

Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом в популяции кабардинцев и балкарцев

Л.Т. Хасанова¹, П.А. Сломинский^{1,2}, Л.Р. Лайпанова¹, Д.Т. Чипова³, В.Л. Шомахова⁴, Н.А. Шамалов⁵

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Нальчик, Россия;

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

⁵ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия
kabar_89@mail.ru

Аннотация

Введение. Инсульт занимает одно из лидирующих мест в числе причин заболеваемости и смертности как в России, так и за рубежом. Заболеваемость инсультом варьирует в различных популяциях.

Цель. Изучить полиморфизмы генов системы гемостаза как предикторов развития ишемического инсульта (ИИ) в кабардинской и балкарской популяции.

Материалы и методы. Исследованы частоты аллелей и генотипов для 6 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов у 176 пациентов кабардинской и балкарской популяции с ИИ, а также 201 человека без инсульта в анамнезе, соответствующих по полу, возрасту и популяции пациентов. Полиморфные аллели генов ITGB3, GP1BA и FGB исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Показано, что полиморфизм rs6065 гена GP1BA ассоциирован с риском развития ИИ в кабардинской популяции, а полиморфизм rs1800790 гена FGB – в кабардинской и балкарской популяциях.

Заключение. Обнаружена достоверная связь между однонуклеотидными полиморфизмами генов GP1BA (rs6065) и FGB (rs1800790) с развитием ИИ в изучаемых популяциях.

Ключевые слова: ишемический инсульт, генетика, полиморфизм генов, ITGB3, GP1BA, FGB.

Для цитирования: Хасанова Л.Т., Сломинский П.А., Лайпанова Л.Р. и др. Полиморфизмы генов системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом в популяции кабардинцев и балкарцев. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): . DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190626

Original Article

Genetic polymorphism of haemostasis system in ischemic stroke patients in Kabardinian and Balkarian populations

Liana T. Khasanova¹, Petr A. Slominskiy^{1,2}, Liudmila R. Laypanova¹, Dinara T. Chipova³, Vera L. Shomahova⁴, Nikolai A. Shamalov⁵

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №1, Nalchik, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital, Nalchik, Russia;

⁵Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia
kabar_89@mail.ru

Abstract

Introduction. Stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality both in the Russian Federation and worldwide. Stroke morbidity varies significantly in different populations.

Aim. To evaluate the role of genetic polymorphisms of genes related to haemostasis system as predictors of ischemic stroke (IS) in Kabardinian and Balkarian populations.

Materials and methods. Allele and genotype frequencies of 6 polymorphisms in 176 IS patients from Kabardinian and Balkarian populations and in 201 patients without stroke, matched by gender, age and ethnic origin were assessed. Polymorphic alleles of ITGB3, GP1BA and FGB genes were assessed using real-time polymerase chain reaction.

Results. Polymorphic variant rs6065 of GP1BA gene was associated with elevated risk of IS in Kabardinian population and polymorphic variant rs1800790 of FGB gene – both in Kabardinian and Balkarian populations.

Conclusion. A significant association of single nucleotide polymorphisms of GP1BA (rs6065) and FGB (rs1800790) genes with stroke was demonstrated in Kabardinian and Balkarian populations.

Key words: ischemic stroke, genetics, genetic polymorphism, ITGB3, GP1BA, FGB.

For citation: Khasanova L.T., Slominskiy P.A., Laypanova L.R. et al. Genetic polymorphism of haemostasis system in ischemic stroke patients in Kabardinian and Balkarian populations. Consilium Medicum. 2019; 21 (9): . DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190626

Введение

Инсульт является гетерогенным заболеванием и занимает 2-е место по распространенности причин смерти и инвалидизации во всем мире [1, 2]. Ишемический инсульт (ИИ) составляет около 80% случаев заболевания и 20% – геморрагические инсульты (ГИ) [1, 3].

Этническая и географическая вариабельность заболеваемости инсультом определяется многофакторностью и сложностью этиологии заболевания [4]. Помимо традиционных факторов риска, таких как артериальная гипертензия и диабет, в этиопатогенезе инсульта участвуют и ге-

нетические факторы, взаимодействующие с факторами внешней среды [5].

