

Возможное сопряжение полиморфизма rs1378942 гена CSK с развитием ишемического инсульта у женщин

Е.А. Григорьев¹, С.Ю. Никулина¹, И.М. Платунова², А.А. Чернова¹, С.В. Прокопенко¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, ²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона», Красноярск

Possible resistance of polymorphism RS 1378942 CSK gene with the development of ischemic stroke in women

E.A. Grigorev¹, S.Y. Nikulina¹, I.M. Platonova², A.A. Chernova¹, S.V. Prokopenko¹

¹Krasnoyarsk Medical University, Krasnoyarsk, Russia,

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Аннотация

Статья посвящена медико-социальной проблеме мирового значения – цереброваскулярной патологии. Повсеместная работа над поиском решений в вопросах о профилактике и развитии этих заболеваний является на сегодняшний день неоспоримо актуальной. Важным направлением в исследованиях данной патологии видится анализ вклада в развитие заболеваний аллельного полиморфизма генов-кандидатов.

Предметом анализа выступает возможное влияние полиморфизма rs1378942 гена CSK на развитие острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин. Авторский коллектив ставит целью раскрыть ход исследования по изучению данного возможного влияния и изучить результаты исследования.

Материалы и методы. Решение поставленных задач исследования осуществлялось на основе комплексного подхода к изучению отобранных в исследование больных с инсультом и здоровых лиц. Для обследования больных основной группы использовались методы стандартной клинической, инструментальной [компьютерная томография головного мозга (КТ), УЗИ магистральных брахиоцефальных сосудов, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиоскопия (ЭхоКС)] и лабораторной диагностики, оценки неврологического статуса (шкала NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) согласно протоколу обследования больных с инсультом. При статистической обработке материала применены критерии: χ^2 , Фишера, Манна – Уитни, равновесия Харди – Вайнберга. У всех участников исследования использован метод геномного скрининга однонуклеотидного полиморфизма (ОНП).

В ходе исследования проведено обследование 76 женщин с ишемическим инсультом, из них с атеротромботическим подтипом – 52, лакунарным – 15; гемодинамические подтипы, патогенетические и другие редкие факторы (9 случаев), приведшие к ишемическому инульту, в расчеты не включались. Группа контроля была сформирована НИИ СО РАМН в ходе международного проекта HAPIEE и включала в себя 50 здоровых женщин. Основная и контрольная группы сопоставимы по возрасту.

Результаты. Установлено статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа AC полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом – $51.9 \pm 6.9\%$ по сравнению с женщинами контрольной группы – $28.0 \pm 6.3\%$; $p = 0.024$.

Заключение. Носительство гетерозиготного генотипа AC полиморфизма rs1378942 гена CSK может быть взаимосвязано с возникновением атеротромботического подтипа острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин, дальнейшее исследование этого возможного сопряжения представляется актуальным.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, генетика, CSK, генетический полиморфизм, rs1378942, инсульт.

Abstract

The article is devoted to the medical and social problem of world significance - cerebrovascular pathology. The widespread work on finding solutions in matters of prevention and development of these diseases is today irrefutably relevant. An important direction in studies of this pathology is the analysis of the contribution to the development of diseases of allelic polymorphism of candidate genes. The subject of the analysis is a possible influence of polymorphism rs1378942 of the CSK gene on the development of acute cerebral circulation disorders according to the ischemic type in women. The author's team aims to disclose the progress of the study on the study of this possible influence and to study the results of the study.

