

**Маркова**  
**Светлана Григорьевна**

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО  
ИНСУЛЬТА И РЕЗУЛЬТАТОВ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ОСНОВЕ  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

14.01.11 - нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Томск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Доронин Борис Матвеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Быков Юрий Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Исаева Наталья Викторовна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» июня 2021 г., в 13-00 час. на заседании объединённого диссертационного совета Д 999.113.03 при ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://niikf.tomsk.ru> ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Абдулкина Наталья Геннадьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Проблема цереброваскулярной патологии и наиболее грозного ее проявления – церебрального инсульта сохраняет чрезвычайную социальную и медицинскую значимость, как в России, так и во всем мире. В России цереброваскулярная патология в структуре смертности занимает второе место (39%), уступая ишемической болезни сердца (48%), при этом на долю острого нарушения мозгового кровообращения приходится 21,4%. По данным ВОЗ, за период 2005-2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин составляет порядка 8,2 трлн. рублей. Инсульт является основной причиной первичной инвалидности взрослого населения. 31% выживших больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, и лишь 8% выживших больных восстанавливаются полностью.

Серьезное влияние на возникновение инсульта оказывает генетическая предрасположенность. Существуют наследственные заболевания, которые могут приводить к нарушению мозгового кровообращения, но даже у внешне здоровых людей, есть гены, отвечающие за развитие ишемического инсульта. Одними из таких генетических маркеров являются гены окислительного стресса, которые вносят значительный вклад в патофизиологию инсульта и, вероятно, влияют на процесс постинсультной реабилитации.

Доказательство влияния конкретных полиморфизмов конкретных генов на течение ишемического инсульта, возникновение осложнений в остром периоде, результаты реабилитации помогут эффективно бороться с инсультом, формировать персонализированные программы диспансеризации с учетом полученных новых знаний.

**Степень разработанности темы исследования.** В мировых исследованиях различных географических регионов накоплено немало сведений, позволяющих судить о возможной генетической предрасположенности пациента к более тяжелому течению ишемического инсульта. Доказана генетическая предрасположенность к развитию того или иного подтипа ишемического инсульта. Несмотря на выявленные рядом исследователей увеличения концентрации окислительных метаболитов в крови пациентов с осложненным течением восстановительного периода после перенесенного ишемического инсульта, остается неизученной роль особенностей генотипа в клиническом исходе лечения и реабилитации.

Ранее в популяции Западно-Сибирского региона выявлен молекулярно-генетический маркер повышенного риска возникновения ишемического инсульта – носительство полиморфного аллеля С1772Т гена гипоксия-индуцированного фактора 1-альфа, что является несомненным доказательством влияния механизмов, обусловленных перекисным окислением липидов, на патогенез ишемического инсульта вне зависимости от его клинического подтипа.

**Цель исследования.** Выявить взаимосвязь носительства полиморфизмов генов системы перекисного окисления липидов у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области с развитием осложненного течения ишемического инсульта и с результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде после перенесенного ОНМК.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН-оксидазы) в субъединице p22-phox, локус C242T; глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) в локусе C599T, гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a) в локусе C1772T; марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) в локусе C47T; аполипопротеина E (APOE), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в локусе G196T в группах пациентов с осложнениями ишемического инсульта в остром периоде и без таковых.

2. Оценить частоту встречаемости полиморфных вариантов генов оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН-оксидазы) в субъединице p22-phox, локус C242T; глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) в локусе C599T, гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a) в локусе C1772T; марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) в локусе C47T; аполипопротеина E (APOE), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в локусе G196T в группах пациентов с неудовлетворительными и удовлетворительными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде после ОНМК.

3. Выявить ассоциации носительства полиморфных вариантов генов оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН-оксидазы) в субъединице p22-phox, локус C242T; глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) в локусе C599T, гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a) в локусе C1772T; марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) в локусе C47T; аполипопротеина E (APOE), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в локусе G196T с развитием осложнений ишемического инсульта в остром периоде.

4. Выявить ассоциации носительства полиморфных вариантов генов оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН-оксидазы) в субъединице p22-phox, локус C242T; глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) в локусе C599T, гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a) в локусе C1772T; марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) в локусе C47T; аполипопротеина E (APOE), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в локусе G196T с неудовлетворительными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде после ОНМК.

5. Выработать рекомендации по использованию молекулярно-генетических исследований для оценки прогноза осложнений ишемического инсульта в остром периоде и неудовлетворительных результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде после ОНМК.

**Научная новизна.** Получены новые фундаментальные данные об особенностях распределения полиморфных вариантов генов окислительного стресса в когортах пациентов г. Новосибирска и Новосибирской области, перенесших ишемический инсульт без осложнений и с осложнениями в остром периоде, а так же в группах пациентов с различными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде после острого нарушения мозгового кровообращения.

Впервые доказано повышение риска возникновения церебральных и экстрацеребральных осложнений в остром периоде ишемического инсульта у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области в случае носительства полиморфного аллеля T гена глутатион-пероксидазы-1 в положении 599.

Впервые доказано повышение риска неблагоприятного исхода реабилитационных мероприятий в раннем восстановительном периоде у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области, перенесших ишемический инсульт, в случае носительства полиморфного аллеля T гена гипоксия-индуцированного фактора в положении 1772.

Впервые показано отсутствие вклада полиморфизмов генов оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата в субъединице p22-phox, марганцевой супероксиддисмутазы, аполипопротеина E, нейротрофического фактора мозга в формирование групп высокого риска осложнений в остром периоде и неудовлетворительных результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде среди пациентов г. Новосибирска и Новосибирской области, перенесших ишемический инсульт.

На выборке пациентов, перенесших ишемический инсульт, и относительно здоровых лиц г. Новосибирска и Новосибирской области подтверждена корреляционная связь носительства полиморфного аллеля T гена гипоксия-индуцированного фактора и высокого риска возникновения ишемического инсульта без учета патофизиологического типа ОНМК.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные данные в результате молекулярно-генетических исследований в когортах пациентов с различным течением ишемического инсульта и результатами реабилитации могут быть экстраполированы для составления программ обследования пациентов с выявленными модифицируемыми факторами риска возникновения инсульта в других регионах РФ.

