. Wolf, P.A. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The framingham study / P.A. Wolf, R.B. D'Agostino, W.B. Kannel [et al.] // JAMA. – 1988. – Vol. 259. – P. 1025–1029.
228. Xu, J. MicroRNA–122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/beta–catenin pathway / J. Xu, X. Zhu, L. Wu [et al.] // Liver Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 752–760.
229. Yang, J.H. starBase: a database for exploring microRNA–mRNA interaction maps from Argonaute CLIP–Seq and Degradome–Seq data / J.H. Yang, J.H. Li, P. Shao [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2011. – Vol. 39, issue. – P. D202–9. doi: 10.1093/nar/gkq1056
230. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case–control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. — 2004. — № 364. — P. 937–952.
231. Zangari, R. Early ficolin–1 is a sensitive prognostic marker for functional outcome in ischemic stroke / R. Zangari, E.R. Zanier, G. Torgano [et al.] // J. Neuroinflamm. – 2016. – Vol. 13. – P. 16. doi: 10.1186/s12974–016–0481–2
232. Zhang, B.K. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective / B.K. Zhang, X. Lai, S.J. Jia // Discov. Med. – 2015. – № 19 (103). – P. 73–80.