

*X. В. Дуве***ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІЧНИМИ СИНДРОМАМИ І ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ ACE ТА AT2R1 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СУДИННОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ***Kh. V. Duve***THE STUDY OF RELATIONSHIPS BETWEEN CLINICAL SYNDROMES AND GENE POLYMORPHISMS OF ACE AND AT2R1 GENES IN PATIENTS WITH CHRONIC VASCULAR ENCEPHALOPATHY**

Ключові слова: енцефалопатія, поліморфізм гена ACE, поліморфізм гена AT2R1, судинна енцефалопатія, хронічна ішемія мозку

Keywords: encephalopathy, ACE gene polymorphism, AT2R1 gene polymorphism, vascular encephalopathy, chronic brain ischemia

У цій статті наведені результати дослідження взаємозв'язків між клінічними синдромами і поліморфізмом генів ACE та AT2R1 у пацієнтів з хронічною судинною енцефалопатією (ХСЕ). З метою визначення клінічної характеристики пацієнтів з судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку обстежено 145 пацієнтів з ХСЕ, з них 18 пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження. Аналізуючи синдромальну характеристику пацієнтів з різними типами енцефалопатій, ми встановили, що у пацієнтів з ХСЕ найчастіше виявлялися цефалгічний (70,34 %), екстрапірамідний (60,00 %), вестибулярний (61,38 %), астеничний (53,79 %) синдроми та синдром когнітивних розладів (66,21 %). Під час оцінювання залежності клінічних синдромів, що найчастіше виявляються у пацієнтів з ХСЕ, від поліморфізму I/D гена ACE встановлено, що 90,91 % пацієнтів з цефалгічним синдромом, 81,82 % пацієнтів з астеничним синдромом та 90,91 % пацієнтів з екстрапірамідним синдромом є носіями генотипу D/D. На противагу цьому в усіх пацієнтів без цефалгічного, екстрапірамідного та астеничного синдромів виявлено генотип I/I гена ACE. Достовірних зв'язків між наявністю/відсутністю клінічних синдромів та частотним розподілом генотипів та алелів поліморфного варіанта A1166C гена AT2R1 у пацієнтів з ХСЕ не виявлено.

This article presents the results of the study of relationships between clinical presentation and polymorphism of the ACE and AT2R1 genes in patients with chronic vascular encephalopathy (CVE). The 145 patients with chronic vascular encephalopathy (CVE) were examined in order to analyze the clinical presentation of the disease. The molecular genetic research was performed in 18 patients. After the complete clinical and neurological examination, such frequency of the syndromes was found: cephalalgic (70.34 %), extrapyramidal (60.00 %), vestibular (61.38 %), asthenic (53.79 %) syndromes, and syndrome of cognitive disorders (66.21 %). When assessing the dependence of the clinical syndromes most often found in patients with CVE on the I/D polymorphism of the ACE gene, it was established that 90.91 % of patients with cephalalgic syndrome, 81.82 % of patients with asthenic syndrome, and 90.91 % of patients with extrapyramidal syndrome are carriers of the D/D genotype. In contrast, all patients with the absence of cephalalgic, extrapyramidal, and asthenic syndromes had the I/I ACE gene genotype. No significant correlations were found between the presence/absence of clinical syndromes and the frequency distribution of genotypes and alleles of the A1166C polymorphic variant of the AT2R1 gene in patients with CVE.

У структурі неврологічної патології найбільш актуальними та соціально значущими залишаються енцефалопатії різного генезу [1]. За останніх 10 років в Україні вдвічі збільшилася кількість хворих на цереброваскулярні захворювання, які прогресують до хронічних форм [2]. Судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку (хронічна судинна енцефалопатія, ХСЕ) розвивається на фоні артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету та деяких інших захворювань і це порушення мозкового кровообігу повільно прогресує з розвитком багатовогнищового або дифузного ішемічного ураження головного мозку [3].