Практические рекомендации и новые научные данные могут быть использованы в подготовке студентов лечебных и медико-биологических факультетов медицинских вузов, курсантов факультетов профессиональной переподготовки по специальности нервные болезни.

Выявленный при молекулярно-генетическом исследовании перечень значимых и незначимых для оценки рисков развития ишемического инсульта, его осложнений и низкой эффективности стандартной программы реабилитации в раннем восстановительном периоде полиморфизмов генов окислительного стресса может быть принят за основу для формирования скрининговых панелей в регионе.

Выработанные рекомендации по использованию молекулярно-генетических исследований для оценки прогноза осложнений ишемического инсульта в остром периоде позволяют сформировать группы риска пациентов и адаптировать тактику интенсивной терапии в остром периоде ишемического инсульта с учетом ожидаемого ухудшения состояния пациента. Учет генетически детерминированной предрасположенности к низкой восприимчивости пациента к стандартным методикам реабилитации в практической неврологии позволит индивидуально подходить к составлению программ реабилитации, что может повлиять на улучшение результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде после ОНМК.

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику взрослого отделения неврологии и реабилитации восстановительной медицины ООО «Центр персонализированной медицины», лаборатории технологий управления здоровьем Отдела Центр новых

медицинских технологий ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, отделения неврологии ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2.

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

1. Носительство полиморфного аллеля Т гена глутатион-пероксидазы-1 в положении 599 является фактором риска возникновения церебральных и экстрацеребральных осложнений в остром периоде ишемического инсульта у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области.

2. Носительство полиморфного аллеля Т гена гипоксия-индуцированного фактора в положении 1772 является фактором риска неблагоприятного исхода реабилитационных мероприятий в раннем восстановительном периоде у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области, перенесших ишемический инсульт.

3. Молекулярно-генетический анализ в когорте пациентов г. Новосибирска и Новосибирской области, перенесших ишемический инсульт, позволяет сделать вывод об отсутствии значимого вклада полиморфизмов генов оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата в субъединице р22-phox, марганцевой супероксиддисмутазы, аполипопротеина Е, нейротрофического фактора мозга в формирование групп высокого риска осложнений в остром периоде и неудовлетворительных результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов диссертации подтверждена достаточным количеством наблюдений, анализ полученных данных проведен с использованием современных способов обработки информации и статистического анализа. Избранные методы исследования и современные методологические подходы соответствуют поставленным целям и задачам.

Материалы диссертации изложены на Международной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д. К. Беляева, «Беляевские чтения» (г. Новосибирск, 2017 г.); Всероссийской конференции с международным участием «Биотехнология – медицине будущего» (г. Новосибирск, 2017 г.); XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом (г. Санкт-Петербург, 2019 г.). Апробация диссертации была проведена на расширенном заседании Отдела Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН 5 июня 2019 г., протокол №4.

**Публикации по теме диссертации.** Опубликовано 9 научных работ, из них 2 - в изданиях из перечня ВАК РФ, 3 – в изданиях, индексируемом в WebofScience.

**Личный вклад автора.** Осуществлен патентный и информационный поиск, проведен анализ литературы, создан алгоритм отбора проб, созданы базы данных пациентов, проведен анализ электронных медицинских карт, разработан дизайн исследования и сформированы группы исследования, проведены научные презентации и доклады на научно-практических форумах, результаты исследования внедрены в клиническую практику.

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

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11- Нервные болезни, в области исследований п.3 «Сосудистые заболевания нервной

системы».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы», 3-х глав с изложением полученных собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа оформлена на 126 страницах машинописного текста, включает 9 рисунков и 21 таблицу. Библиографический указатель содержит 177 источников, из них 85 отечественных и 92 иностранных.

**Методология и методы исследования.** Методология исследования основывалась на комплексном подходе, были использованы аналитический, клинический и статистический методы. Дизайн исследования был определен как продольное сравнительное ретроспективное мультицентровое исследование случай-контроль. В соответствии с поставленными задачами исследования были сформированы четыре группы.

**Группа 1 «Относительно здоровые».** Численностью не менее 200 человек. *Критерии включения:* Возраст старше 45 лет, отсутствие венозных, артериальных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе, острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, онкологических заболеваний, психических расстройств, соматических заболеваний в стадии декомпенсации или в остром периоде.

**Группа 2 «Ишемический инсульт».** Численностью не менее 140 человек. *Критерии включения:* Возраст от 45 до 77 лет, диагностированный ишемический инсульт давностью до 24 месяцев, отсутствие осложнений ишемического инсульта в остром периоде (до 28 суток), удовлетворительные результаты реабилитации после ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев)

**Группа 3 «Осложненный ишемический инсульт».** Численностью не менее 50 человек. *Критерии включения:* возраст от 45 до 77 лет, диагностированный ишемический инсульт, наличие осложнений ишемического инсульта в остром периоде (до 28 суток)

**Группа 4 «Ишемический инсульт, неудовлетворительные результаты реабилитации.»** Численностью не менее 90 человек. *Критерии включения:* возраст от 45 до 77 лет, диагностированный ишемический инсульт, неудовлетворительные результаты реабилитации после ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде (до 6 месяцев), отсутствие осложнений ишемического инсульта в остром периоде (до 28 суток).

Первичный осмотр кандидатов в исследование включал в себя осмотр невролога, терапевта, сдачу общеклинических анализов. Диагноз ишемического инсульта основывался на оценке неврологического статуса, данным МСКТ или МРТ. Диагностика осложнений инсульта в остром периоде осуществлялась профильными специалистами (неврологи, анестезиологи-реаниматологи, нейрохирурги, терапевты). Оценка динамики неврологического статуса в результате реабилитации в раннем восстановительном периоде проводилась неврологами и реабилитологами. Были использованы шкала инсульта Национального института здоровья США, шкала Ренкина, шкала Ривермид и индекс Бартель, шкала комы Глазго.