Material and methods. The solution of the research tasks was carried out on the basis of an integrated approach to the study of patients with stroke and healthy individuals selected for the study. For the examination of the patients of the main group, the methods of standard clinical, instrumental (computerized tomography of the brain (CT), ultrasound of the main brachiocephalic vessels, electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoX)) and laboratory diagnosis, assessment of the neurological status (NIHSS scale - National Institutes of Health Stroke Scale) according to the protocol of examination of patients with stroke. The statistical processing of the material used the criteria: χ^2 , Fisher, Mann - Whitney, the Hardy - Weinberg equilibrium. All participants in the study used the method of genomic screening of SNP. In the course of the study 76 women with ischemic stroke were examined, of them with atherothrombotic subtype - 52, lacunar - 15; hemodynamic subtypes, pathogenetic and other rare factors (9 cases) that led to ischemic stroke were not included in the calculations. The control group was formed by the SRI SB RAMS during the international HAPIEE project and included 50 healthy women. The main group and control group are comparable in age.

Results. A statistically significant prevalence of carriers of the heterozygous genotype of the AS polymorphism *rs1378942* of the CSK gene in the group of women with ischemic atherothrombotic stroke was found - $51.9 \pm 6.9\%$, compared with women of the control group - $28.0 \pm 6.3\%$, $p = 0.024$.

Conclusion. Carrying out heterozygous genotype AS polymorphism *rs1378942* gene CSK can be correlated with the appearance of an atherothrombotic subtype of acute cerebral circulation disorder according to the ischemic type in women, further investigation of this possible conjugation is used up-to-date.

Key words: acute disturbance of cerebral circulation, genetics, CSK, genetic polymorphism, *rs1378942*, stroke.

Инсульты занимают второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин стойкой утраты работоспособности, являясь основной причиной инвалидизации населения многих стран. Известно, что около 50% больных, выживших после инсульта, становятся инвалидами. При этом многим из них требуется постоянная опека и каждодневная помощь. Все это приводит к значительным финансовым затратам [1]. Вычисленные годовые прямые или косвенные затраты от инсульта составляют от 40 до 100 млрд евро/долларов по обеим сторонам Атлантики [2,3]. В эту сумму включаются затраты на срочные госпитализации, диагностику, медикаменты, оборудование, реабилитационные меры, а также косвенные затраты.

Одним из важных направлений медицины в настоящее время является изучение геномов для выявления их связей с теми или иными заболеваниями. Проведено и продолжается множество исследований, посвященных анализу вклада аллельных вариантов генов в развитие и распространенность множества социально значимых заболеваний [4,5].

Чаще всего причиной развития острых нарушений мозгового кровообращения является гипертоническая болезнь (ГБ), в развитии которой может участвовать ряд генов: гены ренин-ангиотензиновой системы, гены ангиотензиногена, аполипопротеинов, системы гемостаза и прочие [6–8]. О возможной взаимосвязи гена-кандидата или отдельных областей генома с мультифакторным заболеванием можно судить, изучив статистически значимые различия частоты генотипов в группах больных и здоровых носителей полиморфных аллелей в рамках данной популяции.

В качестве генетического предиктора развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных ГБ ранее был изучен однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) *rs1378942* гена CSK, который расположен на 15-й хромосоме в локусе 15q24.1. ОНП маркер *rs1378942* гена CSK локализован в интроне. Этот ген кодирует различные семейства тирозинкиназ. Ферменты Src тирозинкиназ играют важную роль в регуляции клеточного роста и дифференцировке нормальных клеток. Нарушение экспрессии гена CSK влечет за собой увеличение активности Src-тирозинкиназы. Тирозинки-

назы представляют собой семейство протеинкиназ - натрийуретических пептидов, катализирующих перенос концевой фосфата с молекулы АТФ на гидроксильную группу остатка тирозина в молекулах клеток-мишеней, которые представлены клетками сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных органов и центральной нервной системы [1,9]. В Российской Федерации ранее была подтверждена роль полиморфизма *rs1378942* гена CSK в формировании ГБ [10,12]. Рассмотрим возможное влияние данного полиморфизма гена CSK на развитие острых нарушений мозгового кровообращения — одного из самых грозных осложнений ГБ.

Цель исследования: изучение и анализ возможного влияния полиморфного аллельного варианта *rs1378942* гена CSK на развитие острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщин.