Отмечаются различия в факторах риска для разных типов ИИ [6, 7]. Гипертоническая болезнь вносит вклад в развитие атеросклероза и может способствовать возникновению ИИ [8]. Гиперлипидемия, приводящая к формированию атеросклероза экстракраниальных и интракраниальных кровеносных сосудов, является ключевым фактором риска инсульта [9]. Фибрилляция предсердий – основной фактор риска кардиоэмболического инсульта [10]. Частота встречаемости модифицируемых факто-

ров риска инсульта также отличается в разных популяциях.

В нескольких исследованиях продемонстрированы значительные различия по распространенности инсульта, образу жизни, связанному с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, и соотношению факторов риска инсульта по этиологии в европеоидной, латиноамериканской, азиатской и афроамериканской популяциях [11, 12]. В афроамериканской, латиноамериканской и азиатской популяциях отмечается более высокая распространенность атеросклеротического поражения интракраниальных артерий [13]. Также высокая распространенность диабета и повышенного уровня холестерина отчасти позволяет объяснить полученные различия у афроамериканцев и латиноамериканцев, однако частично эти результаты могут быть связаны с не выявленными до настоящего времени генетическими факторами.

Оценка распространенности инсульта в зависимости от этнической принадлежности в Российской Федерации особенно актуальна в связи с большим количеством национальностей, проживающих на территории страны. Сложная и гетерогенная природа инсульта затрудняет выявление генетических факторов риска в связи с ограниченными объемами выборки при анализе подтипов инсульта, а также необходимостью гармонизации определения и протоколов фенотипирования в рамках разных исследований [14, 15].

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизмов генов системы гемостаза как предикторов развития ИИ в кабардинской и балкарской популяции.

Материалы и методы

В исследование были включены 176 пациентов с ИИ – 78 (44,3%) мужчин и 98 (55,7%) женщин, – которые прошли обследование и лечение в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Кабардино-Балкарской Республики за период 2017–2018 гг. Среди обследованных пациентов 93 (52,8%) были кабардинцы и 83 (47,2%) – балкарцы. Средний возраст кабардинцев составил 65,4±9,6 года, а балкарцев – 66,1±9,8 года. Из исследования исключались пациенты с транзиторными ишемическими атаками и инсультом неизвестной этиологии.

Контрольную группу составили 201 здоровый доброволец (101 кабардинец и 100 балкарцев), не имевший кардиальной, акушерской патологии, тромбоэмболических эпизодов в анамнезе.

Критерии включения в группы «пациенты»:

- мужчины и женщины в возрасте 30–90 лет, проживающие на территории Кабардино-Балкарской Республики;
- наличие верифицированного ИИ;
- наличие подписанного пациентом или его родственниками информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в группы «контроль»:

- мужчины и женщины в возрасте 30–90 лет, проживающие на территории Кабардино-Балкарской Республики;
- отсутствие ИИ/ГИ в анамнезе;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования для всех групп:

- русская национальность;
- беременность;
- алкоголизм и наркомания;
- острые или хронические психиатрические заболевания;
- терминальные состояния.

Характер инсульта устанавливался по данным компьютерной/магнитно-резонансной томографии, клинической картине, анамнестическим данным. Всем больным проводился комплексный клинко-инструментальный мониторинг, включающий оценку анамнеза, жалоб, соматическо-

го состояния, клинический и биохимический анализы крови. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIHSS, функционального состояния и восстановления по модифицированной шкале Рэнкина. У всех пациентов осуществлялся анализ семейного и индивидуального анамнеза с уточнением всех возможных факторов риска.

Все участники исследования (или их родственники) подписывали информированное согласие и заполняли анкеты, в которых необходимо было указать место рождения и этническое происхождение до третьего колена. Были включены только те пациенты, родственники которых родились и постоянно проживали на территории Кабардино-Балкарской Республики в течение трех поколений и относились к кабардинцам или балкарцам.

Генетический анализ проведен на базе отдела молекулярных основ генетики человека ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН. Для выполнения анализа использовали препараты ДНК, полученные из 3 мл венозной крови. Выделение геномной ДНК осуществляли с использованием набора AxyPrep™ Blood Genomic DNA Midiprep Kit (Axygen, США) согласно рекомендациям производителя.