Всем участникам исследования в соответствии с протоколом выполняли

молекулярно-генетические исследования с целью определения однонуклеотидных замен в локусах генов, контролирующих работу антиоксидантных систем. Исследовали полиморфизм гена оксидазы восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН-оксидазы) в субъединице p22-phox, locus C242T; полиморфизм гена глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) в локусе C599T, полиморфизм гена гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a) в локусе C1772T; полиморфизм гена марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) в локусе C47T; полиморфизм кодирующей части гена аполипопротеина E (APOE), полиморфизмам гена, кодирующего нейротрофический фактор мозга (BDNF) в локусе G196T. Для изучения наличия/отсутствия корреляции вариантов полиморфизма исследуемых генов перекисного окисления липидов с наличием/отсутствием осложнений в остром периоде ишемического инсульта (в сроки 28 дней); отрицательных/положительных результатов реабилитации, выполненной в раннем восстановительном периоде (в сроки 6 месяцев) было выполнено сравнение частот встречаемости аллельных вариантов изучаемых генов с вычислением отношения шансов для каждого полиморфизма. Испытуемые подписывали информированные согласия, исследование одобрено ЛЭК ООО «Центр персонализированной медицины», г. Новосибирск.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В первой части исследования были сформированы две контрольные группы: группа 1 «Относительно здоровые» и группа 2 «Ишемический инсульт» для поиска и/или подтверждения наличия кандидатных генов окислительного стресса для оценки риска возникновения ишемического инсульта в исследуемой популяции. По гендерным и возрастным признакам группы были сопоставимы (таблицы 1, 2).

Таблица 1

Распределение пациентов в группах исследования (1 и 2) по полу

Группы	Мужчины	Женщины	n
Группа 1 «Относительно здоровые»	107 (53,48%)	93 (46,52%)	200 (100%)
Группа 2 «Ишемический инсульт»	80 (54,79%)	66 (45,21%)	146 (100%)
Всего	187	159	346
$\chi^2 = 0,057, p=0,812$ , различия статистически не значимы			

Таблица 2

Распределение пациентов в группах исследования (1 и 2) по возрасту

Клинические группы	Средний возраст
Группа 1 «Относительно здоровые» (n=200)	59,5±5,6 года
Группа 2 «Ишемический инсульт» (n=146)	66,2±4,9 года
Значение t-критерия Стьюдента: 0,90, различия статистически не значимы (p=0, 368537)	

При оценке наличия и частоты встречаемости модифицируемых факторов риска возникновения ОНМК особенностей в когорте испытуемых «Ишемический инсульт» выявлено не было. Наиболее часто в качестве сопутствующей патологии



выявляли ишемическую болезнь сердца в 31,51 % (46 наблюдений), атеросклероз в 19,86 % (29 наблюдений), артериальную гипертензию в 22,6 % (33 наблюдения). Большую часть групп исследования составили лица славянской национальности – 119 пациентов или 81,51 % наблюдений.

Далее группа 2 была использована в качестве контроля для выявления корреляционных связей между полиморфизмами выбранных для исследования генов и наличия/отсутствия осложнений ишемического инсульта в остром периоде. Пациенты (56 человек) группы 3, «Осложненный ишемический инсульт», имели в анамнезе диагностированный ишемический инсульт. Они были госпитализированы в течение 36-ти часов от начала инсульта в неврологическое отделение с палатой ОРИТ Городской клинической больницы №1. В остром периоде (до 28 суток) у пациентов развились осложнения ишемического инсульта. Распределение пациентов по полу, возрасту представлено в таблицах 3 и 4. В сравнении с группой контроля учетные критерии свидетельствовали о сопоставимости групп.

Таблица 3

Распределение пациентов в группах исследования (2 и 3) по полу

Группы	Мужчины	Женщины	n
Группа 2 «Ишемический инсульт»	80 (54,79%)	66 (45,21%)	146 (100%)
Группа 3 «Осложненный ишемический инсульт»	32 (57,14%)	24 (42,86%)	56 (100%)
Всего	112	90	202
$\chi^2 = 0,090, p=0,764$ , различия статистически не значимы			

В группе 3 были определены патогенетические подтипы ишемического инсульта (TOAST). Сравнительный анализ частоты встречаемости различных подтипов ИИ в группах 2 и 3 показал отсутствие статистически значимых различий (таблица 5).

Таблица 4

Распределение пациентов в группах исследования (2 и 3) по возрасту

Клинические группы	Средний возраст
Группа 2 «Ишемический инсульт» (n=146)	66,2±4,9 года
Группа 3 «Осложненный ишемический инсульт» (n=56)	71,6±6,3 года
Значение t-критерия Стьюдента: 0,68, различия статистически не значимы (p=0, 499191)	

Таблица 5

Распределение частоты встречаемости различных подтипов ишемического инсульта в 2 и 3 группах исследования

Подтип	Группа 2 «ИИ»	Группа 3 «Осложненный ИИ»
Атеротромбоэмболический	93 (63,70%)	29 (51,79%)
$\chi^2 = 2,401, p=0,122$ , различия статистически не значимы		
Кардиоэмболический	31 (21,23%)	18 (32,14%)
$\chi^2 = 2,622, p=0,106$ , различия статистически не значимы		
Лакунарный	5 (3,42%)	1 (1,79%)
$\chi^2 = 0,377, p=0,540$ , различия статистически не значимы		

Неустановленной этиологии	17 (11,64%)	8 (14,29%)
$\chi^2 = 0,260, p=0,610$ , различия статистически не значимы		
Всего	146 (100 %)	56 (100 %)

Для проведения анализа корреляционных связей полиморфизмов генов и результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде в соответствии с протоколом клинического исследования были отобраны 96 кандидатов в группу 4, «Ишемический инсульт, неудовлетворительные результаты реабилитации». Пациенты не имели осложнений в остром периоде заболевания и далее проходили курс реабилитации в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. Группой сравнения для 4-й группы стала группа 2. По возрасту, полу, частоте встречаемости подтипов инсульта группы были сопоставимы (таблицы 6-8).

Таблица 6  
Распределение пациентов в группах исследования (2 и 4) по полу

Группы	Мужчины	Женщины	n
Группа 2 «Ишемический инсульт»	80 (54,79%)	66 (45,21%)	146 (100%)
Группа 4 «Ишемический инсульт, неудовлетворительные результаты реабилитации»	57 (59,38%)	39 (40,63%)	96 (100%)
Всего	137	105	242
$\chi^2 = 0,495, p=0,482$ , различия статистически не значимы			

Таблица 7  
Распределение пациентов в группах исследования (2 и 4) по возрасту

Клинические группы	Средний возраст
Группа 2 «Ишемический инсульт» (n=146)	66,2±4,9 года
Группа 4 «Ишемический инсульт, неудовл. результаты реабилитации» (n=96)	69,9±5,5 года
Значение t-критерия Стьюдента: 0,50, различия статистически не значимы (p=0, 615920).	