Материалы и методы

Группу исследования составили представители европеоидной расы, жители города Красноярска, госпитализированные в первичный территориальный сосудистый центр «КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона» за 2010–2012 годы в количестве 194 человек (в статье подробно рассматривается группа женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом, так как в данной группе в результате анализа исследования полиморфизма гена CSK *rs1378942* выявилось преобладание носителей гетерозиготного генотипа AC, что дает право думать о роли данного полиморфизма в развитии атеротромботического подтипа ишемического инсульта у женщин).

Все пациенты находились в стационаре в остром периоде нарушения мозгового кровообращения — 20 сут от начала заболевания и соответствовали определенным критериям.

Критерии включения пациентов в исследование:

больные в госпитальном периоде ишемического инсульта (до 20 дней), больные с верифицированным диагнозом инсульта, возраст от 19 до 70 лет, наличие подписанного информированного согласия пациента или его законных представителей на исследование.

Таблица 1

Половозрастная характеристика больных с ишемическим инсультом

Пол	<i>n</i>	Средний возраст, годы
Мужчины	118	54,56 ± 9.52
Женщины	76	55,84 ± 9.23
Итого...	194	55,06 ± 9.40

Критерии исключения пациентов из исследования:

лица с неверифицированным диагнозом инсульта, лица с геморрагическим инсультом, лица с верифицированным ишемическим инсультом в сочетании с вторичным геморрагическим компонентом (смешанный тип), лица с тромбоэмболическим инсультом на фоне фибрилляции предсердий, лица с ишемическими инсультами в сочетании с другими заболеваниями нервной системы, лица с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания, острый инфаркт миокарда, хроническая ревматическая болезнь сердца, травматическое повреждение ЦНС), лица старше 70 лет.

У всех участников исследования использован метод геномного скрининга ОНП.

В исследование было включено 194 больных с ишемическим инсультом (табл. 1) в возрасте от 21 года до 70 лет (средний возраст 55,06 ± 9,40 года), из них 118 мужчин (средний возраст 54,56 ± 9,52 года) и 76 женщин (средний возраст 55,84 ± 9,23 года).

Таблица 2

Распределение женщин с ишемическим инсультом с учетом клинического подтипа

Подтип	<i>n</i>	%
Атеротромботический	52	77.6
Кардиоэмболический	0	0
Лакунарный	15	22.4
Итого...	67	100.0

В табл. 2 согласно патогенетической классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) представлено распределение женщин с ишемическим инсультом по клиническим подтипам.

Были также зарегистрированы гемодинамические подтипы, патогенетические и другие редкие факторы (9 случаев), приведшие к ишемическому инульту, в расчеты данные подтипы не включены.

В табл. 3 представлено распределение факторов риска у пациентов основной группы с учетом пола и возраста.

У больных основной группы учитывалось наличие факторов риска, таких как ГБ, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, толщина слоя интима-медиа (ТИМ), ранее перенесенные инульты в анамнезе.

Контрольная группа была сформирована на ФГБНУ «НИИТПМ» в ходе международного проекта НАРИЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН. Всеми участниками исследования было подписано информированное согла-

Таблица 3

Половозрастная характеристика больных с ишемическим инсультом с учетом факторов риска

Фактор риска	Пол	<i>N</i>	Возраст, годы <i>M</i> ± <i>σ</i>	Min–max	[Me; Q ₂₅ – Q ₇₅]
ГБ в анамнезе (<i>n</i> = 160)	Мужчины	72	55.19 ± 8.54	29–70	56 [50.00; 62.00]
	Женщины	88	57.17 ± 7.13	34–70	59 [52.00; 62.00]
	Итого...	160	55.95 ± 8.07	29–70	57 [50.00; 62.00]
ТИМ > 0.9 (<i>n</i> = 152)	Мужчины	78	53.18 ± 9.25	28–70	54 [50.00; 60.00]
	Женщины	74	52.78 ± 12.01	21–70	54 [49.00; 62.00]
	Итого...	152	53.05 ± 10.10	21–70	54 [49.75; 60.25]
Дислипидемия (<i>n</i> = 153)	Мужчины	83	55.85 ± 7.98	29–70	56 [50.00; 62.00]
	Женщины	70	57.61 ± 6.92	34–70	59 [53.00; 62.00]
	Итого...	153	56.55 ± 7.60	29–70	58 [51.00; 62.00]
Наличие ОНМК в анамнезе (<i>n</i> = 36)	Мужчины	19	47.08 ± 1.26	25–59	47,5 [40.25; 55.75]
	Женщины	17	48.71 ± 9.29	28–63	51 [43.75; 53.25]
	Итого...	36	47.68 ± 9.82	25–63	49.5 [43.75; 55]

Сравнительная характеристика групп по возрасту

Группа	Средний возраст, годы	Возраст, годы		Квартили			p
	M ± σ	Max	Min	25 %	50 %	75 %	
Основная	54.73 ± 10.07	70	21	50.0	56.0	62.0	0.255
Контрольная	54.94 ± 6.64	69	45	49.0	54.0	60.0	0.255

сие. Программа исследования включала: измерение артериального давления (АД), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), социально-демографические характеристики, опрос о курении, употреблении алкоголя (частота приема и типичная доза), оценку уровня физической активности, липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения, согласно опроснику (ROSE), электрокардиографию (ЭКГ) покоя в 12 отведениях.

Группа контроля включала в себя 50 здоровых женщин. В этой группе каждые 6 мес по данным двух и более исследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес зафиксировано АД не выше «нормального». Сравнительная характеристика групп (основной и контрольной) по возрасту представлена в табл. 4.

Показатели характеристик основной и контрольной группы по возрасту указывают на возможность использования популяционных выборов при проведении сравнительного статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ группы больных женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом позволил установить статистически значимое преобладание носителей гетерозиготного генотипа АС в группе женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом — $51.9 \pm 6.9\%$ по сравнению с женщинами контрольной группы — $28.0 \pm 6.3\%$, $p = 0.024$. Результаты приведены в табл. 5.

Следуя результатам, приведенным в таблице, можно предположить, что носительство гетерозиготного генотипа АС полиморфизма *rs1378942* гена *CSK* может быть сопряжено с возникновением атеротромботического подтипа ишемического инсульта у женщин.

Изучение данных исследований генотипов женщин с лакунарным инсультом и женщин контрольной группы показало, что ни по одному генотипу не выявлено статистически значимых различий. Данные приведены в табл. 6.

Частота носителей аллеля А гена *CSK* среди женщин с лакунарным ишемическим инсультом составила $56.7 \pm 9.0\%$, в контрольной группе — $62.0 \pm 4.9\%$. Частоты носителей аллеля С гена

Таблица 5

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма *rs1378942* гена *CSK* среди женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом и женщин контрольной группы

Генотипы	Женщины с ишемическим атеротромботическим инсультом (n = 52)		Контрольная группа (n = 50)		p
	n	% ± m	n	% ± m	
АА	16	30.8 ± 6.4	24	48.0 ± 7.1	0.114
АС	27	51.9 ± 6.9	14	28.0 ± 6.3	0.024
СС	9	17.3 ± 5.2	12	24.0 ± 6.0	0.555
Аллели:					
Аллель А	59	56.7 ± 4.9	62	62.0 ± 4.9	0.533
Аллель С	45	43.3 ± 4.9	38	38.0 ± 4.9	0.533
ОШ; 95 % ДИ ОШ	0.804; 0.459–1.407				
Генотип АА	16	30.8 ± 6.4	24	48.0 ± 7.1	0.075
Генотипы АС+СС	36	69.2 ± 6.4	26	52.0 ± 7.1	0.075
ОШ; 95 % ДИ ОШ	0.481; 0.214–1.081				

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой.