Частою причиною розвитку ХСЕ є повторні церебральні гіпертонічні судинні кризи, транзиторні ішемічні атаки та «малі інсульти». Водночас для ХСЕ

характерний комплекс неврологічних та нейропсихологічних порушень [4]. За даними Парфенова В. А. та співавт., клінічна картина ХСЕ включає вестибулярно-атаксічний, пірамідний, аміостатичний, псевдобульбарний та психопатологічний синдроми [5]. Верюгина І. М. та співавт. показали, що загальні симптоми ХСЕ охоплюють когнітивні порушення, рухові аномалії та зміни в поведінці [6]. Отримані результати, а також наукові дані підтверджують гетерогенність клінічної картини ХСЕ, що на думку дослідників залежить від провідного етіологічного чинника [7], зокрема, при атеросклеротичному типі порушення були більш виражені емоційні порушення та порушення когнітивних функцій, тоді як артеріальна гіпертензія частіше асоціювалася з екстрапірамідними порушеннями, мігренню та кластерним головним болем. Зазвичай клінічно виражені енцефалопатії характерні при поєднанні

цереброваскулярної патології з дисметаболічними, гіпоксичними, дегенеративними, посттравматичними процесами на тлі інволюційних змін.

Згідно з результатами наукових досліджень, є деякі генетичні чинники, які пов'язані з когнітивними порушеннями в популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією як основним чинником ХСЕ [8; 9]. У Honolulu Asia Aging Study, тривалому дослідженні з подальшим спостереженням протягом 26 років, виявлено, що наявність алелі аполіпопротеїну E APOEε4 та високий систолічний артеріальний тиск (≥ 160 мм рт. ст.) у пацієнтів призводили до підвищення ризику погіршення когнітивних функцій проти пацієнтів без цього алеля [10]. Інше дослідження показало, що пацієнти з гіпертонією та когнітивними порушеннями мають копію гена APOE4 [11]. Подібні результати спостерігалися в інших дослідженнях, проведених в Австралії [12] й США [13]. Деякі поліморфізми гена ACE, які були пов'язані з гіпертензією та серцево-судинними ускладненнями [14], також впливають на когнітивні функції [2] і захворювання церебральних судин малого діаметра у пацієнтів з гіпертензією [9; 15]. З огляду на велику поширеність енцефалопатій, для оцінки ризику їх виникнення та прогресування, надзвичайно важливим є розуміння генетичної основи захворювання.

Тому метою нашого дослідження було — встановити асоціації досліджуваних поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1 з клініко-неврологічними характеристиками у пацієнтів з ХСЕ.

З метою визначення клінічної характеристики пацієнтів з судинною енцефалопатією при хронічній ішемії мозку обстежено 145 пацієнтів з ХСЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні у комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» протягом 2021—2022 рр., з них 18 пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю. Критеріями включення у дослідження були вік від 18 до 75 років, встановлений діагноз ХСЕ відповідно до критеріїв МКХ-10. Критерії виключення: пацієнти з підозрою на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання; пацієнти, що в анамнезі перенесли інсульт (окрім лакунарного типу), черепно-мозкову травму; пацієнти з декомпенсованою соматичною патологією, онкопатологією; наявність даних про зловживання алкоголем та психоактивними речовинами; приймання медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за чотири тижні до залучення в дослідження.

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням типу «випадок-контроль». Протокол дослідження включав скринінг пацієнтів з метою встановлення відповідності критеріям включення і невключення; проведення лабораторних досліджень; генетичні дослідження; статистичний аналіз отриманих даних. Усі пацієнти були проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь у ньому.

Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта дотримано. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Клініко-неврологічне обстеження включало ретельне вивчення анамнезу захворювання та життя, даних медичної документації та попередніх обстежень, визначення неврологічного статусу та соматичної коморбідності, виокремлення скарг та синдромів, що домінують.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE та A1166C гена AT2R1. Першим його етапом було виділення ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit ("Zymo Research", США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних варіантів генів здійснювали методами алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Електрофоретичний розподіл проводили в системі для горизонтального електрофорезу multiSub Midi ("Cleaver Scientific", Велика Британія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder ("Thermo Scientific", США) у забарвленому етидій-бромідом 3 % агарозному гелі ("Cleaver Scientific", Велика Британія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, порівнюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів з молекулярною масою відповідних позитивних контрольних зразків (табл. 1).