Таблица 8  
Распределение частоты встречаемости различных подтипов ишемического инсульта в 2 и 4 группах исследования

Подтип	Группа 2 «Ишемический инсульт»	Группа 4 «Ишемический инсульт, неудовл. результаты реабилитации»
Атеротромбоэмболический	93 (63,70%)	52 (54,17%)
$\chi^2 = 2,401, p=0,122$ , различия статистически не значимы		
Кардиоэмболический	31 (21,23%)	32 (33,33%)
$\chi^2 = 2,622, p=0,106$ , различия статистически не значимы		
Лакунарный	5 (3,42%)	3 (3,13%)
$\chi^2 = 0,377, p=0,540$ , различия статистически не значимы		
Неустановленной этиологии	17 (11,64%)	9 (9,38%)
$\chi^2 = 0,260, p=0,610$ , различия статистически не значимы		
Всего	146 (100 %)	96 (100 %)

**Клинические методы исследования.** Диагноз ИИ устанавливали в случаях

острого развития очагового дефекта неврологических функций цереброваскулярного происхождения длительностью не менее 24 часов. Подтип ИИ уточняли с помощью КТ или МСКТ головного мозга. Исследование проводили не позже 36-ти часов с момента начала заболевания.

В клинические методы исследования входили: осмотр пациента, анамнез, соматический статус, неврологический статус, КТ и/или МСКТ области головы, УЗ-доплерография сосудов головы и шеи, ЭКГ, глазное дно. Лабораторная диагностика: ОАК с длительностью кровотечения и временем свертываемости, АлТ, АсТ, общий холестерин,  $\beta$ -липопротеиды, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, глюкоза периферической крови, мочевины, креатинин, МНО, ПТИ.

На основании полученных данных клинических, лабораторных, инструментальных исследований выставляли клинический диагноз ИИ, определяли подтип ИИ, диагностировали сопутствующие заболевания. В случаях возникновения церебральных и/или экстрацеребральных осложнений ИИ лабораторные методы диагностики дополнялись специфичными тестами и инструментальными исследованиями по показаниям. Указанные критерии использовались только для диагностики ИИ и его осложнений в остром периоде для включения/исключения кандидатов в третью группу исследования. Соответственно указанные параметры не входили в массив данных, подвергаемых статистической обработке для решения задач исследования, поэтому не приведены ссылки на используемую методологию.

Для оценки состояния пациента в ходе острого периода ИИ и результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде были использованы основные общепринятые шкалы: Шкала Инсульта NIH (США), шкала Ренкина, шкала Ривермид, индекс Бартела, шкала Глазго

**Методы молекулярно-генетических исследований.** Генетические исследования осуществляли в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Клинические образцы - лейкоцитарная масса. Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли методом асимметричной ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan-зонда, комплементарного участку ДНК.

**Методы статистического анализа.** Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета статистических программ "STATISTICA 6.0". Для нормально распределенных выборок вычисляли следующие характеристики: среднюю арифметическую величину ( $M$ ), стандартную ошибку средней арифметической ( $m$ ). Данные в этом случае представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Достоверность различий сравниваемых параметров рассчитывалась с использованием критерия Стьюдента. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (в виде количества обследуемых) и относительная частота проявления признака (в %). Сравнение совокупностей по качественным признакам осуществляли с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев ( $\chi^2$ ). Различие двух сравниваемых величин считали статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ . Частоты встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от

канонического распределения Харди-Вайнберга и анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а также оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Расчет показателя отношения шансов (OR – oddsratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidenceinterval) и р-значения проводилась с помощью онлайн-калькулятора, доступного по ссылке: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hw1.pl>.

**Результаты собственных исследований.** Пациенты группы «Осложненный ишемический инсульт», получали лечение в условиях неврологического отделения №2 с палатой ОРИТ, которое является структурным подразделением Регионального Сосудистого Центра №1 г. Новосибирска. Все пациенты поступили в отделение по экстренным показаниям, вне зависимости от тяжести состояния были госпитализированы в палату реанимации как минимум на 24 часа для установления клинического диагноза, определение тактики ведения и выявления основных факторов риска развития ОНМК. Средняя длительность пребывания пациента на койке составила 12 койко-дней.

При оценке структуры пациентов, находившихся на лечении в отделении, на долю больных с ОНМК приходилось 72,2%. В структуре ОНМК традиционно максимальное количество составляли пациенты с ишемическим инсультом – 67,3%. Летальность составила 13,2 %, в 2,59 % наступило выздоровление, улучшение – в 81 %, динамика отсутствовала в 2,89 %, ухудшение наступило в 0,2 %. В структуре летальных случаев преобладали ОНМК – 75 % при 25 % прочих причин. Ишемический инсульт при этом был зарегистрирован в 42 % наблюдений. Средний возраст пациента, умершего от инсульта 73,4±5,1 года, длительность пребывания в стационаре более 10 суток.

В группу «Осложненный ишемический инсульт» было включено 56 пациентов. Из них мужчин - 32 человека (57,14% наблюдений), женщин - 24 человека (42,86% наблюдений). Средний возраст 71,6±6,3 года. 92,85 % были жителями города. 78% контингента пролеченных больных не работали (44 человека), 17,86% (10 пациентов) являлись инвалидами.

У 24-х пациентов инсульт был локализован в системе правой СМА, у 22-х – в системе левой СМА, у 10-ти пациентов процесс локализовался в вертебрально-базиллярной системе. Чаще выявляли атеротромбоэмболический патогенетический подтип инсульта (таблица 9).

Таблица 9

Патогенетические подтипы ишемического инсульта в первой основной группе пациентов

Подтип	Частота встречаемости
Атеротромбоэмболический	29 (51,79%)
Кардиоэмболический	18 (32,14%)
Лакунарный	1 (1,79%)
Неустановленной этиологии	8 (14,29%)
Всего	56 (100 %)

Учитывались экстрацеребральные и церебральные осложнения ИИ. Церебральными осложнениями считали: отек мозга, дислокация мозгового ствола, гидроцефалию, геморрагическую трансформацию инсульта.

