

Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на ішемічний інсульт із різними варіантами поліморфізму генів АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5

В.В. Кузнєцов², О.Г. Скрипченко², Л.А. Лівшиць¹

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

² ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Резюме. У статті розглянуто особливості церебральної гемодинаміки в 195 хворих похилого віку, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт (ІІ), залежно від поліморфізму генів АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5.

У хворих із варіантами поліморфізму ДД гена АПФ і 4а4а гена eNOS більш виражений церебральний атеросклероз: більша товщина КІМ (комплекс інтима-медіа), розміри атеросклеротичних бляшок, вища частота зустрічаємості стенозів, ніж у хворих із поліморфізмом ІІ ІD гена АПФ та 4в4в гена eNOS. У хворих із поліморфізмом ТТ гена МТГФР нижча лінійна швидкість кровотоку в уражених ЗСА (загальна сонна артерія), ВСА (внутрішня сонна артерія), ХА (хребцева артерія) і вища частота стенозів у співставленні з гемодинамічними показниками у хворих із поліморфізмом СС та СТ гена МТГФР.

У хворих, гетерозиготних носіїв мутантного алелю GA гена F2, спостерігається більше стенозів та вищий індекс резистентності в ЗСА та ЗМА на боці ураженої півкулі порівняно з гомозиготними носіями алелю GG гена F2.

Таким чином, у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт із варіантами поліморфізму ДД гена АПФ, 4а4а гена eNOS, спостерігається більш агресивний перебіг церебрального атеросклерозу.

Ключові слова: особливості церебральної гемодинаміки, ішемічний інсульт, церебральний атеросклероз, генетичний поліморфізм, спадковість.

Численні епідеміологічні дослідження, що включають спостереження за групами з обтяженою і необтяженою спадковістю, вивчення сімейного анамнезу осіб, які страждають на судинну патологію мозку, показали, що генетичні фактори відіграють важливу патогенетичну роль у формуванні інсульту [17, 25].

Серед монозиготних близнюків порівняно з дизиготними відзначено п'ятиразове збільшення частоти розвитку інсульту (Namostv et al., 2002). Наявність у сімейному анамнезі хворих на інсульт збільшує ризик розвитку інсульту в 3-4 рази в родичів хворих на інсульт. Виявлено конституціональні особливості біоелектричної активності

головного мозку, знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності і зменшені розміри С-гетерохроматину на окремих хромосомах у хворих на ішемічний інсульт (Кузнєцова С.М., 1999; Школьник В.М., 2009). Підтверджено роль генетичних факторів у патогенезі інсульту і результати молекулярно-генетичних досліджень. Основним напрямком генетичних досліджень є аналіз генів-кандидатів розвитку ішемічного інсульту. У ролі кандидатних генів, що пов'язані з інсультом, розглядаються гени регуляції артеріального тиску і гени, що впливають на судинний тонус, — ренін (REN), ангіотензиноген (AGT), ангіотензинперетворюючий фермент (ACE), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), блокатори β_2 (ADRB2) [17].

© В.В. Кузнєцов, О.Г. Скрипченко, Л.А. Лівшиць

Гени згортання крові і фібринолізу — протромбін (F2), фактор V згортання крові (F5), фактор VII згортання, глікопротеїну (ITGB3) і ланцюги тромбоцитарного глікопротеїну Іb (GP1BA).

Гени, що впливають на метаболізм гомоцистеїну та оксидантний стрес, — гени метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метіонінсинтезазредуктаза (MTRR), цистатіонін-бета-синтаза (CBS).

Гени метаболізму ліпідів — аполіпопротеїн E (APOE), параоксаназа (PON1).

Гени, що впливають на активність систем репарації ДНК, — полі(АДФ-рибоза)полімераза (PARP1), p53.

На хромосомному рівні встановлено, що локус хромосоми 9p21 вважається локусом високого ризику розвитку атеротромботичного інсульту. Локус 4g25 визначає ризик розвитку кардіоемболічного інсульту (Smith I., 2009).

До генетичних факторів ризику розвитку атеросклеротичного інсульту відноситься ген HDAS9, що розташовується в локусі 7p.21.1 і бере участь у регуляції структури хроматину та реплікації генів [9].

Поліморфізм rs 2383207 (алель ризику G) та rs 1537378 (алель ризику C) у локусі 9p21 також збільшує ризик розвитку атеротромботичного інсульту [9, 18].

Виявлено асоціацію поліморфізму rs 556621, що розташований поблизу генів CDC5L та SUPT3H, з ішемічним інсультом, який було викликано атеросклерозом артерій мозку [19].

Успадкованість схильності до ішемічного інсульту, яка була розрахована в досліді повногеномних асоціацій (Genome Wide Association Studies, GWAS), становить 40% для інсульту, який зумовлений атеростенозом мозкових артерій, 33% — для кардіогенного емболічного інсульту та 16% — для лакунарного інсульту [24].

На хромосомі 13q ідентифікований ген-кандидат A20X5AP. Зв'язок даного гена з ішемічним інсультом підтверджено в шотландських, ісландських популяціях (Helgadóttir, 2014). На хромосомі 5q12 картований ген PDE4D схильності до ішемічного інсульту. Встановлено статистично достовірну залежність розмірів інфаркту від поліморфізму гена TP53 (Скворцова В.І., 2006; A. Hang, 2010).

Протягом останніх десятиліть основним напрямком генетичних досліджень є вивчення асоціації генів-кандидатів ризику розвитку ішемічного інсульту (Pankay, 2013) [23]. У представників європоїдної раси встановлено зв'язок із генами на 6-й хромосомі, а в афроамериканців — на хромосомі 2.

Таким чином, встановлено кандидати-гени, відповідальні за реалізацію ішемічного інсульту, та їхня хромосомна локалізація. Визначена значна комбінація поліморфних варіантів генів, які беруть участь у формуванні патогенетичних механізмів ішемічного інсульту [8]. Ці комбінації можуть бути використані для проведення генетичних скринінгових тестів у групі ризику різних судинних захворювань. Генетичні фактори мають більш виражений вплив у випадку інсультів, які зумовлені атеросклерозом великих судин головного мозку, у співставленні з кардіоемболічними [20, 30]. Визначення поліморфізму генів і їх фенотипових проявів на різних рівнях життєдіяльності від системного до молекулярного дозволить у подальшому розробити програму системної профілактики судинних захворювань головного мозку, у тому числі атеротромботичного інсульту [3].

Аналіз різних генетичних механізмів у патогенезі ішемічного інсульту вперше в Україні проводився з 1980 року в Інституті геронтології у відділі вікових змін нервової системи. На підставі генеалогічного обстеження й аналізу родоводів у хворих, які перенесли ішемічний інсульт, встановлено, що понад 70% хворих мали в родичів АГ, інсульт, інфаркт міокарда. Результати комплексного обстеження родичів 1-го та 2-го ступеня хворих на інсульт свідчать про те, що вікові зміни функціонального стану мозку (за даними біоелектричної активності головного мозку) порівняно з особами зі сприятливою спадковістю (родичі-довгожителі) відбуваються на 10-15 років раніше. У цій категорії обстежених відмічаються такі особливості: збільшення КІМ, рання поява різних типів атеросклеротичних бляшок, зниження церебральної гемодинаміки (за даними ЛСШК (лінійна систолічна швидкість кровотоку), об'ємного кровотоку).

Застосування інформативних методів аналізу біоелектричної активності головного мозку в родичів хворих на інсульт дозволило

виділити певні конституціональні типи ЕЕГ як у діапазоні повільних ритмів (дельта-і тета-), так і в системі стахостичних процесів.

Для родичів хворих на інсульт характерні біохімічні та цитогенетичні особливості. Знижена концентрація ліпопротеїдів високої щільності, зменшений розмір С-гетерохроматину на хромосомах 1, 9, 16. Отже, нейрофункціональні, біохімічні, цитогенетичні особливості, які характерні для родичів хворих на інсульт, дозволили у 2002 році сформулювати положення про роль генетичних чинників у патогенезі інсульту, а родичів хворих на інсульт розглядати як осіб із високим ризиком інсульту.

Положення про роль генетичних чинників у механізмах формування ішемічного інсульту підтверджено також при клінічній діагностиці різних типів інсульту з урахуванням поліморфізму генів (С. Костюковський, 2015; Н. Смульська, 2015) [11].

Встановлено фенотипові прояви функціонального стану структур біоелектричної активності головного мозку, церебральної гемодинаміки, неврологічних синдромів при різних варіантах генетичного поліморфізму. Визначено найбільш несприятливі варіанти генотипів [4].

Мета дослідження — проаналізувати стан мозкового кровообігу у хворих, які перенесли атеротромботичний інсульт з урахуванням поліморфізму генів АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5.

Матеріали та методи

Обстежено 195 хворих похилого віку, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт у каротидному басейні. Усі хворі пройшли комплексне обстеження: клініко-неврологічний огляд, ЕЕГ (електроенцефалографія) на 16-канальному електроенцефалографі Neurofax EEG-1100K, NIHON KONDEN (Японія), УЗДГ (ультразвукова доплерографія) судин голови та шиї (EnVisor, Philips), КТ/МРТ (контрастна томографія/магнітно-резонансна томографія) головного мозку (для верифікації характеру та локалізації вогнища) проводилися на томографі 1.5 T Magnetom Vision Plus (SIEMENS), ЕКГ (електрокардіографія).

Зразки ДНК пацієнтів отримували з лейкоцитів периферичної крові за стандартним

методом фенол-хлороформної екстракції з використанням протеїнази К. Визначення поліморфізму генів АПФ, eNOS, МТГФР, F2, F5 проводили із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері GeneAmp PCR system 2400 (Applied Biosystems, США), а також на ампліфікаторах GeneAmp PCR system 2700, GeneAmp PCR system 2720 (Applied Biosystems, США) за методом Saiki R. та ін. [29]. Продукти ПЛР гідролізували нуклеазами рестрикції; отримані продукти фракціонували за допомогою горизонтального електрофорезу в 1,5-2% агарозному гелі; візуалізували, після фарбування гелю етидієм броміду, за допомогою УФ-трансліюмінатора ECH-15L (Vilber Lourmat, Франція). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів загальної статистики. Оцінка достовірності проводилася за t-критерієм Стьюдента та Fex-критерієм Фішера. Вивчали середнє значення показника та стандартне відхилення. Відмінності вважалися достовірними при значенні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

До групи факторів розвитку ішемічного інсульту відносяться гени, які беруть участь у регуляції артеріального тиску та судинного тону. Ген АПФ кодує агіотензинперетворюючий фермент, що є ключовим компонентом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка регулює АТ (артеріальний тиск), та визначає важливу роль у розвитку атеросклерозу [28]. Інсерційно-делеційний поліморфізм (I/D) у 16-му інтроні гена АПФ асоційований із ризиком розвитку лакунарного інсульту (підвищений ризик у носіїв D-алелю) [26]. Ризик виникнення ішемічного інсульту на 37% вищий у носіїв генотипу DD у співставленні з генотипами II та ID [27, 33].

Проведено аналіз стану мозкового кровоотуку у хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт з урахуванням поліморфізму гена АПФ. Особливий акцент було зроблено на визначенні ступеня атеросклеротичного ураження судин [16].

При дуплексному скануванні ЗСА поряд зі станом церебральної гемодинаміки оцінювали ступінь вираженості атеросклеротичного процесу [21]. Одним з основних

показників початкових проявів ступеня атеросклерозу є потовщення КІМ [13]. За даними С. Лі та співавт., у результаті обстеження понад 2200 пацієнтів встановлено, що кожне збільшення товщини КІМ на 0,13 мм (стандартне відхилення) підвищує ризик розвитку ІІ на 43% [22]. Встановлена генетична детермінованість товщини КІМ.

При визначенні товщини КІМ залежно від носійства поліморфізмів генів АПФ виявлено, що у хворих носіїв DD-поліморфізму статистично достовірно більша товщина КІМ в ураженій півкулі порівняно з хворими носіями ІІ поліморфізму (табл. 1).

При аналізі розмірів атеросклеротичних бляшок (АСБ) та ступеня стенозу у хворих, які перенесли інсульт із різними поліморфізмами гена АПФ, не виявлено статистично достовірної різниці.

Таким чином, товщина КІМ у носіїв поліморфізму DD статистично достовірно вища в ураженій півкулі порівняно з хворими на інсульт, носіями поліморфізму ІІ, ID, що свідчить про можливо більш агресивний перебіг атеросклеротичного процесу у хворих на інсульт із DD-поліморфізмом гена АПФ. Підтвердженням можуть слугувати дані про те, що рівень АПФ у крові в гомозиготів DD у 2-3 рази вищий, ніж при генотипі ІІ, ID [5]. У хворих на інсульт із різними поліморфізмами гена АПФ статистично значущої різниці показників ЛСШК (лінійна систолічна швидкість кровотоку) не виявлено.

УЗДГ дає можливість проаналізувати як структурні зміни МАГ (магістральних артерій голови), так і зміни швидкісних показників церебральної гемодинаміки.

Наявність атеросклеротичних змін у судинах призводить до зниження еластичності судинної стінки. Про її стан і рівень ураження можна судити, вимірюючи при УЗДГ індекси резистентності та периферичного опору.

При аналізі індексів резистентності та периферичного опору у хворих, які перенесли ІІ, носіїв ІІ поліморфізму, достовірно вищий індекс R_i у ХА та ПМА (передня мозкова артерія) і R_i у ХА інтактної півкулі порівняно з хворими носіями ID-поліморфізму (табл. 2, 3).

Отже, аналіз стану церебральної гемодинаміки у хворих, які перенесли ішемічний інсульт із різними варіантами поліморфізму гена АПФ, показав відсутність статистично

достовірних відмінностей за швидкістю кровотоку, розмірами АСБ, частотою виявлення стенозів, і лише наявність великих розмірів КІМ в ураженій ЗСА у хворих із варіантом

Таблиця 1 Товщина КІМ у ЗСА у хворих, які перенесли ІІ в каротидному басейні залежно від поліморфізмів гена АПФ (мм)

Півкуля	Поліморфізм ІІ	Поліморфізм ID	Поліморфізм DD
Уражена	1,048±0,025	1,087±0,018	1,18±0,024*
Інтактна	1,069±0,023	1,104±0,019	1,07±0,025

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв DD та ІІ.

Таблиця 2 Середні значення R_i у хворих, які перенесли ішемічний інсульт з урахуванням варіанта поліморфізму гена АПФ

Басейн	Півкуля	Поліморфізм		
		ІІ	ID	DD
ЗСА	Ураж.	1,85±0,07	1,68±0,05	1,83±0,054
	Інтактн.	1,72±0,06	1,60±0,05	1,61±0,05
BCA	Ураж.	1,11±0,04	1,03±0,03	1,09±0,04
	Інтактн.	1,05±0,04	1,00±0,03	1,03±0,03
ХА	Ураж.	1,25±0,06	1,68±0,45	1,28±0,04
	Інтактн.	1,26±0,05*	1,10±0,03	1,14±0,04
ПМА	Ураж.	0,96±0,07	0,85±0,03	0,81±0,06
	Інтактн.	0,99±0,05*	0,82±0,03	0,80±0,06
СМА	Ураж.	0,92±0,03	0,86±0,04	0,82±0,03
	Інтактн.	0,85±0,03	0,87±0,03	0,87±0,03
ЗМА	Ураж.	0,84±0,03	0,817±0,03	0,83±0,03
	Інтактн.	0,84±0,03	0,81±0,02	0,81±0,03
БА		0,87±0,03	0,891±0,03	0,87±0,03

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв ID та ІІ.

Таблиця 3 Середні значення R_i у хворих, які перенесли ішемічний інсульт з урахуванням варіанта поліморфізму гена АПФ

Басейн	Півкуля	Поліморфізм		
		ІІ	ID	DD
ЗСА	Ураж.	0,76±0,01	0,73±0,01	0,86±0,11
	Інтактн.	0,75±0,01	0,73±0,01	0,73±0,01
BCA	Ураж.	0,62±0,011	0,61±0,01	0,63±0,01
	Інтактн.	0,61±0,01	0,60±0,02	0,62±0,01
ХА	Ураж.	0,65±0,01	0,65±0,01	0,66±0,01
	Інтактн.	0,67±0,01*	0,63±0,01	0,64±0,02
ПМА	Ураж.	0,59±0,02	0,55±0,01	0,53±0,02
	Інтактн.	0,60±0,02	0,54±0,02	0,53±0,02
СМА	Ураж.	0,57±0,01	0,55±0,01	0,54±0,01
	Інтактн.	0,55±0,01	0,56±0,01	0,53±0,01
ЗМА	Ураж.	0,55±0,01	0,54±0,01	0,54±0,01
	Інтактн.	0,55±0,01	0,54±0,01	0,54±0,02
БА		0,69±0,13	0,56±0,01	0,55±0,01

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв ІІ та ID.

генотипу DD. У хворих, що перенесли II, носіїв II поліморфізму достовірно вищий індекс периферичного опору в ХА та ПМА та індекс резистентності (Ri) в ХА інтактної півкулі порівняно з хворими носіями інших варіантів поліморфізмів гена АПФ. Також у хворих на II з таким варіантом генотипу відмічено більш виражені зміни біоелектричної активності головного мозку за даними ЕЕГ [6].

Характеристика показників церебральної гемодинаміки у хворих, які перенесли II з різними поліморфізмами гена eNOS

До групи факторів ризику розвитку ішемічного інсульту відноситься ген eNOS, який кодує одну з трьох лізоформ ендотеліальної синтази оксиду азоту. Аallelні варіанти гена eNOS асоційовані з низькою концентрацією в плазмі оксиду азоту та зниженою судинною реактивністю. Підвищено ризик виникнення ішемічного інсульту в носіїв генотипу TT [7, 31].

Проведено комплексний аналіз морфологічних та швидкісних показників мозкового кровотоку у хворих на інсульт із поліморфізмом гена eNOS (4a4a, 4b4a, 4b4b).

При аналізі товщини КІМ у хворих на інсульт із різними поліморфізмами гена eNOS привертає увагу, що в гомозиготних носіїв мутантного алелю 4a4a статистично достовірно більша товщина КІМ порівняно з хворими носіями 4b4b поліморфізму (табл. 4).

У хворих на інсульт, носіїв поліморфізму 4a4a, визначається більший розмір АСБ і частота виникнення стенозів у ЗСА ураженої півкулі порівняно з хворими, гетерозиготними носіями мутантного поліморфізму 4b4a. У гетерозиготних носіїв 4b4a визначається більший розмір АСБ порівняно з хворими носіями 4b4b поліморфізму ЗСА інтактної півкулі (табл. 5).

При оцінці ЛСШК у хворих на інсульт із різними варіантами поліморфізму гена eNOS привертає увагу достовірне зниження швидкості церебрального кровотоку у хворих, гомозиготних носіїв 4a4a мутантного алелю гена eNOS у ПМА двох півкуль, у ХА ураженої півкулі, і підвищення ЛСШК у ВСА інтактної півкулі порівняно з хворими носіями алелю 4b4b. У хворих на інсульт, гетерозиготних носіїв мутантного алелю 4b4a, відмічено статистично достовірне підвищення ЛСШК у ХА ураженої півкулі та ЗСА

інтактної півкулі порівняно з хворими на інсульт, носіями 4b4b (табл. 6).

При аналізі показників індексів резистентності та периферичного опору у хворих, які перенесли II, носіїв різних поліморфізмів гена eNOS, статистично достовірних відмінностей не виявлено.

Отже, укладаючи розгляд даних, що характеризують морфологічний стан церебральної гемодинаміки у хворих на ішемічний інсульт із різними варіантами

Таблиця 4 Товщина КІМ в ОСА у хворих, які перенесли II в каротидному басейні (мм) залежно від поліморфізмів гена eNOS

Півкуля	Поліморфізм 4b4b	Поліморфізм 4b4a	Поліморфізм 4a4a
Уражена	1,073±0,016	1,092±0,021	1,137±0,012*
Інтактна	1,081±0,014	1,106±0,022	1,156±0,041

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв.

Таблиця 5 Розмір атеросклеротичних бляшок (мм) і відсоток виявлення стенозів у ЗСА у хворих, які перенесли II залежно від носійства поліморфізмів гена eNOS

Поліморфізм eNOS	Розмір бляшки уражена півкуля	Розмір бляшки інтактна півкуля	Стеноз (%) уражена півкуля	Стеноз (%) інтактна півкуля
4b4b	2,221±0,073	2,14±0,064*	73,8±1,24	59,5±1,56
4b4a	2,35±0,097	2,521±0,129	77,96±1,89	50,85±2,18
4a4a	2,733±0,075**	2,175±0,199	80,2±1,53**	60,1±1,15

Примітки: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв 4b4b та 4b4a; ** — статистично достовірна різниця між групами носіїв 4b4b та 4a4a.

Таблиця 6 Лінійна систолічна швидкість кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах у хворих, які перенесли II із різними поліморфізмами гена eNOS (см/с)

Басейн	Півкуля	4b4b	4b4a	4a4a
ЗСА	Уражена	62,49±1,33	58,03±1,81	56,61±1,09
	Інтактна	63,34±1,42*	70,349±1,58**	64,31±1,12
ВСА	Уражена	54,42±1,46	52,45±1,84	45,57±1,49
	Інтактна	57,18±1,41	63,35±1,07	71,58±2,55#
ХА	Уражена	34,78±0,81*	39,02±1,17**	29,91±1,83
	Інтактна	33,19±0,76	31,66±1,13	31,57±1,68
ПМА	Уражена	71,65±1,52	64,42±2,26	53,25±2,25#
	Інтактна	72,42±1,83	67,04±2,31**	57,43±2,63#
СМА	Уражена	81,18±1,95	78,72±1,35	76,68±1,13
	Інтактна	84,36±2,39	80,75±1,73	77,11±1,35
ЗМА	Уражена	43,41±1,2	44,52±1,51	44,1±1,82
	Інтактна	46,19±1,43	43,69±1,52	39,2±1,64
БА		45,78±1,42	46,79±1,45	46,45±1,35

Примітки: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв 4b4b та 4b4a; ** — статистично достовірна різниця між групами носіїв 4b4a та 4a4a; # — статистично достовірна різниця між групами носіїв 4a4a та 4b4b.

поліморфізму гена eNOS, слід зазначити, що у хворих гомозигот за поліморфізмом 4a4a порівняно з хворими, носіями поліморфізмів 4b4b і 4b4a, більший розмір КІМ та розміри АСБ і вища частота стенозів у судинах ураженої півкулі.

У хворих, гомозиготних носіїв мутантного алелю гена eNOS 4a4a, достовірно нижча швидкість церебрального кровотоку у двох ПМА ураженої півкулі та вища у ВСА інтактної порівняно з хворими носіями 4b4b поліморфізму. У хворих з eNOS 4a4a нижча ЛСШК у ХА ураженої півкулі та в ЗСА та ПМА носіями 4b4a поліморфізмів. У гетерозиготних носіїв поліморфізму 4b4a достовірно вища ЛСШК у ХА ураженої півкулі та ЗСА інтактної півкулі порівняно з хворими на інсульт, носіями 4b4b.

Показники церебральної гемодинаміки у хворих, які перенесли ІІ з різними поліморфізмами гена метилентетрагідрофолатредуктази

В осіб із геном МТГФР у гомозиготному стані (ТТ) активність метилентетрагідрофолатредуктази знижена на 70%, а в гетерозиготному (ТС) — на 30%. Встановлено, що в носіїв генотипу ТТ підвищена концентрація гомоцистеїну в плазмі крові, тоді як у генотипів ТС та СС немає відмінностей від норми. Виявлено підвищення ризику розвитку ішемічного інсульту з генотипом ТТ [12, 15, 32].

Розміри товщини КІМ при порівняльному аналізі у хворих на інсульт із різними поліморфізмами гена метилентетрагідрофолатредуктази статистично достовірно не розрізняються.

У хворих на інсульт, носіїв поліморфізму гена МТГФР, при оцінці ступеня атеросклеротичних змін у ЗСА не виявлено статистично достовірної різниці в розмірах АСБ залежно від носійства, проте частота стенозів у носіїв мутантного алелю вища, причому в гомозиготних носіїв частота найвища (табл. 7).

Лінійна систолічна швидкість кровотоку статистично достовірно нижча у хворих гомозиготних носіїв мутантного алелю ТТ у ЗСА, ВСА ураженої та в ХА інтактної півкулі порівняно з хворими носіями СС-поліморфізму. У хворих носіїв СТ-поліморфізму статистично достовірно нижча ЛСШК у ХА інтактної півкулі порівняно з носіями СС-поліморфізму та в ЗМА

Таблиця 7 Розмір атеросклеротичних бляшок (мм) і частота виявлення стенозів в ОСА у хворих, які перенесли ІІ залежно від носія поліморфізмів гена МТГФР

Поліморфізм гена МТНFR	Розмір бляшки Уражена півкуля	Розмір бляшки Інтактна півкуля	Стеноз (%) Уражена півкуля	Стеноз (%) Інтактна півкуля
СС	2,29±0,09	2,31±0,10	62,35±1,35	51,76±1,48
СТ	2,22±0,09	2,23±0,09	61,63±1,64*	62,79±1,71
ТТ	2,31±0,15	2,16±0,14	70,83±1,36**	58,33±1,29

Примітки: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв ТТ та СТ; ** — статистично достовірна різниця між групами носіїв ТТ та СС.

Таблиця 8 Лінійна систолічна швидкість кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах у хворих, які перенесли ІІ з різними поліморфізмами гена МТГФР (см/с)

Басейн	Півкуля	СС	СТ	ТТ
ЗСА	Уражена	62,57±1,61	57,97±1,27	54,72±1,8[#]
	Інтактна	67,19±1,94	68,56±1,61	64,37±4,07
ВСА	Уражена	56,52±2,01	52,41±1,825	47,83±1,44 [#]
	Інтактна	56,45±1,92	62,98±2,37	59,75±2,06
ХА	Уражена	35,59±1,07	36,25±0,91	38,58±1,58
	Інтактна	35,01±1,07*	31,12±0,941	30,72±1,07[#]
ПМА	Уражена	72,47±3,56	63,15±5,21	72,56±7,10
	Інтактна	68,27±4,42	67,89±5,16	72,48±5,65
СМА	Уражена	82,57±2,46	80,56±3,4	84,65±3,08
	Інтактна	80,33±2,24	85,99±3,54	88,20±3,65
ЗМА	Уражена	44,75±1,41	41,82±1,18	45,36±2,64
	Інтактна	46,67±1,76	42,09±1,44*	50,33±2,83
БА		47,29±1,97	45,43±1,76	46,56±2,74

Примітки: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв СС та СТ; ** — статистично достовірна різниця між групами носіїв ТТ та СТ; [#] — статистично достовірна різниця між групами носіїв ТТ та СС.

інтактної півкулі порівняно з хворими носіями ТТ-поліморфізму (табл. 8).

При аналізі індексів резистентності та периферичного опору у хворих, що перенесли ІІ, носіїв різних поліморфізмів гена МТГФР, статистично достовірно вищий індекс периферичного опору у хворих на ішемічний інсульт, гетерозиготних носіїв мутантного поліморфізму в ЗСА інтактної півкулі, порівняно з гомозиготними носіями мутантного алелю (табл. 9, 10).

Таким чином, при аналізі структурно-функціональних особливостей кровообігу у хворих на ішемічний інсульт залежно від варіантів носійства поліморфізму гена МТГФР встановлено, що найбільш виражені зміни визначаються в гомозиготних носіїв мутантного варіанта гена МТГФР. Так, частота виявлення стенозів у цій групі хворих на інсульт статистично достовірно вища, ніж у хворих на

Таблиця 9 Середні значення Ri у хворих, які перенесли ішемічний інсульт з урахуванням варіанта поліморфізму гена МТГФР

Басейн	Півкуля	СС	СТ	ТТ
ЗСА	Уражена	0,75±0,01	0,84±0,08	0,74±0,02
	Інтактна	0,73±0,01	0,75±0,01*	0,698±0,02
ВСА	Уражена	0,62±0,01	0,62±0,01	0,60±0,02
	Інтактна	0,60±0,01	0,61±0,01	0,60±0,01
ХА	Уражена	0,66±0,01	0,65±0,01	0,64±0,01
	Інтактна	0,65±0,01	0,66±0,02	0,62±0,02
ПМА	Уражена	0,54±0,02	0,57±0,02	0,57±0,02
	Інтактна	0,58±0,02	0,55±0,02	0,55±0,02
СМА	Уражена	0,54±0,01	0,54±0,01	0,57±0,01
	Інтактна	0,55±0,01	0,56±0,01	0,54±0,01
ЗМА	Уражена	0,53±0,01	0,553±0,01	0,536±0,019
	Інтактна	0,54±0,02	0,54±0,01	0,53±0,02
БА		0,63±0,08	0,56±0,01	0,57±0,02

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв СС і СТ.

Таблиця 10 Середні значення Pi у хворих, які перенесли ішемічний інсульт з урахуванням варіанта поліморфізму гена МТГФР

Басейн	Півкуля	СС	СТ	ТТ
ЗСА	Уражена	1,72±0,05	1,87±0,05	1,73±0,09
	Інтактна	1,62±0,05	2,81±0,80	1,52±0,09
ВСА	Уражена	1,08±0,03	1,10±0,03	0,99±0,05
	Інтактна	1,01±0,03	1,06±0,03	0,98±0,03
ХА	Уражена	1,60±0,36	1,24±0,04	1,15±0,05
	Інтактна	1,15±0,03	1,21±0,04	1,14±0,08
ПМА	Уражена	0,84±0,05	0,88±0,05	0,89±0,07
	Інтактна	0,89±0,06	0,85±0,04	0,83±0,05
СМА	Уражена	0,84±0,03	0,85±0,03	0,92±0,04
	Інтактна	0,87±0,03	0,89±0,03	0,82±0,03
ЗМА	Уражена	0,81±0,02	0,86±0,03	0,82±0,04
	Інтактна	0,84±0,03	0,81±0,03	0,79±0,05
БА		0,87±0,03	0,89±0,02	0,86±0,04

інсульт, носіїв поліморфізмів СТ і СС; показники ЛСШК статистично достовірно нижчі в ЗСА, ВСА ураженої півкулі та в ХА інтактної півкулі порівняно з хворими носіями СС-поліморфізму та вищі в ЗМА інтактної півкулі порівняно з носіями СТ-поліморфізму. У хворих на ішемічний інсульт, гетерозиготних носіїв мутантного поліморфізму, достовірно вищий індекс периферичного опору в ЗСА інтактної півкулі порівняно з гомозиготними носіями мутантного алелю.

Характеристика церебральної гемодинаміки у хворих, що перенесли ІІ з різними поліморфізмами гена F2

До групи генетичних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту належать гени,

які беруть участь у регуляції гомеостазу та системи згортання крові. Найбільш частими є мутації гена факторів ризику розвитку ІІ F2 (протромбін) та F5. Ген F2 розташовано на хромосомі 11. Встановлено підвищення ризику розвитку ІІ в носіїв алелю А [10, 14].

Проведено аналіз товщини КІМ у хворих на інсульт із різними поліморфізмами гена протромбіну F2; статистично достовірної різниці не виявлено.

При оцінці ступеня атеросклеротичних змін у ЗСА у хворих на інсульт, носіїв поліморфізму гена F2, не виявлено статистично достовірної різниці в розмірах АСБ залежно від носійства, але частота стенозів у гетерозиготних носіїв мутантного алелю статистично достовірно вища (GA) — табл. 11.

Відмінності ЛСШК у хворих носіїв поліморфізму гена протромбіну F2 не суттєві, адже в гетерозиготних носіїв мутантного алелю в ЗСА інтактної півкулі відзначається статистично достовірне підвищення показників (табл. 12).

Таблиця 11 Розмір атеросклеротичних бляшок і частота виникнення стенозів у ЗСА у хворих, що перенесли ІІ залежно від носійства поліморфізмів гена F2

Поліморфізм гена МТНFR	Розмір бляшки Уражена півкуля	Розмір бляшки Інтактна півкуля	Стеноз (%) Уражена півкуля	Стеноз (%) Інтактна півкуля
GG	2,29±0,06	2,25±0,061	59,2±2,35	56,64±1,98
GA	2,213±0,19	2,36±0,17	69,73±2,64*	62,79±2,11

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв GG та GA.

Таблиця 12 Лінійна систолічна швидкість кровотоку в екстра- та інтракраніальних судинах у хворих, які перенесли ІІ з різними поліморфізмами гена F2 (см/с)

Басейн	Півкуля	GG	GA
ЗСА	Уражена	61,23±1,09	62,88±2,29
	Інтактна	65,01±1,27	75,73±2,84*
ВСА	Уражена	54,31±1,16	52,7±3,75
	Інтактна	59,74±1,54	62,95±3,37
ХА	Уражена	34,77±0,69	33,22±2,11
	Інтактна	34,18±0,66	27,89±2,03
ПМА	Уражена	71,0±1,82	69,3±3,8
	Інтактна	70,49±2,95	64,5±3,5
СМА	Уражена	81,34±1,68	103,56±21,75
	Інтактна	84,05±1,91	83,27±2,5
ЗМА	Уражена	43,65±0,93	43,34±1,41
	Інтактна	45,45±1,12	44,78±1,56
БА		46,41±1,22	45,6±2,16

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв GG та GA.

При аналізі показників індексів резистентності та периферичного опору у хворих, що перенесли ІІ, носіїв різних поліморфізмів гена F₂, статистично достовірно вищі показники тільки індексу резистентності у хворих на ішемічний інсульт, гетерозиготних носіїв мутантного поліморфізму в ЗСА та ЗМА (задня мозкова артерія) ураженої півкулі (табл. 13).

Таким чином, аналіз морфофункціональних особливостей кровообігу залежно від носійства різних поліморфізмів гена протромбіну F₂ показав, що в гетерозиготних носіїв мутантного алелю (GA) частота виникнення стенозів статистично достовірно вища в ураженій півкулі, ЛСШК достовірно вища в ЗСА інтактної півкулі, вищі показники індексу резистентності ЗСА і ЗМА ураженої півкулі порівняно з гомозиготними носіями алелю GG.

Характеристика показників згортальної системи у хворих на інсульт із різними варіантами поліморфізмів генів та МТГФР, F₂, F₅

Гемостаз є сукупністю біохімічних процесів, що забезпечують підтримання рідкого стану крові, нормальних реологічних властивостей, попередження та зупинення кровотеч. У фізіологічних умовах прокоагуляційні та протизгортальні процеси в системі гемостазу врівноважені. Рівновага в цих системах залежить від багатьох факторів — як середовищних, так і генетичних [1, 2].

У зв'язку із цим при аналізі можливих фенотипових проявів залежно від поліморфізмів генів, що контролюють процеси згортання (МТГФР, F₂, F₅), а також зв'язок цих генів з обміном ліпідів був проведений аналіз основних показників системи згортання та ліпідного спектра крові.

Згідно з отриманими даними, у хворих на інсульт, залежно від варіанта носійства поліморфізму гена МТГФР, статистично достовірних відмінностей у показниках не виявлено.

Як представлено в табл. 14, у хворих на ішемічний інсульт, гетерозиготних носіїв поліморфізму GA гена протромбіну F₂, статистично достовірно вищий рівень тромбоцитів, ЛПДНЩ (ліпопротеїдів дуже низької щільності) і нижчий рівень ЛПВЩ (ліпопротеїдів високої щільності).

У хворих на ішемічний інсульт, носіїв різних поліморфізмів гена F₅, статистично

Таблиця 13 Середні значення Рі у хворих, які перенесли ішемічний інсульт з урахуванням варіанта поліморфізму гена F₂

Басейн	Півкуля	GG	GA
ЗСА	Уражена	1,766±0,032	2,171±0,117*
	Інтактна	1,65±0,037	1,696±0,097
ВСА	Уражена	1,072±0,021	1,166±0,1
	Інтактна	1,016±0,02	1,184±0,084
ХА	Уражена	1,237±0,027	1,183±0,078
	Інтактна	1,175±0,024	1,171±0,084
ПМА	Уражена	0,91±0,02	0,89±0,03
	Інтактна	0,863±0,03	0,89±0,02
СМА	Уражена	0,853±0,018	1,02±0,156
	Інтактна	0,866±0,017	0,94±0,091
ЗМА	Уражена	0,82±0,016	1,042±0,13*
	Інтактна	0,815±0,017	0,908±0,089
БА		0,876±0,016	0,931±0,073

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв GG та GA.

Таблиця 14 Показники системи згортання у хворих на інсульт із різними варіантами поліморфізму гена F₂

Показники	GG	GA
Фібриноген, мл	4196,12±73	4168±215,6
Гематокрит	0,39±0,01	0,44±0,01
ПТІ, %	85,84±0,57	92±2,7
Тромбоцити, 10 ⁹ кл	246,39±4,24	293,8±4,18*
ЗХ, мм/л	5,67±0,095	5,484±0,5
ТГ, мм/л	1,81±0,05	1,85±0,6
ЛПВЩ, мм/л	1,26±0,02	0,98±0,015*
ЛПНЩ, мм/л	3,59±0,08	3,4±0,54
ЛПДНЩ, мм/л	0,84±0,03	1,005±0,02*
КА	3,64±0,09	3,77±0,19

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв GG та GA, p<0,005.

достовірно вищий рівень фібриногену в гетерозиготних носіїв поліморфізму GA порівняно з носіями GG-поліморфізму (табл. 15).

Встановлені незначні особливості за показниками згортання та ліпідного спектра крові у хворих на ішемічний інсульт залежно від варіанта поліморфізмів генів МТГФР, F₂, F₅, зокрема найбільш виражені зміни встановлені в носіїв поліморфізму GA гена F₂ (статистично достовірно вищий рівень тромбоцитів, ЛПДНЩ і нижчий рівень ЛПВЩ) і GA-поліморфізму гена F₅ (статистично достовірно вищий рівень фібриногену).

Наприкінці представлена табл. 16, у якій подана якісна характеристика спрямованості змін морфофункціональних та швидкісних показників церебральної гемодинаміки у хворих на ІІ з несприятливим генотипом

Таблиця 15 Показники системи згортання у хворих на інсульт із різними варіантами поліморфізму гена F₅

Показники	GG	GA
Фібриноген, мл	4203,9±74,6	4437±72,43*
Гематокрит	0,39±0,003	0,43±0,01
ПТІ, %	85,98±0,51	74,14±7,95
Тромбоцити, 10 ⁹ кл	243,6±4,3	248,9±9,94
ЗХ, мм/л	5,6±0,1	4,89±0,55
ТГ, мм/л	1,8±0,06	1,72±0,23
ЛПВЩ, мм/л	1,25±0,017	1,17±0,04
ЛПНЩ, мм/л	3,5±0,084	2,94±0,48
ЛПДНЩ, мм/л	0,83±0,03	0,78±0,1
КА	3,6±0,09	3,24±0,55

Примітка: * — статистично достовірна різниця між групами носіїв GG та GA, $p < 0,005$.

Таблиця 16 Особливості церебральної гемодинаміки у хворих на ішемічний інсульт з урахуванням генетичного поліморфізму

Поліморфізм гена	KIM	Частота стенозів	Розмір бляшок	ЛСШК
АПФ (DD) у співставленні з (II та CD)	↑	-	-	-
eNOS (4a4a) у співставленні з (4b4b)	↑	-	↑	↓
МТГФР (ТТ) у співставленні з (CC)	-	↑	-	↓
F2 (GA) у співставленні з (GG)	-	↑	-	-
F5 (GA)	-	-	-	-

у співставленні з відповідними показниками у хворих з іншими варіантами генотипів АПФ, eNOS, МТГФР, F₂, F₅.

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

- У хворих із поліморфізмом DD гена АПФ статистично достовірно більший розмір KIM у співставленні з товщиною KIM у хворих із поліморфізмом CD та II гена АПФ.
- У хворих на ішемічний інсульт із поліморфізмом 4a4a гена eNOS більш виражений атеросклеротичний процес (за показниками KIM, розміром атеросклеротичних бляшок та ЛСШК), ніж у хворих із поліморфізмом 4a4b, 4b4b.
- Для хворих на II з поліморфізмом ТТ гена МТГФР характерна висока частота стенозів у судинах головного мозку та зниження

лінійної швидкості кровотоку в окремих судинах каротидного відділу.

- У хворих на ішемічний інсульт із поліморфізмом GA гена F₂ у співставленні з хворими, які мають поліморфізм GG, більше стенозів у церебральних судинах.

Список використаної літератури

- Аксютіна НВ. Взаимосвязь полиморфных маркеров гена метилентетрагидрофолатредуктазы с развитием острого нарушения мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий / НВ Аксютіна, СЮ Никуліна, ВА Шульман [и др.]. Кардиология. 2013;3:55-58.
- Гиляров МЮ. Генетически обусловленные тромбофилии и их влияние на риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / МЮ Гиляров, ЭВ Генгерозов, МУ Магомадова и др. Вестник аритмологии. 2009;56:26-30.
- Корчагин ВИ, Миронов КО, Дрибноходова ОП, Максимова МЮ, Иллариошкин СН, Танашян ММ, Платонов АЕ, Шипулин ГА, Раскуражев АА, Пирадов МА. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. Анналы неврологии. 2016;1:65-74.
- Кузнецова СМ, Ларина НВ, Шульженко ДВ. Фенотипические особенности реорганизации биоэлектрической активности мозга у больных инсультом с различными полиморфизмами генов / СМ Кузнецова, НВ Ларина, ДВ Шульженко. Журн. Неврологии им. БМ Маньковского. 2014;2(4):28-33.
- Кузнецова СМ, Лившиц ЛА, Ларина НВ. Клинические аспекты фармакогенетики гипотензивных препаратов / СМ Кузнецова, ЛА Лившиц, НВ Ларина. Журн. Неврологии им. БМ Маньковского. 2014;2(3):70-75.
- Кузнецова СМ, Лившиц ЛА, Ларина НВ, Кравченко СА. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом с различными полиморфными вариантами гена ACE / СМ Кузнецова, ЛА Лившиц, НВ Ларина, СА Кравченко. Журн. Неврологии им. БМ Маньковского. 2013;1(1):49-54.
- Association of BglII Polymorphism in ITGA2 and (894G/T and -786T/C) Polymorphisms in eNOS Gene With Stroke Susceptibility in Tunisian Patients $\alpha 2$ Gene Polymorphism in $\alpha 2\beta 1$ Integrin and eNOS Gene Variants and Stroke / A Jalel, F Midani, SH Fredj, F Hentati, H Soualmia. Biological Research for Nursing. 2021;23(3):408-417.
- Association of CHUK gene polymorphism and ischemic stroke in the Han Chinese population / J Huang, Q Wei, B Liang, J Yang, L Gu. Journal of Clinical Neuroscience. 2021;88:271-276.
- Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A. et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat. Genet. 2012;44 (3):328-333.
- Bentley P, Peck G, Smeeth L et al. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. PLoS One. 2010;5(2): e9136.
- Bersano A, Ballabio E, Bresolin N, Candelise L. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke. Hum. Mutat. 2008;29(6):776-795.
- Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously

- reported candidate gene and genome-wide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161-3167.
13. Bots ML. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence / ML Bots, JM Dijk, A Oren, DE Grobbee. *Hypertension*. 2002;20:2317-2325.
 14. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch. Neurol*. 2004;61(11):1652-1661.
 15. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR677T allele with risk of ischemic stroke: evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke*. 2005;36(7):1581-1587.
 16. Felberg RA. Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity threshold / RA Felberg, I Christou. *J Neuroimaging*. 2002;12: P. 9-14.
 17. Genetic polymorphisms in pri-let-7a-2 are associated with ischemic stroke risk in a Chinese Han population from Liaoning, China: a case-control study / Y-Y Wang, H-Y Zhang, W-J Jiang, Z-Y He, Y-Z Wang. *Neural Regeneration Research*. 2021;16(7):1302-1307.
 18. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW. et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Ann. Neurol*. 2009;65(5):531-539.
 19. Holliday EG, Maguire JM, Evans TJ et al. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat. Genet*. 2012;44(10):1147-1151.
 20. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke*. 2003;34(6):1364-1369.
 21. Kernagis DN. Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease / DN Kernagis, DT Laskowitz. *Ann. Neurol*. 2012;(71):289-303.
 22. Li C. Incidence of Ischemic Stroke in Relation to Asymptomatic Carotid Artery Atherosclerosis in Subjects with Normal Blood Pressure A Prospective Cohort Study / C Li, G Engstrum, G Berglund [et al.]. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:297-303.
 23. Meta analysis of associations between single-nucleotide polymorphisms of rs4977574/rs1537378 in ANRIL gene and risk of ischemic stroke | [ANRIL基因rs4977574、rs1537378位点多态性与缺血性脑卒中发病关联的Meta分析] / W Chen, W Yan, Y Yang, Y Wang. *Chinese Journal of Neuromedicine*. 2021;20(6):605-612.
 24. MTHFR A1298C gene polymorphism on stroke risk: an updated meta-analysis / X Dong, J Wang, G Wang, L Wang, Y Du. *Genes and Environment*. 2021;43(1):40.
 25. Sharma P. *Stroke Genetics*. Springer-Verlag London. 2013:320.
 26. Pera J, Slowik A, Dziedzic T. ACE I/D polymorphism in different etiologies of ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand*. 2006;114(5):320-322.
 27. Rao R, Tah V, Casas JP et al. Ischaemic stroke subtypes and their genetic basis: a comprehensive meta-analysis of small and large vessel stroke. *Eur. Neurol*. 2009;61(2):76-86.
 28. Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke / A Goyal, A Saluja, KN Saraswathy, P Bansal, RK Dhamija. 2021; *Neurology India* 69(5), c. 1217-1221
 29. Saiki R. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia / R Saiki, S Scharf, F Faloona [et al.]. *Biotechnology*. 1992;24:476-480.
 30. Schulz UG, Flossmann E, Rothwell PM. Heritability of ischemic stroke in relation to age, vascular risk factors, and subtypes of incident stroke in population-based studies. *Stroke*. 2004;35(4):819-824.
 31. Tao HM, Chen GZ. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurosci. Res*. 2009;64(3):311-316.
 32. TT genotype of the MMP-9-1562C/T polymorphism may be a risk factor for thrombolytic therapy-induced hemorrhagic complications after acute ischemic stroke / M Dusanovic Pjevic, B Jekic, L Beslac Bumbasirevic, J Trickovic, K Kacar. *Pharmacotherapy*. 2021;41(7):562-571.
 33. Zhang Z, Xu G, Liu D et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/ deletion polymorphism contributes to ischemic stroke risk: a metaanalysis of 50 case-control studies. *PLoS One*. 2012;7(10): e46495.

Надійшла до редакції 08.12.2021

PECULIARITIES OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN STROKE PATIENTS WITH DIFFERENT OPTIONS OF POLYMORPHISM OF ACE, eNOS, MTGFR, F2, F5 GENES

V.V. Kuznetsov, O.G. Skripchenko, L.A. Livshits

Abstract. The article considers the peculiarities of cerebral hemodynamics in 195 elderly patients who suffered atherothrombotic ischemic stroke (II), depending on the polymorphism of ACE, eNOS, MTHFR, F2, F5 genes. Cerebral atherosclerosis is more pronounced in patients with variants of DD polymorphism of the ACE gene and 4a4a of the eNOS gene: greater thickness of IMC (intima-media complex), size of atherosclerotic plaques, higher incidence of stenoses than in patients with II ID polymorphism of the ACE gene and 4b4b of the eNOS gene. MTHFR TT polymorphism patients have lower linear blood flow velocities in affected CCA (common carotid artery), ICA (internal carotid artery), VA (vertebral artery) and higher incidence of stenosis compared with hemodynamic parameters in patients with CC and CT polymorphism of the MTHFR gene. Patients with heterozygous carriers of the mutant GA allele of the F2 gene have more stenoses and a higher index of resistance in the CCA and PCA on the affected hemisphere compared to homozygous carriers of the GG allele of the F2 gene.

Thus, in stroke patients with variants of DD polymorphism of the ACE gene, 4a4a eNOS gene, there is a more aggressive course of cerebral atherosclerosis.

Keywords: features of cerebral hemodynamics, stroke, cerebral atherosclerosis, genetic polymorphism, heredity.