Гены-кандидаты отобраны на основании их биологической роли в патогенезе ИИ и, в некоторых случаях, на основании ранее выявленных ассоциаций с риском ИИ [16, 17]. Были отобраны варианты генов тромбоцитарного гликопротеинового комплекса и β -субъединицы рецептора фибриногена тромбоцитов, участвующие в адгезии и агрегации тромбоцитов (GP1BA rs6065 и ITGB3 rs5918), а также β -полипептидной цепи белка фибриногена (FGB rs1800790).

Полиморфные аллели генов ITGB3, GP1BA и FGB исследовали у всех пациентов и добровольцев методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. Полимеразную цепную реакцию проводили на амплификаторе StepOnePlus фирмы Applied Biosystems.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics version 23, программного обеспечения MS Excel 2000 (Microsoft) и программы GraphPad InStat3 (<http://www.graphpad.com/>), с помощью которой определяли величину критерия χ^2 и показателя отношения рисков. Достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Все участники исследования сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1). Группы пациентов сопоставимы по наследственной отягощенности и коморбидной патологии. Обращают на себя внимание высокие показатели сахарного диабета (44,1 и 48,2% у кабардинцев и балкарцев соответственно) и ожирения (40,9 и 59,0% у кабардинцев и балкарцев соответственно) в группах пациентов, что, скорее всего, может быть связано с национальными особенностями популяций – большим употреблением жирной пищи (выпечка, баранина и т.д.). В группах здоровых добровольцев данные показатели были значимо ниже по сравнению с группой пациентов ($p < 0,05$).

Результаты генотипирования пациентов с ИИ представлены в табл. 2. У пациентов с ИИ в кабардинской популяции не получено достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей C/T полиморфного локуса гена ITGB3 с контрольной группой кабардинской популяции (для генотипов $\chi^2=1,790$; $p=0,409$; для аллелей $\chi^2=1,82$; $p=0,192$), т.е. rs5918 C>T полиморфизм гена ITGB3 не ассоциирован с риском развития ИИ в кабардинской популяции (отношение шансов – ОШ 0,67, 95% доверительный интервал – ДИ 0,38–1,2). В то же время у балкарцев с ИИ была повышена частота T-аллеля, а в контрольной группе балкарской популяции наблюдалось повышение C-аллеля

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики популяции обследованных групп
Table 1. Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of the studied groups

Клинико-эпидемиологические характеристики	Кабардинцы (n=201)			Балкарцы (n=200)		
	пациенты с ИИ (n=93)	здоровые добровольцы (n=101)	p	пациенты с ИИ (n=83)	здоровые добровольцы (n=100)	p
Возраст, лет (среднее ± SD, [min; max])	65,4±9,6 [37; 83]	59,0±11,5 [33; 89]	>0,05	66,1±9,8 [45; 83]	59,5±13,1 [33; 87]	>0,05
Пол (муж.:жен.)	41:52	44:57	>0,05	37:46	48:52	>0,05
Артериальная гипертензия	93 (100%)	89 (88,1%)	>0,05	83 (100%)	91 (91,0%)	>0,05
Сахарный диабет	41 (44,1%)	18 (17,8%)	<0,05	40 (48,2%)	22 (22,0%)	<0,05
Фибрилляция предсердий	17 (18,3%)	19 (18,8%)	>0,05	15 (18,1%)	18 (18,0%)	>0,05
Ожирение	38 (40,9%)	27 (26,7%)	<0,05	49 (59,0%)	32 (32,0%)	<0,05

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам генов ITGB3, GP1BA и FGB в группах пациентов с ИИ и контрольной группе
Table 2. Table 2. Distribution of genotypes and alleles frequencies by polymorphic loci of ITGB3, GP1BA and FGB genes in the groups of patients with IS and in the control group