К экстрацеребральным осложнениям относили: полиорганную недостаточность, сепсис, острые кровотечения из ЖКТ, ТЭЛА, ОИМ, острую

пневмонию (таблица 10).

Таблица 10.

Структура и частота встречаемости осложнений ишемического инсульта в первой основной группе пациентов (n= 56)

Осложнение	%	случаев
<b>Экстрацеребральные</b>		
Острая пневмония	17,86	10
ТЭЛА (в том числе мелких ветвей ЛА)	8,93	5
Острый коронарный синдром	5,36	3
Острая сердечная недостаточность	5,36	3
Нарушения сердечного ритма	3,57	2
Гастродуоденальное кровотечение	1,79	1
Полиорганная недостаточность	8,93	5
Инфекция мочевыводящих путей	7,14	4
<b>Церебральные</b>		
Отек мозга	21,43	12
Дислокация ствола	3,57	2
Геморрагическая трансформация	10,71	6
Повторный ишемический инсульт	3,57	2
Гидроцефалия	10,71	6

Диагностика и лечение инсульта соответствовали МЭС, с учетом рекомендаций Европейской инициативной группы по проблеме инсульта. Таким образом, диагностические и лечебные подходы при ведении пациентов с ОНМК были стандартными, оказываемыми в необходимом и достаточном объеме, по показаниям, в полном соответствии с действующими нормативными актами и рекомендациями. Частота и характер церебральных и экстрацеребральных осложнений в первой основной группе существенно не отличаются от описанных в отечественной специальной литературе случаев. В частности, соматические осложнения не превышали 45%.

В группу «Ишемический инсульт, неудовлетворительные результаты реабилитации» включили 96 человек. Пациенты по показаниям проходили курс реабилитации в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара Отдела ЦНМТ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», взрослого отделения неврологии и реабилитации ООО «Центр персонализированной медицины». Мужчин было 57 и 39 женщин, что соответственно составило 59,38% и 40,63% наблюдений. Средний возраст -  $69,9 \pm 5,5$  года, Атеротромбоэмболический патофизиологический подтип инсульта выявлен в 54,17% наблюдений, кардиоэмболический – в 33,33%, лакунарный – в 3,13% , неустановленной этиологии – в 9,38%.

Реабилитационные мероприятия были направлены на восстановление утраченных или нарушенных функций и профилактику постинсультных осложнений. При составлении программ учитывали тяжесть состояния пациента, выраженность неврологического дефицита, имеющуюся соматическую патологию. Программа реабилитации включала в себя электростимуляцию, массаж, физиотерапию, лечебную физкультуру, биоуправление с обратной связью по стабิโลграмме, иглорефлексотерапию. Через 180 суток были получены

результаты оценки изменений в неврологическом статусе отраженные в таблице 11.

Таблица 11

Критерии оценки неврологического статуса и распределение по ним в группе (n=96)

Критерий	Результат	Количество наблюдений	% в группе
Мышечная сила в пораженных конечностях	Отсутствие динамики/ухудшение	80	83,33
Мышечный тонус в пораженных конечностях	Отсутствие динамики/ухудшение	21	21,88
Нарушения системы координации	Отсутствие динамики/ухудшение	62	64,58
Расстройства чувствительности в пораженных конечностях	Отсутствие динамики/ухудшение	19	19,79
Афазии	Отсутствие динамики/ухудшение	6	6,25
Когнитивные функции	Отсутствие динамики/ухудшение	22	22,92
Несколько критериев из перечисленных	Отсутствие динамики/ухудшение	72	75

Результаты тестирования пациентов по неврологическим шкалам представлены в таблице 12. Исходно относительно удовлетворительное состояние пациентов не изменилось по прошествии 6 месяцев. Наблюдаемая динамика носила разнонаправленный характер. Если по шкале Рэнкина имело место ухудшение состояния пациентов, то по индексам Ривермид и Бартела было отмечено даже некоторое улучшение, которое было в общем несущественным и статистически незначимым. В целом результаты реабилитационных мероприятий в данной группе пациентов были признаны неудовлетворительными при использовании полного набора методик, соответствующих рекомендациям Минздрава РФ.

Таблица 12

Распределение средних значений баллов неврологических шкал среди пациентов 2 основной группы (n=96) в динамике

	МШР	ИМ Ривермид	Индекс Бартела
Исходные показатели	2,95±0,15	44,64 ± 2,73	54,95± 6,5
По истечении 180 суток	3,39±0,19	46,72 ± 4,63	65,33± 7,85
Результаты статистического анализа	Значение t-критерия Стьюдента: 1.82 Различия статистически не значимы (p=0.070705)	Значение t-критерия Стьюдента: 0.39 Различия статистически не значимы (p=0.699205)	Значение t-критерия Стьюдента: 1.02 Различия статистически не значимы (p=0.309758)

**Результаты молекулярно-генетических исследований.** При оценке распределения частот встречаемости генотипов в 1 и 2 контрольных группах пациентов («относительно здоровые» лица и пациенты, перенесшие ишемический инсульт без осложнений и с удовлетворительными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде) выяснилось, что имелись достоверные

отличия по частоте встречаемости гетерозиготного варианта полиморфизмов гена гипоксия-индуцированного фактора 1a и по гомозиготному генотипу CC (таблица 13).

Таблица 13

Частота встречаемости генотипов HIF1a C1772T в первой контрольной и второй контрольной группах

Гены	2-я контрольная группа (n= 146)			1-я контрольная группа (n=200)		
		%	абс число		%	абс число
HIF1a C1772T	ТТ	0,68	1	ТТ	1,0	2
	$\chi^2 = 0.097, p=0.755$					
	СТ	19,18	28	СТ	10,50	21
	$\chi^2 = 5.228, p=0.023$					
	СС	80,14	117	СС	88,5	177
$\chi^2 = 4.622, p=0.032$						

При выявлении связи носительства определенных аллелей различных генов с риском развития ишемического инсульта получены данные (таблица 14), показывающие, что наличие полиморфного аллеля Т гена гипоксия-индуцированного фактора 1a в статистически значимо увеличивает риск развития ИИ. Для гетерозиготных носителей аллеля Т гена гипоксия-индуцированного фактора 1a риск развития ИИ выше в 2 раза ( $p=0,02$ ), а для гетеро- и гомозигот по редкому аллелю ТТ – в 1,9 раз ( $p=0,03$ ) в сравнении с носителями дикого генотипа СС. Значение общего риска для данного аллеля составляет отношение шансов =1,6 ( $p=0,05$ ), что указывает на наличие коррелятивных связей полиморфного варианта гена гипоксия-индуцированного фактора а 1a и высокого риска развития ИИ.