Частота распределения генотипов и аллелей rs1378942 гена CSK среди женщин с лакунарным ишемическим инсультом и женщин контрольной группы

Генотипы	Женщины с лакунарным ишемическим инсультом (n = 15)		Контрольная группа (n = 50)		p
	n	% ± m	n	% ± m	
AA	5	33.3 ± 12.2	24	48.0 ± 7.1	0.480
AC	7	46.7 ± 12.9	14	28.0 ± 6.3	0.630
CC	3	20.0 ± 10.3	12	24,0 ± 6,0	0.979
Аллели:					
Аллель А	17	56.7 ± 9.0	62	62.0 ± 4.9	0.755
Аллель С	13	43.3 ± 9,0	38	38.0 ± 4.9	0.755
ОШ; 95 % ДИ ОШ	0.801; 0.350–1.833				
Генотип AA	5	33.3 ± 12.2	24	48.0 ± 7.1	0.316
Генотипы AC+CC	10	66.7 ± 12.2	26	52.0 ± 7.1	0.316
ОШ; 95 % ДИ ОШ	0.542; 0.162–1.814				

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с контрольной группой.

CSK распределились следующим образом: женщины с лакунарным ишемическим инсультом — $43.3 \pm 9.0 \%$, контрольная группа — $38.0 \pm 4.9 \%$.

Таким образом, в результате анализа исследования полиморфизма гена CSK rs1378942 выявлено преобладание носителей гетерозиготного генотипа AC в группе женщин с ишемическим атеротромботическим инсультом по сравнению с женщинами контрольной группы, что дает право думать о роли данного полиморфизма в развитии изучаемой нами социально значимой патологии и указывает на актуальность дальнейшего исследования этого возможного сопряжения.

Литература

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*. 2012; 5: 6–11 [Shalnova S.A., Konradi A. O., Karpov Yu.A., Kontsevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study «Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia. *Russian Journal of Cardiology*, no 5 (2012): 6–11 In Russian].
2. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика повторного инсульта: Практик. рекомендации. М., 2007. 48 с. [Fonyakin A.V., Geraskina L. A. Prevention of recurrent stroke: practical recommendations. Moscow, 2007. 48 p. In Russian].

3. Шальнова С.А., Деев Д.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (6): 5–10 [Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality trends in Russia at the beginning of the 21st century (according to official statistics) // *Cardiovascular Therapy and Prevention*, no 6 (2011): 5–10 In Russian].

4. Кобылина О.В., Гехт А.Б., Фаворова О.О., Николаева Т.Я., Гусев Е.И. Генетические аспекты ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*. 2008; 23: 49–57 [Kobylyina O.V., Gekht A.B., Favorova O.O., Nikolaeva T.Ya., Gusev E.I. S.S. Korsakov. Genetic aspects of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. Supplment «Stroke»*. 2008; 23: 49–57 In Russian].

5. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000. 272 с. [Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V. The human genome and genes of «predisposition». Saint-Petersburg: Intermedica, 2000. 272 p. In Russian].

6. Глотов А.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакторные болезни и долголетие. *Медицинская генетика*. 2007; 6 (4): 17–29 [Glotov A.S., Baranov V.S. Genetic polymorphism, multifactorial diseases and longevity. *Medical genetics*. 2007; 6 (4): 17–29 In Russian].

7. Бойцов С.А. Клинические и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2009; 4: 41–48 [Boytsov S. A. Clinical and new risk factors for cardiovascular disease. *Topical issues of heart and vascular diseases*. 2009; 4: 41–48 In Russian].

8. Верецагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебробазиллярной системе. *Consilium medicum*. 2001;

15: 56-69 [Vereshchagin N.V. Circulatory insufficiency in the vertebrobasilar system. *Consilium medicum* 2001; 15: 56-69 In Russian].