Варианты генотипов и аллелей	Кабардинцы					Балкарцы				
	пациенты с ИИ		здоровые добровольцы		p	пациенты с ИИ		здоровые добровольцы		p
	n=93	частота, %	n=101	частота, %		n=83	частота, %	n=100	частота, %	
<i>ITGB3 rs5918 C>T</i>										
C/C	65	69,9	79	78,2	0,409	55	66,3	80	80,0	0,211
C/T	25	26,9	20	19,8		24	28,9	18	18,0	
T/T	3	3,2	2	1,98		4	4,8	2	2,0	
C	155	83,3	178	88,1	0,192	134	80,7	178	89,0	0,037
T	31	16,7	24	11,9		32	19,3	22	11,0	
<i>GP1BA rs6065 C>T</i>										
C/C	61	65,6	80	79,2	0,048	55	66,3	79	79,0	0,261
C/T	28	30,1	20	19,8		25	30,1	20	20,0	
T/T	4	4,3	1	0,99		3	3,6	1	1,0	
C/C	61	65,6	80	79,2	0,037	55	66,3	79	79,0	0,065
C/T+ T/T	32	34,4	21	20,8		28	33,7	21	21,0	
C	150	80,6	180	89,1	0,022	135	81,3	178	89,0	0,05
T	36	19,4	22	10,9		31	18,7	22	11,0	
<i>FGB rs1800790 G>A</i>										
G/G	38	40,9	55	54,5	0,08	34	41,0	50	50,0	0,241
G/A	49	52,7	44	43,6		43	51,8	47	47,0	
A/A	6	6,5	2	1,98		6	7,2	3	3,0	
A	61	32,8	48	23,8	0,05	55	33,1	53	26,5	0,170
G	125	67,2	154	76,2		111	66,9	147	73,5	

($\chi^2=4,94$; $p=0,04$), т.е. аллель Т ассоциирован с риском развития ИИ в балкарской популяции (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,29–0,93). Различий в частоте распределения генотипов балкарцев с ИИ и контрольной группой не выявлено ($\chi^2=3,113$; $p=0,211$).

При оценке результатов генотипирования rs6065 C>T полиморфного локуса гена GP1BA у больных с ИИ в кабардинской популяции по сравнению с контрольной группой выявлено, что у лиц с генотипом C/C наблюдается снижение риска развития ИИ по сравнению с носителями генотипов C/T и T/T (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,05–3,8), чего не наблюдалось в популяции балкарцев (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,99–3,71). При оценке распределения частот аллелей установлено, что у пациентов с ИИ как среди кабардин-

цев, так и балкарцев чаще встречается Т-аллель по сравнению с контрольной группой (для кабардинцев: $\chi^2=5,46$; $p=0,022$; для балкарцев $\chi^2=4,31$; $p=0,05$), т.е. носительство Т-аллеля ассоциировано с риском развития ИИ как в кабардинской (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,29–0,9), так и в балкарской (ОШ 0,54, 95% ДИ 0,3–0,97) популяциях.

При изучении распределения частот генотипов по G/A полиморфизму гена FGB в популяции кабардинцев и балкарцев между пациентами с ИИ и контрольной группой, а также между выборками больных с ИИ не установлено достоверных различий (для кабардинцев: $\chi^2=5,06$; $p=0,08$; для балкарцев $\chi^2=2,84$; $p=0,241$). Однако у кабардинцев носительство А-аллеля было сопряжено с риском развития ИИ (ОШ 1,57, 95% ДИ 1,0–2,45), чего не

наблюдалось в популяции балкарцев (ОШ 1,37, 95% ДИ 0,88–2,16).

Обсуждение

Исследования генов-кандидатов, влияющих на систему гемостаза, в том числе у пациентов с инсультом, являются актуальными и востребованными. ITGB3 – основная рецепторная область для фибриногена. Имеющиеся данные указывают на то, что его участие в агрегации тромбоцитов повышает тромбообразование либо за счет изменения связывания лигандов, либо за счет изменения пострецепторной передачи сигнала. Замена rs5918 Т-на-С на уровне нуклеотида 1565 приводит к замещению аминокислоты 33 пролина на лейцин с возникновением многочисленных конформационных изменений рецептора ITGB3 [18]. Результаты исследований противоречивы и не позволяют установить, приводят ли эти конформационные изменения к повышению или снижению связывания с иммобилизованным фибриногеном и влиянию на ретракцию фибринового сгустка [19]. Можно предположить, что аллель ITGB3 rs5918 С играет роль в этиологии инсульта, так как обнаружена его взаимосвязь с повышением риска инсульта в других исследованиях [20]. Однако нам не удалось продемонстрировать взаимосвязь ITGB3 с частотой возникновения ИИ в рамках нашего исследования ни в кабардинской, ни и в балкарской популяции.