Таблица 14

Анализ частоты встречаемости полиморфизма HIF1a C1772T в 1-й контрольной и 2-й контрольной группах

Tests for association (C.I.: 95% confidence interval)				
allelefreq. difference	heterozygous	homozygous	allelepositivity	Armitage's trend test
Riskallele T				
[C]↔[T]	[CC]↔[CT]	[CC+]↔[TT]	[CC]↔[CT+TT]	commonoddsratio
Oddsratio=1,7 $\chi^2=3,74$ $p=0,05$	Oddsratio=2,0 $\chi^2=5,18$ $p=0,02$	Odds ratio=0,8 $\chi^2=0,05$ $p=0,81$	Odds ratio=1,9 $\chi^2=4,62$ $p=0,03$	Oddsratio =1,6 $\chi^2=3,62$ $p=0,05$
Riskallele C				
[T]↔[C]	[TT]↔[CT]	[TT]↔[CC]	[CC+CT]↔[TT]	commonoddsratio
Oddsratio=0,6 $\chi^2=3,74$ $p=0,05$	Odds ratio=2,7 $\chi^2=0,65$ $p=0,42$	Odds ratio=1,3 $\chi^2=0,05$ $p=0,82$	Odds ratio=1,5 $\chi^2=0,10$ $p=0,75$	Oddsratio=0,65 $\chi^2=3,62$ $p=0,05$

Затем была определена частота встречаемости различных генотипов во 2-й контрольной (пациенты, перенесшие ишемический инсульт без осложнений и с удовлетворительными результатами реабилитации) и 1-й основной (пациенты, перенесшие ишемический инсульт с осложнениями).

При рассмотрении распределения вариантов генотипов глутатионпероксидазы были найдены особенности. Различия во встречаемости гомозиготного варианта по редкому аллелю существенно

отличались: во 2-й контрольной группе – в 14,38% наблюдений, в 1-й основной – в 5,36%. Обратное соотношение наблюдалось при изучении встречаемости другого гомозиготного варианта гена GPX-1 - 39,73% случаев во 2-й контрольной группе и 53,57% в 1-й основной (таблица 15).

Таблица 15

Частота встречаемости генотипов GPX-1 C599T во 2-й контрольной и 1-й основной группах

Гены	2-я контрольная группа (n= 146)			1-я основная группа (n=56)		
		%	абс число		%	абс число
GPX-1 C599T	ТТ	14,38	21	ТТ	5,36	3
	$\chi^2 = 3.150, p=0.076$					
	СТ	45,89	67	СТ	41,07	23
	$\chi^2 = 0.380, p=0.538$					
	СС	39,73	58	СС	53,57	30
	$\chi^2 = 3.156, p=0.076$					

В результате статистического анализа в 1-й основной группе пациентов частоты встречаемости (таблица 16) показано, что носительство полиморфного аллеля Т гена глутатион-пероксидазы-1 в положении 599 статистически значимо увеличивает риск развития осложнений ишемического инсульта с отношением шансов =1,7 (p=0,03). Для гомозигот по аллелю Т риск развития в остром периоде осложнений ИИ выше в 3,6 раза (p=0,04). Общий риск для данного аллеля составил отношение шансов=1,8 (p=0,03). Полученные цифры подтверждают имеющиеся коррелятивные связи полиморфизма гена глутатион-пероксидазы-1 в положении 599 и высокого риска развития осложнений ишемического инсульта.

Таблица 16

Анализ частоты встречаемости полиморфизма GPX-1 C599T во 2-й контрольной и 1-й основной группах

Tests for association (C.I.: 95% confidence interval)				
allele freq. difference	heterozygous	homozygous	allele positivity	Armitage's trend test
Risk allele T				
[C]↔[T]	[CC]↔[CT]	[CC+]↔[TT]	[CC]↔[CT+TT]	common odds ratio
Odds ratio=1,7 $\chi^2=4,71$ p=0,03	Odds ratio=1,5 $\chi^2=1,55$ p=0,21	Odds ratio=3,6 $\chi^2=4,23$ p=0,04	Odds ratio=1,8 $\chi^2=3,16$ p=0,08	Odds ratio=1,8 $\chi^2=4,66$ p=0,03
Risk allele C				
[T]↔[C]	[TT]↔[CT]	[TT]↔[CC]	[CC+CT]↔[TT]	common odds ratio
Odds ratio=0,6 $\chi^2=4,71$ p=0,03	Odds ratio=0,4 $\chi^2=1,83$ p=0,18	Odds ratio=0,3 $\chi^2=4,23$ p=0,04	Odds ratio=0,3 $\chi^2=3,15$ p=0,08	Odds ratio=0,6 $\chi^2=4,66$ p=0,03

Далее сравнивали результаты, полученные во 2-й контрольной и 2-й основной группах с различными результатами реабилитации. При анализе распределения полиморфизмов гена гипоксия-индуцированного фактора 1а выявлены отличия по частоте встречаемости гетерозиготного варианта (в группе 2 контроль – 19,18%, в группе 2 основная – в 10,42% наблюдений) и по гомозиготному генотипу СС (в группе 2 контроль – 80,14%, в группе 2 основная – в 89,58 % случаев) (таблица 17).



Таблица 17

Частота встречаемости генотипов HIF1a C1772T во 2-й контрольной и 2-й основной группах

Гены	2-я контрольная группа (n= 146)			2-я основная группа (n=96)		
		%	абс число		%	абс число
HIF1a C1772T	ТТ	0,68	1	ТТ	0,0	0
	$\chi^2 = 0.660, p=0.417$					
	СТ	19,18	28	СТ	10,42	10
	$\chi^2 = 3.359, p=0.067$					
	СС	80,14	117	СС	89,58	86
$\chi^2 = 3.823, p=0.051$						

В результате статистического анализа (таблица 18) частоты встречаемости полиморфизма гена гипоксия-индуцированного фактора 1a выявлено, что носительство аллеля Т гена гипоксия-индуцированного фактора 1a увеличивает риск неблагоприятного исхода раннего реабилитационного периода после развития ишемического инсульта с отношением шансов 2,1, статистически значимо ( $p=0,05$ ). Для гетеро- и гомозигот по редкому аллелю Т риск развития отрицательной динамики по истечению раннего реабилитационного периода по сравнению с обладателями дикого генотипа СС выше в 2,1 раза ( $p=0,05$ ). Общий риска для изучаемого аллеля Т гена гипоксия-индуцированного фактора 1a составил отношение шансов 2,5 ( $p=0,04$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о коррелятивной связи высокого риска неблагоприятного исхода раннего реабилитационного периода после ишемического инсульта и полиморфными вариантами гена гипоксия-индуцированного фактора 1a.

Таблица 18

Анализ частоты встречаемости полиморфизма HIF1a C1772T во 2-й контрольной и 2-й основной группах

Tests for association (C.I.: 95% confidence interval)				
allele freq. difference	heterozygous	homozygous	allele positivity	Armitage's trend test
Risk allele T				
[C]↔[T]	[CC]↔[CT]	[CC+]↔[TT]	[CC]↔[CT+TT]	common odds ratio
Odds ratio =2,1 $\chi^2=3,92$ $p=0,05$	Odds ratio=2,1 $\chi^2=3,44$ $p=0,06$	Odds ratio=2,2 $\chi^2=0,73$ $p=0,39$	Odds ratio =2,1 $\chi^2=3,82$ $p=0,05$	Odds ratio=2,5 $\chi^2=4,07$ $p=0,04$
Risk allele C				
[T]↔[C]	[TT]↔[CT]	[TT]↔[CC]	[CC+CT]↔[TT]	common odds ratio
Odds ratio =0.480 C.I.=[0.229-1.006] $\chi^2=3.92$ $p=0.04770$	Odds ratio=0.905 C.I.=[0.034-23.994] $\chi^2=0.35$ $p=0.55191$	Odds ratio=0.453 C.I.=[0.018-11.249] $\chi^2=0.73$ $p=0.39211$	Odds ratio=0.503 C.I.=[0.020-12.465] $\chi^2=0.66$ $p=0.41647$	Odds ratio=0.537 $\chi^2=4.07$ $p=0.04377$

Оценка частоты встречаемости полиморфных вариантов генов НАДФН-оксидазы, MnSOD, APOE, BDNF и анализ связи носительства полиморфных вариантов указанных генов с развитием осложнений ишемического инсульта в

остром периоде или неудовлетворительными результатами реабилитации в раннем реабилитационном периоде не выявили статистически значимых отличий.

Таким образом, выявлены молекулярно-генетические маркеры неблагоприятного прогноза течения острейшего и острого периодов ишемического инсульта – носительство полиморфизма гена GPX-1. Доказано, что носительство полиморфного аллеля T гена глутатион-пероксидазы-1 в положении 599 является фактором риска возникновения церебральных и экстрацеребральных осложнений в остром периоде ишемического инсульта у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области. Это позволяет стратифицировать группу высокого риска осложненного течения ишемического инсульта. Безусловно, что на госпитальном этапе в случае свершившегося ОНМК проведение этих исследований будет запоздалым. Целесообразно проведение молекулярно-генетических исследований в группах лиц с выявленными модифицируемыми факторами риска ишемического инсульта.

Полиморфизм HIF1a является доказанным высокозначимым фактором риска развития ишемического инсульта в популяции Западно-Сибирского региона (что было так же подтверждено в нашем исследовании), связь полиморфизма HIF1a с особенностями течения и исхода раннего реабилитационного периода была показана впервые. Доказано, что носительство полиморфного аллеля T гена гипоксия-индуцированного фактора в положении 1772 является фактором риска неблагоприятного исхода реабилитационных мероприятий в раннем восстановительном периоде у жителей г. Новосибирска и Новосибирской области, перенесших ишемический инсульт. Анализ результатов реабилитационного периода позволяет говорить о более выраженных процессах окислительного стресса при носительстве полиморфных вариантов указанного гена, который может быть определен как предиктор негативного исхода реабилитационного периода. Детерминируемые изменения белковых систем перекисного окисления липидов обеспечивают сужение коридора реактивности и снижение нейропластических возможностей организма – и, как следствие, ухудшают прогноз исхода лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Полученные результаты могут внести значительный практический вклад в формирование генетических панелей обследования лиц с модифицируемыми факторами риска возникновения инсульта. Учет данных молекулярно-генетического тестирования может персонализировать тактику ведения пациентов с ОНМК в остром периоде и повлиять на формирование программы реабилитации и сроков перехода к следующим этапам реабилитационных мероприятий.

## **ВЫВОДЫ**

1. При определении частоты встречаемости полиморфных вариантов генов окислительного стресса в когорте пациентов, перенесших ишемический инсульт без осложнений и с удовлетворительными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде, и в когорте пациентов, перенесших ишемический инсульт, острый период которого протекал с осложнениями, выявлены особенности. У пациентов с осложнениями ишемического инсульта в остром

периоде реже (5,36% против 14,38%) встречался гомозиготный вариант гена GPX-1 C599T по редкому аллелю и чаще (53,57% против 39,73%) - гомозиготный вариант CC гена GPX-1 C599T. Различия в частоте встречаемости полиморфизмов других генов окислительного стресса было статистически незначимыми.

2. При определении частоты встречаемости полиморфных вариантов генов окислительного стресса в группах пациентов с удовлетворительными и неудовлетворительными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде после ОНМК выявлены особенности. В когорте пациентов с неудовлетворительными результатами реабилитации реже (10,42% против 19,18%,) встречался гетерозиготный вариант гена HIF1a C1772T и чаще (89,58 % против 80,14%) - гомозиготный вариант CC гена HIF1a C1772T. Различия в частоте встречаемости полиморфизмов других генов окислительного стресса было статистически незначимым.

3. В группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, острый период которого протекал с осложнениями, показано, что носительство полиморфного аллеля T гена GPX1 C599T статистически значимо увеличивает риск развития осложнений ишемического инсульта. Для гомозиготных носителей аллеля T риск развития осложнений ишемического инсульта выше в 3,6 раза.

4. В группе пациентов с неудовлетворительными результатами реабилитации в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта показано, что носительство полиморфного аллеля T гена HIF1a статистически значимо увеличивает риск неблагоприятного исхода раннего реабилитационного периода после развития ишемического инсульта. Для гетеро- и гомозигот по редкому аллелю T риск развития отрицательной динамики по истечению раннего реабилитационного периода по сравнению с обладателями дикого генотипа CC выше в 2,1 раза.

5. Для прогноза вероятности возникновения осложнений ишемического инсульта в остром периоде и неудовлетворительных результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде в случае возникновения ишемического инсульта рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования с определением носительства полиморфных вариантов генов глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) в локусе C599T и гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a) в локусе C1772T у лиц с высоким риском развития ишемического инсульта.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В клинической неврологической практике при выявлении лиц с высоким риском развития ишемического инсульта целесообразно направлять их на консультацию медицинского генетика после проведения молекулярно-генетического исследования на носительство полиморфизмов генов окислительного стресса, в частности, глутатион-пероксидазы-1 (GPX-1) и гипоксия-индуцированного фактора (HIF1a).

2. В случае выявления высоких рисков развития осложнений возможного ишемического инсульта следует отражать эту информацию в медицинской электронной документации пациента. Данная информация будет полезной в

клинической практике при лечении, наблюдении пациента в условиях стационара при свершившемся ОНМК.

3. В случае выявления высоких рисков неудовлетворительных результатов реабилитации в раннем восстановительном периоде в случае возникновения ишемического инсульта полученная информация должна быть учтена при составлении индивидуальной программы реабилитационных мероприятий в раннем периоде и при переходе пациента на последующие этапы реабилитации.

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

1. Генетические предикторы ишемического инсульта в Западно-Сибирском регионе/ Е.В.Ковалева, В.В. Морозов, Б.М. Доронин, Ю.В. Серяпина, С.Г. Маркова // Международная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева. Беляевские чтения. - Новосибирск, ИЦиГ СО РАН. - 2017. - С.141.

2. Корреляции полиморфизмов генов перекисного окисления липидов и риска развития ишемического инсульта/Е.В.Ковалева, Ю.В.Серяпина, С.Г.Маркова, В.В.Морозов// Всероссийская конференция с международным участием. Биотехнология – медицине будущего. – Новосибирск, ООО «Офсет-ТМ» - 2017. - С. 58.

3. Ковалева, Е.В. Возможности реабилитационного лечения постинсультных больных/Е.В. Ковалева, Б.М. Доронин, В.В. Морозов, Ю.В. Серяпина, С.Г.Маркова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – Режим доступа <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26212>.

4. Персонализация терапии ишемического инсульта: универсальный диагностический комплекс в неврологической практике/ Ю.В.Серяпина, С.Г.Маркова, Е.В.Ковалева, В.В.Морозов// Всероссийская конференция с международным участием. Биотехнология – медицине будущего. – Новосибирск, ООО «Офсет-ТМ» - 2017. - С. 95.

5. Морозов, В.В. Корреляция генетического профиля и особенностей периода реабилитации после ишемического инсульта/ В.В. Морозов, Е.В. Ковалева, Ю.В.Серяпина, Б.М.Доронин, С.Г. Маркова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. –№9.-С. 22-27.

6. Kovaleva, E.V./Correlation of the genetic profile and characteristics of rehabilitation after ischemic stroke/ E.V.Kovaleva, V.V.Morozov, Y.V.Seryapina, S.G.Markova, B.M.Doronin//Neuroscience and Behavioral Physiology.- 2019.- Vol. 49, N8.-P.1047-1053.

7. Ковалева, Е.В. Использование аппаратного комплекса для одномоментной оценки микроциркуляции в пораженных конечностях при ишемическом инсульте /Е.В. Ковалева, Б.М. Доронин, В.В. Морозов, Ю.В. Серяпина, С.Г.Маркова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – Режим доступа <http://www.science-education.ru/article/view?id=28873>.

8. Ковалева, Е.В. Особенности микроциркуляции в пораженных конечностях у пациентов, перенесших ишемический инсульт./Е.В. Ковалева,Б.М. Доронин, В.В. Морозов, С.Г. Маркова//Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.

Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV Конгресса Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом. - 2019. - №5. т.119. - С. 336.

9. Маркова, С.Г. Возможности прогнозирования результатов реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на основе молекулярно-генетического анализа/С.Г.Маркова,Б.М.Доронин,Е.В. Ковалева, В.В. Морозов //Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV Конгресса Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом. - 2019. - №5. т.119. - С. 221.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРОЕ - аполипопротеин E	ЛСМА – левая средняя мозговая артерия
BDNF – нейротрофический фактор мозга	МНО – международное нормализованное отношение
GPX-1 - глутатион-пероксидаза-1	МРТ - магнитно-резонансная томография
HIF1a - гипоксия-индуцированный фактор 1a	МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
MnSOD - марганцевая супероксиддисмутаза	МШР – модифицированная шкала Ренкина
RNS – reactivenitrogenspecies, активныеформызота	МЭС - медико-экономический стандарт
ROS - reactiveoxygenspecies, активные формы кислорода	НАДФН-оксидаза - оксидаза восстановленногоникотинамидадениндинуклеотидфосфата
АВМ - артериовенозная мальформация	ОАК – общий анализ крови
АГ - артериальная гипертензия	ОИМ - острый инфаркт миокарда
АД - артериальное давление	ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
АлТ - аланинаминотрансфераза	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
АОС - антиоксидантная система	ОСА - общая сонная артерия
АС - атеросклероз	ОШ – отношение шансов
АсТ - аспартатаминотрансфераза	ПСМА - правая средняя мозговая артерия
АФК - активные формы кислорода	ПТИ – протромбиновый индекс
ВББ - вертебрально-базилярный бассейн	ПЦР - полимеразная цепная реакция
ВСА - внутренняя сонная артерия	САК - субарахноидальное кровоизлияние
ИИ – ишемический инсульт	СМА - средняя мозговая артерия
ИМ – индекс мобильности	УЗДГ - ультразвуковая диагностика
КТ - компьютерная томография	ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЛПВП -липопротеины высокой плотности	ШКГ – шкала (комы) Глазго
ЛПНП -липопротеины низкой плотности	ЭКГ – электрокардиография
ЛПОНП- липопротеины очень низкой плотности	