Таблиця 1. Молекулярна маса рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Генотип	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів, пари нуклеотидів
ACE I/D, rs4340	II	479
	ID	479 та 192
	DD	192
AT2R1 A1166C, rs5186	AA	351
	AC	351, 238 та 113
	CC	238 та 113

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 13.0.

Для порівняння частотних характеристик у групах використовували χ^2 Пірсона для таблиць 3×2 та більше, при рівні вірогідності якого $p < 0,05$ стверджували про відмінність між досліджуваними групами. У разі порівняння таблиць 2×2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого теж становив $p < 0,05$.

Взаємозалежність між показниками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним при значеннях $p < 0,05$ для коефіцієнта кореляції r .

З огляду на те, що серед пацієнтів з різними типами енцефалопатій лише у хворих з ХСЕ встановлено статистично значущі відмінності розподілу частот генотипів за поліморфним варіантом генів *ACE* та *AT2R1*, ми проаналізували залежність між вибраними клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування судин та поліморфізмом генів *ACE* та *AT2R1* у цієї когорти пацієнтів.

Аналізуючи синдромальну характеристику пацієнтів з різними типами енцефалопатій встановили,

що у пацієнтів з ХСЕ найчастіше виявлялися цефалгічний (70,34 %), екстрапірамідний (60,00 %), вестибулярний (61,38 %), астеничний (53,79 %) синдроми та синдром когнітивних розладів (66,21 %).

Серед перелічених клінічних синдромів встановлено вірогідну відмінність у розподілі частот генотипів гена *ACE* лише у пацієнтів з цефалгічним, екстрапірамідним та астеничним синдромами (табл. 2). Водночас генотип *D/D* гена *ACE* виявляли у 90,91 % пацієнтів з цефалгічним синдромом, 81,82 % пацієнтів з астеничним синдромом та у 90,91 % пацієнтів з екстрапірамідним синдромом. З іншого боку, в усіх пацієнтів без цефалгічного, екстрапірамідного та астеничного синдромів виявлено генотип *I/I* гена *ACE*.

Аналізуючи залежність цефалгічного, екстрапірамідного, вестибулярного, астеничного синдромів та синдрому когнітивних розладів у пацієнтів з ХСЕ від поліморфізму гена *AT2R1* ми не виявили вірогідних асоціацій між наявністю/відсутністю клінічного синдрому та розподілом частот генотипів (див. табл. 2).

Таблиця 2. Залежність клінічних синдромів від поліморфізму генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з хронічною судинною енцефалопатією

Клінічний синдром		<i>ACE</i>			<i>AT2R1</i>		
		<i>I/I</i>	<i>I/D</i>	<i>D/D</i>	<i>A/A</i>	<i>A/C</i>	<i>C/C</i>
Цефалгічний синдром	немає	2 (100,00)	3 (60,00)	1 (9,09)	3 (75,00)	2 (22,22)	1 (20,00)
	є	0 (0,00)	2 (40,00)	10 (90,91)	1 (25,00)	7 (77,78)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 8,51; p = 0,014^*$			$\chi^2 = 4,03; p = 0,134$		
Екстрапірамідний синдром	немає	2 (100,00)	1 (20,00)	1 (9,09)	1 (25,00)	3 (33,33)	0 (0,00)
	є	0 (0)	4 (80,00)	10 (90,91)	3 (75,00)	6 (66,67)	5 (100,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 8,11; p = 0,017^*$			$\chi^2 = 2,09; p = 0,352$		
Вестибулярний синдром	немає	2 (100,00)	1 (20,00)	4 (36,36)	2 (50,00)	4 (44,44)	1 (20,00)
	є	0 (0,00)	4 (80,00)	7 (63,64)	2 (50,00)	5 (55,55)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 3,92; p = 0,141$			$\chi^2 = 1,08; p = 0,584$		
Астеничний синдром	немає	2 (100,00)	0 (0,00)	2 (18,18)	1 (25,00)	3 (33,33)	0 (0,00)
	є	0 (0,00)	5 (100,00)	9 (81,82)	3 (75,00)	6 (66,67)	5 (100,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 8,53; p = 0,014^*$			$\chi^2 = 2,09; p = 0,352$		
Синдром когнітивних розладів	немає	1 (50,00)	1 (20,00)	2 (18,18)	1 (25,00)	2 (22,22)	1 (20,00)
	є	1 (50,00)	4 (80,00)	9 (81,82)	3 (75,00)	7 (77,78)	4 (80,00)
	$\chi^2; p$	$\chi^2 = 1,01; p = 0,603$			$\chi^2 = 0,03; p = 0,984$		