Ген GP1BA кодирует субъединицу GPIIb тромбозитарного комплекса гликопротеина GPIIb-IX, который состоит из четырех трансмембранных полипептидов, GPIIb дисульфидно связан с GPIIb β , а GPIIb и GPV нековалентно связаны с комплексом в стехиометрическом соотношении 2:4:2 [17].

Субъединица GPIIb на N-концевом домене несет сайт связывания для фактора фон Виллебранда (VWF), взаимодействие с которым является ключевым для первичного гемостаза и образования тромба. Нам удалось установить, что генотипы С/Т и Т/Т ассоциированы с повышенным риском развития ИИ в кабардинской популяции.

Фибриноген представляет собой гликопротеин, состоящий из α -, β - и γ -цепей и являющийся ключевым фактором свертывания крови. Он играет важную регулируемую роль в процессе тромбообразования [16]. Данный белок кодируется тремя различными генами, расположенными в локусах q23-q32 на хромосоме 4 [21]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что полиморфизмы 148 С/Т и 455 G/A β -цепи фибриногена (FGb) могут влиять на концентрацию фибриногена в плазме. Эти два полиморфизма связаны с повышением риска тромбоцистических осложнений [22, 23]. В настоящее время предполагается центральная роль процесса тромбообразования в патогенезе ИИ. Нами продемонстрировано, что наличие А-аллеля сопряжено с развитием ИИ в кабардинской популяции.

Дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи полиморфных вариантов различных генов, которые участвуют в контроле патофизиологических процессов, связанных с риском развития инсульта в различных популяциях, дадут возможность понять причины и механизмы развития заболевания, а также разработать скрининговые молекулярно-генетические тесты для определения риска его развития в отдельных популяциях с последующей разработкой профилактических мероприятий.

Выводы

Таким образом, в результате впервые проведенного исследования генетических особенностей в кабардинской и балкарской популяциях выявлены достоверные ассоциации между различными вариантами аллельного полиморфизма генов GP1BA (rs6065), FGB (rs1800790) с развитием

ИИ в популяции кабардинцев. Для полиморфизмов генов ITGB3 (rs5918) и FGB (rs1800790) получены значимые различия в распределении минорных аллелей. Для популяции балкарцев не выявлено достоверных связей изученных полиморфизмов с риском развития ИИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat* 2018; 2018: 3238165.
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8–11. [Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Chugunova S.A. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (on the basis of territorial and population registry 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (9): 8–11 (in Russian).]
- Гафарова А.В., Громова Е.А., Панов Д.О. и др. Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psychosocial). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 1: 12–20.
- Gafarova A.V., Gromova E.A., Panov D.O. et al. Sotsial'naya podderzhka i risk insul'ta: epidemiologicheskoe issledovanie naseleniia v vozraste 25–64 let v Rossii/Sibirii (programma VOZ MONICA-psychosocial). *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2019; 1: 12–20 (in Russian).]
- Yesilot N, Putaala J, Bahar SZ, Tatlisumak T. Ethnic and Geographical Differences in Ischaemic Stroke Among Young Adults. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15 (5): 416–29.
- Dichgans M, Pullit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol* 2019; 18 (6): 587–99.
- Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Факторы риска и профилактика инсульта. *Земский врач*. 2013; 2 (19): 16–9. [Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stakhovskaia L.V. Faktory riska i profilaktika insul'ta. *Zemskii vrach*. 2013; 2 (19): 16–9 (in Russian).]
- Мешкова К.С., Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Зависимость развития инсульта от артериальной гипертензии и вопросы выбора антигипертензивной терапии. *Фарматека*. 2014; 13 (286): 8–13. [Meshkova K.S., Gudkova V.V., Stakhovskaia L.V. Zavisimost' razvitiia insul'ta ot arterial'noi gipertenzii i voprosy vybora antigipertenzivnoi terapii. *Farmateka*. 2014; 13 (286): 8–13 (in Russian).]
- Menet R, Bernard M, ElAli A. Hyperlipidemia in Stroke Pathobiology and Therapy: Insights and Perspectives. *Front Physiol* 2018; 9: 488.
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2018; 49 (1): 98–106.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Abel G et al. Race-ethnic disparities in the impact of stroke risk factors: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001; 32: 1725–31.
- Mc Gruder HF, Malacher AM, Antoine TL et al. Racial and ethnic disparities in cardiovascular Risk factors among stroke survivors (USA 1999–2001). *Stroke* 2004; 35: 1557–61.
- Sacco RL, Kaufman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. *Stroke* 1995; 26: 14–20.
- Feldmann E, Daneault N, Kwan E et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1990; 40: 1541–5.
- Авдонина М.А., Наседкина Т.В., Иконникова А.Ю. и др. Исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1A, GPIIb, CYP11B2 с ишемическим инсультом среди русского населения Центральной России. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 112 (2): 51–4. [Avdonina M.A., Nasedkina T.V., Ikonnikova A.Yu. et al. Issledovanie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov F12, PON1, PON2, NOS2, PDE4D, HIF1A, GPIIb, CYP11B2 s ishemicheskim insul'tom sredi russkogo naseleniia Tsentral'noi Rossii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2012; 112 (2): 51–4 (in Russian).]
- Лимборская С.А., Сломинский П.А., Скворцова В.И. и др. Полногеномное сканирование в изучении риска развития церебрального инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 12: 3. [Limbovskaia S.A., Slominskii P.A., Skvortsova V.I. et al. Polnogenomnoe skanirovanie v izuchenii riska razvitiia tserebral'nogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 12: 3 (in Russian).]
- Castaman G, Giacomelli SH, Biasoli C et al. Risk of bleeding and thrombosis in inherited qualitative fibrinogen disorders. *Eur J Haematol* 2019 [Epub ahead of print].