9. Ковалева Е.В., Доронин Б.М., Морозов В.В., Серапина Ю.В. Генетические предикторы ишемического инсульта: современные представления. *Фундаментальные исследования*. 2013; 9-4: 661-664 [Kovaleva E.V., Doronin B.M., Morozov V.V., Seryapina Yu.V. Genetic predictors of ischemic stroke: modern views. *Fundamental research*. 2013; 9-4: 661-664 In Russian].

10. Пузырев В.П., Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Голубенко М.В., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Тарасенко Н.В., Гончарова И.А., Рудко А.А., Еремина Е.Р., Фрейдин М.Б., Маркова В.В., Боткина О.Ю., Половкова О.Г., Жейкова Т.В., Ан А.Р. Анализ мультилокусных генотипов, гаплотипов и оценка параметров неравновесия по сцеплению по полиморфным вариантам генов—кандидатов многофакторных заболеваний в сибирских популяциях. *Медицинская генетика*. 2011; 10: 36-48 [Puzыrev V.P., Kucher A.N., Babushkina N.P., Golubenko M.V., Bragina E.Y., Nazarenko M.S., Tarasenko N.V., Goncharova I.A., Rudko A.A., Eremina E.R., Freidin M.B., Markova V.V., Botkina O.Y., Polovkova O.G., Zheykova T.V., An A.R. Analysis of multilocus genotypes, haplotypes and evaluation of the parameters of disequilibrium in linkage by polymorphic variants of candidate genes of multifactorial diseases in Siberian populations. *Medical Genetics*. 2011; 10: 36-48. In Russian].

11. Евзельман М.А., Климушкин Е.В., Жучкова Е.В. Генетика инсульта. Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки». 2009; 4: 50-53 [Evzel'man M.A., Klimushkin A.S., Zhuchkova E.V. Scientific. Genetics of stroke notes of Orel state university. Series: Natural, technical and medical sciences. 2009; 4: 50-53. In Russian].

12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Приложение «Инсульт»*. 2009; 109 (5): 77-85 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nikonov A.A.

S.S. Korsakov. Genes and cerebrovascular pathology (genes and nucleotide polymorphisms in certain types of physiological changes and pathological processes. *Journal of Neurology and Psychiatry. Supplement «Stroke»*. 2009; 109 (5): 77-85 In Russian].

13. Платунова И.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Прокопенко С.В., Никулин Д.А. Роль гена CSK в развитии ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25913>. [Platunova I.M., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Prokopenko S.V., Nikulin D.A. / The role of the CSK gene in the development of ischemic stroke. *Modern problems of science and education*, no 6 (2016). <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25913> (accessed May 17, 2018). In Russian].

14. Шибилова М.У. Особенности генетической предрасположенности к ишемическому инсульту. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013; 5: 78-88 [Shibilova M.U. Features of genetic predisposition to ischemic stroke. *Journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2013; 5: 78-88 In Russian].

15. Cho Y.S., Go M.J., Kim Y.J., Heo J.Y., Oh J.H., Van H.J., Yoon D., Lee M.H., Kim D.J., Park M., Cha S.H., Kim J.W., Han B.G., Min H., Ahn Y., Park M.S., Han H.R., Jang H.Y., Cho E.Y., Lee J.E., Cho N.H., Shin C., Park T., Park J.W., Lee J.K., Cardon L., Clarke G., McCarthy M.I., Lee J.Y., Lee J.K., Oh B., Kim H.L. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nature Genetics*. 2009; 41 (5): 527-534.

16. Brass L.M., Shaker L.A. Family History in patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 1991; 22 (7): 837-841.

17. Brookes A.J. The essence of SNPs. *Gene*. 1999; 234 (2): 177-186.

Для корреспонденции / Corresponding author
Григорьев Евгений Александрович / Grigorev Evgeniy
Ham-87@bk.ru