Примітки. Тут і далі: для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) та відсоток (%); * — статистично вірогідний результат

Встановлено вірогідну відмінність у розподілі частот алелів гена *ACE* лише у пацієнтів з наявністю/відсутністю цефалгічного та екстрапірамідного синдромів (табл. 3). Водночас алель *D* гена *ACE* виявляли у 81,48 % пацієнтів з цефалгічним синдромом та у 88,89 % пацієнтів з екстрапірамідним синдромом. З іншого боку, у 77,78 % пацієнтів без цефал-

гічного та у 55,56 % пацієнтів без екстрапірамідного синдрому виявлено алель *I* гена *ACE*.

Аналізуючи залежність клінічних синдромів від поліморфізму гена *AT2R1* у пацієнтів з ДЕ ми не виявили вірогідного взаємозв'язку між наявністю/відсутністю клінічних синдромів та частотою алелів (див. табл. 3).

Таблиця 3. Залежність клінічних синдромів від частоти алелів генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з хронічною судинною енцефалопатією

Клінічний синдром		<i>ACE</i>			<i>AT2R1</i>		
		<i>I</i>	<i>D</i>	<i>p</i>	<i>A</i>	<i>C</i>	<i>p</i>
Цефалгічний синдром	немає	7 (77,78)	5 (18,52)	< 0,05*	8 (47,06)	4 (21,05)	> 0,05
	є	2 (22,22)	22 (81,48)		9 (52,94)	15 (78,95)	
Екстрапірамідний синдром	немає	5 (55,56)	3 (11,11)	< 0,05*	5 (29,41)	3 (15,79)	
	є	4 (44,44)	24 (88,89)		12 (70,59)	16 (84,21)	
Вестибулярний синдром	немає	5 (55,56)	9 (33,33)	> 0,05	8 (47,06)	6 (31,58)	
	є	4 (44,44)	18 (66,67)		9 (52,94)	13 (68,42)	
Астенічний синдром	немає	4 (44,44)	4 (14,81)	> 0,05	5 (29,41)	3 (15,79)	
	є	5 (55,56)	23 (85,19)		12 (70,59)	16 (84,21)	
Синдром когнітивних розладів	немає	3 (33,33)	5 (18,52)	> 0,05	4 (23,53)	4 (21,05)	
	є	6 (66,67)	22 (81,48)		13 (76,47)	15 (78,9 %)	

Залежність клінічних синдромів від частоти алелів генів *ACE* та *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ обґрунтована важливим значенням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у центральній нервовій системі, оскільки її інгібування може зменшити швидкість зниження когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ [16]. Ангіотензинперетворювальний фермент впливає на метаболізм ангіотензину в системі РААС, а інгібітори цього ферменту пригнічують активацію мікроглії та зберігають цілісність дендритів і когнітивну функцію [17]. За науковими даними, пацієнти середнього та старшого віку з ХСЕ, які мають алель, що кодує високоактивний варіант (*D*) гена *ACE*, демонструють більші когнітивні порушення, тоді як носії низькоактивного алеля (*I*) мають підвищений ризик деменції [18, 19]. Крім того, поліморфізм рецептора 1 гена ангіотензину II типу відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску і пов'язаний із зменшенням прифронтального та гіпокампаально-го об'ємів, об'єму гіпокампа і втрати пам'яті у людей похилого віку [20, 21].

Аналізуючи залежність клінічних синдромів, що найчастіше виявляються у пацієнтів з ХСЕ, від поліморфізму *I/D* гена *ACE* встановлено, що 90,91 % пацієнтів з цефалгічним синдромом, 81,82 % пацієнтів з астенічним синдромом та 90,91 % пацієнтів з екстрапірамідним синдромом є носіями генотипу *D/D*. На противагу цьому в усіх осіб без цефалгічного, екстрапірамідного та астенічного синдромів виявлено генотип *I/I* гена *ACE*. Вірогідних зв'язків між наявністю/відсутністю клінічних синдромів та частотним розподілом генотипів та алелів поліморфного варіанта A1166C гена *AT2R1* у пацієнтів з ХСЕ не виявлено.

Список літератури

1. Пашковская Н. В. Диабетические энцефалопатии: механизм развития, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.11 — Нервные заболевания / Наталья Викторовна Пашковская ; Буковинский государственный медицинский университет МОЗ Украины. Харьков, 2010. 25 с.

2. Мушегян М. М., Літовченко Т. А., Войтюк А. О. Оцінка клінічних показників хворих на симптоматичну судинну епілепсію з хронічними порушеннями мозкового кровообігу // Міжнародний неврологічний журнал. 2019. № 4 (106). С. 26—32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174048>.

3. Петренко М. С., Грабовецкий С. А. Аналіз зв'язку концентрації заліза в базальних ядрах із когнітивними порушеннями у хворих на гіпертензивну та атеросклеротичну енцефалопатію при дослідженні змін магнітної сприйнятливості підкіркових структур головного мозку // Східно-європейський неврологічний журнал. 2018. № 3. С. 19—25. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2018_3_5.

4. Владимировский Е. В., Каракулова Ю. В., Цепилов С. В. Динамика показателей когнитивной сферы и нейротрофических факторов в процессе бальнеотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. 96 (2). С. 4—10. DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort2019960214>.

5. Парфенов В. А., Живолупов С. А., Захаров В. В., Белова Л. А. Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике (материалы Круглого стола) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10 (4). С. 139—145. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145.

6. Верюгина И. М., Старовойтова И. М., Чимагомедова А. Ш., Левин О. С. Эндотелиальная дисфункция при хронической сосудистой энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 6, 73—80. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171176273-80>.

7. Gurol M. E., Sacco R. L., McCullough L. D. Multiple Faces of Cerebral Small Vessel Diseases // Stroke. 2020. Vol. 51 (1). P. 9—11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027969.

8. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association / Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J. [et al.] & American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council // Hypertension. 2016. 68 (6), e67—e94. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000053.

9. Walker K. A., Power M. C., Gottesman R. F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review // Curr Hypertens Rep. 2017. Vol. 19 (3). P. 24. DOI: 10.1007/s11906-017-0724-3.

10. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study / Peila R., White L. R., Petrovich H. [et al.] // *Stroke*. 2001. Vol. 32(12). P. 2882—2889. DOI: 10.1161/hs1201.100392.

11. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions / Leeuw F. E., Richard F., de Groot J. C. [et al.] // *Stroke*. 2004. Vol. 35. P. 1057—60. DOI: 10.1161/01.STR.0000125859.71051.83.

12. Andrews S., Das D., Anstey K. J., Easteal S. Interactive effect of APOE genotype and blood pressure on cognitive decline: the PATH through life study // *J Alzheimers Dis*. 2015. Vol. 44 (4). P. 1087—1098. DOI: 10.3233/JAD-140630.

13. de Frias C. M., Schaie K. W., Willis S. L. Hypertension moderates the effect of APOE on 21-year cognitive trajectories // *Psychol Aging*. 2014. Vol. 29(2). P. 431—439. DOI: 10.1037/a0036828.

14. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study / O'Donnell C. J., Lindpaintner K., Larson M. G. [et al.] // *Circulation*. 1998. Vol. 97(18). P. 1766—1772. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1766.

15. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension / Sierra C., Coca A., Gómez-Angelats E. [et al.] // *Hypertension*. 2002. Vol. 39 (2 Pt 2). P. 343—347. DOI: 10.1161/hy02t2.102912.

16. Wan, C., Zong, R. Y., & Chen, X. S. The new mechanism of cognitive decline induced by hypertension: High homocysteine-mediated aberrant DNA methylation // *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. 9: 928701. DOI: 10.3389/fcvm.2022.928701.

17. McHugh J. ACE inhibitors preserve cognitive function // *Nat Rev Rheumatol*. 2018. 14:623. DOI: 10.1038/s41584-018-0102-9.

18. Genetic variation in angiotensin converting-enzyme affects the white matter integrity and cognitive function of amnesic mild cognitive impairment patients / Li Y., Zhang Z., Deng L. [et al.] // *J Neurol Sci*. 2017. Vol. 380. P. 177—181. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.026.

19. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment / Zhang Z., Deng L., Bai F. [et al.] // *Behav Brain Res*. 2011. Vol. 218. P. 114—120. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.11.032.

20. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology / Taylor W. D., Benjamin S., McQuoid D. R. [et al.] // *Psychiatry Res*. 2012. Vol. 202. P. 104—109. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.03.007.

21. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age / Zannas A. S., McQuoid D. R., Payne M. E. // *Am J Psychiatry*. 2014. Vol. 171. P. 1214—21. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543. PMID: 25124854; PMCID: PMC4329281.

References

1. Pashkovskaya N. V. *Diabeticheskiye entsefalopatii: mekhanizm razvitiya, differentsialnaya diagnostika, lecheniye i profilaktika [Diabetic encephalopathies: mechanism of development, differential diagnosis, treatment and prevention]* : avtoref. dis. ... d-ra med. nauk : spets. 14.01.11 — Nervnyye zabolovaniya [Dissertation abstract for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences. 14.01.15 — nervous diseases] / N. V. Pashkovskaya ;

Bukovinskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet MOZ Ukrainy. Kharkov, 2010. 25 s. (In Russian).

2. Mushehian M. M., Litovchenko T. A., Voitiuk A. O. Otsinka klinichnykh pokaznykiv khvorykh na symptomatychnu sudynnu epilepsiiu z khronichnymy porushenniamy mozkovoho krovoobihu. [Evaluation of clinical parameters in patients with symptomatic vascular epilepsy and chronic disorders of cerebral circulation]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal. [International neurological journal]*. 2019. 4 (106), 26–32. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174048>. (In Ukrainian).

3. Petrenko M. S., Hrabovetskyi S. A. Analiz zviazku kontsenratsii zaliza v bazalnykh yadrakh iz kohnityvnymy porushenniamy u khvorykh na hipertenzivnyu ta aterosklerotychnu entsefalopatiiu pry doslidzhennia zmin mahnitnoi spryniatlyvosti pidkirkovykh struktur holovnoho mozku. *Skhidno-yevropeyskyi nevrolohichnyi zhurnal [East European Journal of Neurology]*. 2018; 3: 19-25. http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2018_3_5. (In Ukrainian).

4. Vladimirskiy E. V., Karakulova Yu. V., Tsepilov S. V. Dinamika pokazatelye kognitivnoy sfery i neyrotroficheskikh faktorov v protsesse balneoterapii pri distsirkulyatornoy entsefalopatii. [Dynamics of the cognitive sphere indicators and neurotrophic factors in the course of balneotherapy of dyscirculatory encephalopathy]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury [Questions of spa treatment, physiotherapy and therapeutic physical culture]*. 2019. 96(2). 4—10. <https://doi.org/10.17116/kurort2019960214>. (In Russian).

5. Parfenov V. A., Zhivolupov S. A., Zakharov V. V., Belova L. A. Khronicheskiye tserebrovaskulyarnyye zabolovaniya: primeniye vinpotsetina v nevrologicheskoy praktike (materialy Kruglogo stola) [Chronic cerebrovascular diseases: use of vinpocetin in neurological practice (Round Table discussion)]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2018. 10 (4). 139-145. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-139-145. (In Russian).

6. Verjugina NI, Chimagomedova ASH, Starovoitova IM, Levin OS. Éndotelial'naia disfunktsiia pri distsirkulyatornoy éntsefalopatii [Endothelial dysfunction in chronic vascular encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im SS Korsakova*. 2017;117(6. Vyp. 2):73-80. doi: 10.17116/jnevro20171176273-80. PMID: 28980617. (In Russian).

7. Gurol ME, Sacco RL, McCullough LD. Multiple Faces of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):9-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027969. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31752615; PMCID: PMC7590926.

8. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Saczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):e67-e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27977393; PMCID: PMC5361411.

9. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Mar;19(3):24. doi: 10.1007/s11906-017-0724-3. PMID: 28299725; PMCID: PMC6164165.

10. Peila R, White LR, Petrovich H, Masaki K, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-

Asia Aging Study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12):2882-9. doi: 10.1161/hs1201.100392. PMID: 11739991.

11. de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, Van Gijn J, Breteler MM. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke*. 2004 May;35(5):1057-60. doi: 10.1161/01.STR.0000125859.71051.83. Epub 2004 Apr 1. PMID: 15060316.

12. Andrews S, Das D, Anstey KJ, Eastel S. Interactive effect of APOE genotype and blood pressure on cognitive decline: the PATH through life study. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(4):1087-98. doi: 10.3233/JAD-140630. PMID: 25672766.

13. de Frias CM, Schaie KW, Willis SL. Hypertension moderates the effect of APOE on 21-year cognitive trajectories. *Psychol Aging*. 2014 Jun;29(2):431-9. doi: 10.1037/a0036828. PMID: 24956008.

14. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1766-72. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1766. PMID: 9603529.

15. Sierra C, Coca A, Gómez-Angelats E, Poch E, Sobrino J, de la Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension*. 2002 Feb;39(2 Pt 2):343-7. doi: 10.1161/hy02t2.102912. PMID: 11882570.

16. Wan, C., Zong, R. Y., & Chen, X. S. The new mechanism of cognitive decline induced by hypertension: High homocysteine-mediated aberrant DNA methylation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Oct 24;9:928701. doi: 10.3389/fcvm.2022.928701. PMID: 36352848; PMCID: PMC9637555.

17. McHugh J. ACE inhibitors preserve cognitive function. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Nov;14(11):623. doi: 10.1038/s41584-018-0102-9. PMID: 30310160.

18. Li Y, Zhang Z, Deng L, Bai F, Shi Y, Yu H, Xie C, Yuan Y, Zhang Z. Genetic variation in angiotensin converting-enzyme affects the white matter integrity and cognitive function of amnesic mild cognitive impairment patients. *J Neurol Sci*. 2017 Sep 15;380:177-181. doi: 10.1016/j.jns.2017.06.026. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28870562.

19. Zhang Z, Deng L, Bai F, Shi Y, Yu H, Yuan Y, Jiang T, Jia J, Zhang Z. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*. 2011 Mar 17;218(1):114-20. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21108975.

20. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, Payne ME, Krishnan RR, MacFall JR, Ashley-Koch A. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Res*. 2012 May 31;202(2):104-9. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22703619; PMCID: PMC3398195.

21. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, MacFall JR, Ashley-Koch A, Steffens DC, Potter GG, Taylor WD. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *Am J Psychiatry*. 2014 Nov 1;171(11):1214-21. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543. PMID: 25124854; PMCID: PMC4329281.

Надійшла до редакції 3.10.2023

ДУВЕ Христина Володимирівна, доктор філософії, доцент кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com

DUVE Khrystyna, MD, PhD, Associate Professor of the Neurology Department of I. Horbachevskyi's Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: duve.khrystyna@gmail.com