17. Othman M, Emsley J. Gene of the issue: GP1BA gene mutations associated with bleeding. *Platelets* 2017; 28 (8): 832–6.
18. Maguire J, Thakkinian A, Levi C et al. Impact of COX-2 rs5275 and rs20417 and GPIIIa rs5918 polymorphisms on 90-day ischemic stroke functional outcome: a novel finding. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20 (2): 134–44.
19. Van Goor ML, Gomez Garcia E, Brouwers GJ et al. PLA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa in young patients with cryptogenic TIA or ischemic stroke. *Thromb Res* 2002; 108: 63–5.
20. Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A et al. Evaluation of the modifying effects of unfavorable genotypes on classical clinical risk factors for ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1615–20.
21. Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation. *Thromb Haemost* 2012; 108: 419–26.
22. Hu X, Wang J, Li Y et al. The b-fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 17517.
23. Wu G, Cai H, Cai H et al. Effect of the -148C/T, 448G/A, and -854G/A Polymorphisms of the b-Fibrinogen Gene on the Risk of Ischemic Stroke in Chinese Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24 (7): 1577–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хасанова Лиана Темборовна – соискатель каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kabarda_89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-4497>

Сломинский Петр Андреевич – д-р биол. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, зав. лаб. молекулярной генетики наследственных болезней ФГБУН ИМГ РАН. E-mail: paslominsky@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3530-0655>

Лайпанова Людмила Руслановна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mizheva54@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-58716648>

Чипова Динара Туземовна – канд. мед. наук, зав. первично-сосудистым отделением ГБУЗ ГКБ №1. E-mail: dinara.chipova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-7764>

Шомахова Вера Львовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием неврологии для больных с ОНМК ГБУЗ РКБ. E-mail: Shoma1969@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-0355>

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, и.о. дир. ФГБУ ФЦЦПИ, гл. внештатный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: shamalovn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Liana T. Khasanova – Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kabarda_89@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5617-4497>

Petr A. Slominskiy – D. Sci. (Biol.), Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Molecular Genetics. E-mail: paslominsky@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3530-0655>

Liudmila R. Laypanova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mizheva54@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-58716648>

Dinara T. Chipova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №1. E-mail: dinara.chipova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-7764>

Vera L. Shomahova – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Hospital. E-mail: Shoma1969@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-0355>

Nikolai A. Shamalov – D. Sci. (Med.), Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke. E-mail: shamalovn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: