

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА

Н.А. Ковтун<sup>1,2\*</sup>, Т.В. Исаева<sup>1</sup>, М.И. Савельева<sup>3</sup>, Е.В. Олемпиева<sup>2</sup>, С.В. Журавлёв<sup>1</sup>,  
М.Г. Вершинина<sup>2</sup>, В.В. Бояринцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

## ASSOCIATION OF POLYMORPHIC MARKERS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM GENES WITH STROKE RISKS

N.A. Kovtun<sup>1,2\*</sup>, T.V. Isaeva<sup>1</sup>, M.I. Savelyeva<sup>3</sup>, E.V. Olempieva<sup>2</sup>, S.V. Zhuravlev<sup>1</sup>,  
M.G. Vershinina<sup>2</sup>, V.V. Boyarintsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

\*E-mail: kovtun.na@mail.ru

### Аннотация

Ключевую роль в формировании индивидуального риска цереброваскулярных заболеваний играет генетическая предрасположенность. Все большее значение приобретает персонализированный подход, где молекулярно-генетический анализ позволяет оценить предрасположенность к инсульту. **Цель исследования** – изучить связь полиморфизмов генов гемостаза с риском развития цереброваскулярных заболеваний. **Материалы и методы.** В исследование включены 614 человек, разделенных на три группы: первая – с диагнозом «ишемический инсульт» (ИИ) (n = 426); вторая – с диагнозом «транзиторная ишемическая атака» (ТИА) (n = 66) и третья (контрольная) – относительно здоровые добровольцы (n = 122). Диагностика у всех участников исследования включала лучевые, инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические методы. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0. **Результаты.** У пациентов первой и второй групп выявлены нарушения липидного и углеводного обменов, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2-го типа. В контрольной группе значимых отклонений в лабораторных показателях не обнаружено. Сравнительный анализ частоты встречаемости патологических гомозигот исследуемых полиморфизмов выявлен при ТИА. В большей степени это касалось тромбоцитарных факторов, в меньшей – факторов коагуляции. При ИИ ключевую роль играет полиморфизм гена PAI-1 (rs1799889). Его патологическая гомозигота (4G/4G) доминировала в этой группе, подтверждая снижение фибринолитической активности и склонность к тромбообразованию. Носительство мутаций в генах факторов свертывания также подтвердило свою значимость, но было менее выражено, чем роль PAI-1. **Заключение.** Исследование подтвердило вклад генетических полиморфизмов в патогенез ИИ и ТИА, что обосновывает важность персонализированной оценки риска с учетом как генетических, так и традиционных факторов. Таким образом, интегративный анализ генетических детерминант тромбофильных состояний способствует формированию научно обоснованных подходов к превентивной и терапевтической тактике в отношении цереброваскулярных нарушений.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, полиморфизм генов системы гемостаза и генов фолатного цикла.

### Abstract

Genetic predisposition plays a key role in the formation of individual risk factors of cerebrovascular diseases. A personalized approach is gaining an increasing importance because a molecular genetic analysis can define patient's predisposition to stroke. **Purpose.** To study the relationship of hemostasis gene polymorphisms with the risk of developing cerebrovascular diseases. **Materials and methods.** 614 individuals were included in the trial. They were divided into the following groups: Group 1 – patients with ischemic stroke (IS) (n = 426); Group 2 – patients with transient ischemic attack (TIA) (n = 66); control group – 122 healthy volunteers. All participants were examined with radiological, instrumental, laboratory, and molecular genetic tools. Statistical analysis was made with IBM SPSS Statistics 27.0. **Results.** A high proportion of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes as well as impairments in the lipid and carbohydrate metabolism were registered in Groups 1 and 2. In the control group, there were no any significant deviations in laboratory findings. A comparative analysis of pathological homozygote incidence in the studied polymorphisms was seen in patients with TIA. This was more pronounced for platelet factors and less pronounced for coagulation factors. In stroke, PAI-1 gene (rs1799889) polymorphism plays a key role. Its pathological homozygote (4G/4G) dominated in this group, confirming decreased fibrinolytic activity and tendency to thrombus formation. Mutation carriage in coagulation factor genes also confirmed its significance, but was less pronounced than the role of PAI-1. **Conclusions.** The presented trial has confirmed the influence of genetic polymorphisms at stroke and TIA pathogenesis, thus highlighting the importance of personalized risk assessment which takes into account both genetic and traditional factors.

So, an integrative analysis of genetic determinants of thrombophilic conditions contributes to the development of scientifically grounded approaches to the preventive and therapeutic tactics in cerebrovascular disorders.

**Keywords:** ischemic stroke, polymorphism of hemostasis genes, folate cycle genes.

**Ссылка для цитирования:** Ковтун Н.А., Исаева Т.В., Савельева М.И., Олемничева Е.В., Журавлёв С.В., Вершинина М.Г., Бояринцев В.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов системы гемостаза с риском развития инсульта. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2026; 1: 66–71.

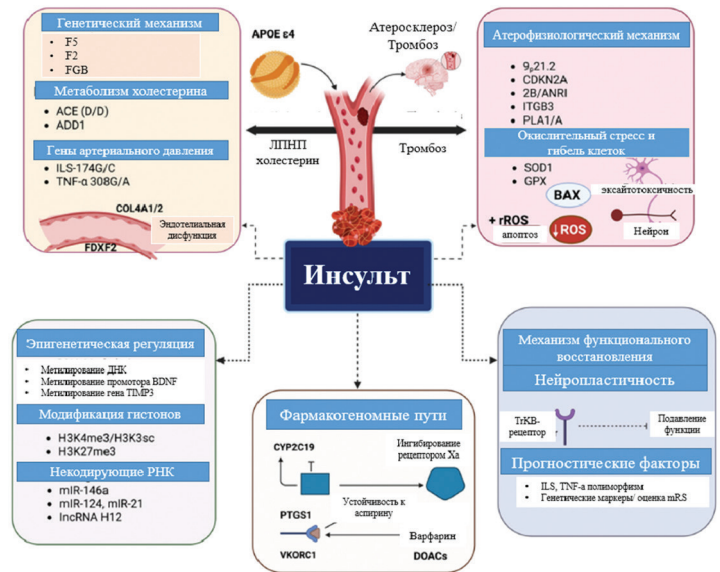
Цереброваскулярные заболевания, в частности инсульт, сохраняют ведущие позиции среди причин летальных исходов и формирования стойкой утраты трудоспособности. В современной неврологической практике все большее значение приобретает персонифицированный подход к оценке вероятности развития инсульта. Особое место в данной парадигме отводится изучению генетических детерминант системы гемостаза – комплексной регуляторной системы, поддерживающей гомеостаз коагуляционного потенциала крови. Молекулярно-генетические исследования полиморфных вариантов генов позволяют проводить стратификацию риска развития инсульта [1].

Методологические возможности современной молекулярно-генетической диагностики позволяют детально исследовать генетические структуры, ответственные за синтез белков, участвующих в гемостатических процессах. Генетические модификации, представленные полиморфизмами – изменениями нуклеотидной последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), способны оказывать выраженное влияние на тромбогенный потенциал организма. Генотипические вариации обуславливают разнонаправленные эффекты, включающие активацию процессов гиперкоагуляции, интенсификацию тромбоцитарной агрегации, подавление фибринолитической активности [2].

Подобные патогенетические механизмы значительно повышают вероятность формирования церебральной ишемии вследствие окклюзии сосудистого русла и развития гипоксических повреждений нервной ткани, что может привести к тяжелым неврологическим последствиям или летальному исходу. Протективные генетические варианты демонстрируют противоположный эффект, снижая тромботический потенциал и уменьшая вероятность возникновения цереброваскулярных событий, что создает основу для развития персонализированных терапевтических стратегий.

Таким образом, изучение генетических детерминант гемостатических процессов открывает новые перспективы для понимания механизмов цереброваскулярной патологии и разработки индивидуализированных подходов к профилактике и лечению инсульта [3].

Многофакторный патогенез инсульта включает широкий спектр механизмов (рис. 1). К ним относятся: генетические детерминанты риска, затрагивающие метаболизм липидов, регуляцию артериального давления и функцию эндотелия; патофизиологические процессы, такие как атеросклероз, окислительный стресс и апоптоз, а также эпигенетические регуляторные механизмы (метилирование ДНК, модификация гистонов, активность некодирующих РНК). Кроме того, значимую роль играют процессы восстановления, включая нейропластичность и полиморфизм Val66Met – гена нейротрофического фактора мозга (BDNF), а также фармакогеномные особенности, определяющие ответ на терапию (например, аспирин или варфарин), риск резистентности и прогноз исхода заболевания. К ключевым вовлеченным молекулам относятся: F2 (протромбин G20210A), FGB (бета-цепь фибриногена),



**Рис. 1. Факторы, участвующие в возникновении инсульта (адаптировано из [6])**

ACE D/I (делеция/инсерция гена ангиотензинпревращающего фермента), ИЛ-6-174G/C (интерлейкин 6), FHO-α-308G/A (фактор некроза опухоли альфа), COL4A1/A2 (коллаген IV типа), FDXF2 (ферредоксин 2), SOD1 (супероксиддисмутаза 1), GPX (глутатионпероксидаза), BAX (Bcl-2-ассоциированный X-белок), ROS (реактивные формы кислорода).

Патогенетические аспекты тромбофильных состояний в развитии церебральной ишемии ассоциированы с молекулярно-генетическими детерминантами. Этиопатогенез ишемического инсульта (ИИ) обусловлен тромботической окклюзией церебральных сосудистых структур. Тромбофильные расстройства представляют собой комплекс патологических изменений в системе гемостаза и реологических параметрах крови, характеризующихся предрасположенностью к формированию интраваскулярных тромботических масс. Данные нарушения обладают как наследственной, так и приобретенной этиологией [4, 5].

Конгенитальные (врожденные) тромбофилии характеризуются генетической предрасположенностью к гиперкоагуляционным состояниям. Их патоморфологической особенностью является манифестация в ювенильном периоде, спонтанное возникновение тромботических осложнений и тенденция к рецидивирующему течению.

Геномные аномалии в различных фенотипических проявлениях выражаются в количественных и качественных нарушениях компонентов коагуляционного каскада, дисфункции тромбоцитарных рецепторных комплексов, аутоиммунной дисрегуляции гемостаза [6].

Клиническая экспрессия тромбофильных состояний детерминируется генотипической характеристикой носителя (гетеро- или гомозиготность), степенью выраженности гематологических отклонений, наличием коморбидных состояний,

воздействием экзогенных факторов, активностью патологических процессов и влияет на прогностическую значимость [7].

Прогностическое преимущество данных патогенетических механизмов позволяет осуществлять персонализированную оценку риска развития церебральной ишемии и разрабатывать таргетные стратегии профилактики тромботических осложнений [5, 8].

*Цель исследования* – изучить ассоциации полиморфизмов генов системы гемостаза с риском развития инсульта.

## Материалы и методы

Всего в исследование было включено 614 человек, из которых 492 пациента имели цереброваскулярную патологию, включая 426 человек с ИИ (первая группа) и 66 человек с транзиторной ишемической атакой (ТИА) (вторая группа), а 122 человека были относительно здоровыми добровольцами (контрольная группа). Все пациенты проходили стационарное лечение в Клинической больнице № 1 Управления делами Президента РФ согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака» и стандартам медицинской помощи по данному профилю [1]. В рамках диагностических мероприятий все пациенты проходили лучевые, инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические методы диагностики инсульта, далее проводился сравнительный анализ полученных результатов по трем группам пациентов.

Статистический анализ результатов выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0 (StatSoft Inc., США). При проверке нормальности распределения использовали метод Шапиро – Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75%). Категориальные признаки представляли абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах. Для оценки различий количественного показателя между группами применяли U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса (post-hoc анализ проводили с учетом поправки Бонферрони на множественность сравнения). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали  $p < 0.05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в виде описания клинко-демографических, инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических характеристик внутри групп с последующим проведением сравнительного анализа.

Медианный возраст пациентов с инсультом (табл. 1) составил 73 года (Q1–Q3: 64–82), в анализируемой когорте преобладали женщины (56.6%). Медианное значение индекса массы тела составило 27.1 (24.5–30.8). Большинство пациентов имели благоприятный исход госпитализации (96.7%). У пациентов с ТИА медианный возраст обследованных составил 66 лет (Q1–Q3: 49–79), при выраженном преобладании женщин (72.7%). Пациенты характеризовались избыточной массой тела, медианное значение индекса массы тела составило 26.7 (24.2–30.8) кг/м<sup>2</sup>. Во всех случаях наблюдался благоприятный клинический исход, летальных исходов зарегистрировано не было. Медианный возраст относительно здоровых добровольцев составил 29 лет (Q1–Q3: 27–32), со сбалансированным распределением по полу (женщины – 50.8%, мужчины – 49.2%). Антропометрические показатели соответствовали нормальным значениям: медианный индекс массы тела составил 23.6 (22.2–24.7) кг/м<sup>2</sup>.

В лабораторных показателях пациентов с инсультом (табл. 1) отмечается высокая частота нарушений углеводного и липидного обменов: гипергликемия выявлялась у 52.3% пациентов, дислипидемия по уровню ЛПНП – у 62.9%, по уровню ЛПВП – у 49.8%. Признаки атеросклеротического риска, включая повышенный коэффициент атерогенности и гиперхолестеринемию, встречались у значимой доли пациентов. Сопутствующая ишемическая болезнь сердца отмечена у 35.2%, СД 2-го типа – у 23.9% обследованных.

В метаболическом профиле пациентов с ТИА отмечалась высокая распространенность нарушений липидного и углеводного обменов. Гипергликемия была выявлена у 47.0% обследованных, дислипидемия по уровню липопротеинов низкой плотности – у 81.8%, по уровню липопротеинов высокой плотности – у 56.1%. Повышенный коэффициент атерогенности регистрировался у 15.2% пациентов, что в сочетании с высокой частотой сопутствующей ишемической болезни сердца (30.3%) и СД 2-го типа (18.2%) указывает на выраженный атеросклеротический фон у данной категории больных. Общий анализ крови выявил наличие лейкоцитоза у 31.8% пациентов, лимфоцитопении – у 33.3%, а также тромбоцитопении – у 15.2% обследованных, что может отражать системную воспалительную реакцию и изменения гемостаза в остром периоде цереброваскулярного события. Нарушения электролитного баланса встречались реже и носили преимущественно умеренный характер.

По данным лабораторного обследования, у относительно здоровых лиц не выявлялось клинически значимых нарушений углеводного обмена: гипергликемия отсутствовала, гипогликемия отмечена у 5.7% обследованных. Уровень общего холестерина находился в пределах референсных значений, случаев гиперхолестеринемии зарегистрировано не было. Показатели периферической крови характеризовались нормальными медианными значениями, без признаков лейкоцитоза, анемии или выраженных тромбоцитарных нарушений, что подтверждает отсутствие системного воспаления и гематологических отклонений в данной группе.

В нашем исследовании мы изучили полиморфизмы генов, кодирующих:

- компоненты коагуляционного каскада (гены F2, F5, F7, F13, FGB);
- факторы тромбоцитарного гемостаза (гены ITGA2, ITGB3);
- регуляторы фибринолитической системы (ген PAI-1).

В таблице 2 представлены показатели распределения полиморфизмов генов, вовлеченных в систему гемостаза. Генетический анализ показал высокую частоту неблагоприятных вариантов полиморфизмов генов, что указывает на генетическую предрасположенность к нарушениям эндотелиальной функции и тромботическим осложнениям.

Далее было проведено сравнение частоты встречаемости патологической гомозиготы исследуемых полиморфизмов генов, влияющих на систему гемостаза, что наглядно представлено на рис. 2. Сравнительный анализ частоты встречаемости патологической гомозиготы исследуемых полиморфизмов показал наибольшую выраженность при ТИА, как начальном этапе развития цереброваскулярной болезни. В меньшей степени преобладание ТИА отмечено при активности тромбоцитарных факторов (больше IGT3, чем IGT2). Роль компонентов коагуляционного каскада при ТИА минимальна, тем не менее зафиксировано преобладание по F13, а как известно из литературы, генетические вариации в структуре гена F13 способны модифицировать ферментативную активность FXIII, что коррелирует с изменением вероятности развития как

Таблица 1

## Клинико-демографические и лабораторно-инструментальные показатели в исследуемых группах

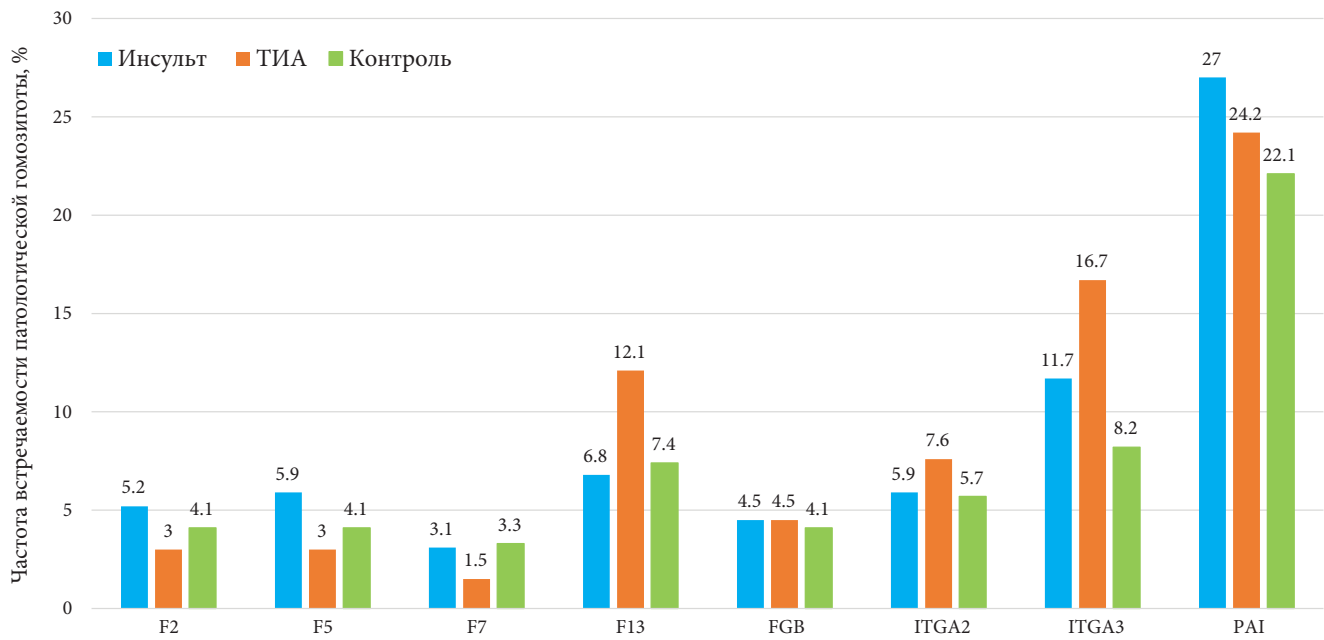
Признак	Группа пациентов с ИИ (n = 426)	Группа пациентов с ТИА (n = 66)	Группа здоровых пациентов (n = 122)
Возраст, Ме (Q1–Q3), лет	73 (64–82)	66 (49–79)	29 (27–32)
Женский пол, n (%)	241 (56.6)	48 (72.7)	62 (50.8)
Мужской пол, n (%)	185 (43.4)	18 (27.3)	60 (49.2)
Рост, Ме (Q1–Q3), см	168 (162–175)	165 (160–172)	172 (166–178)
Вес, Ме (Q1–Q3), кг	80 (67–91)	75 (65–88)	68 (63–78)
ИМТ, Ме (Q1–Q3), кг/м <sup>2</sup>	27.1 (24.5–30.8)	26.7 (24.2–30.8)	23.6 (22.2–24.7)
Количество дней госпитализации, Ме (Q1–Q3)	11 (8–14)	10 (6–12)	0 (0)
Исход – улучшение, n (%)	412 (96.7)	66 (100)	0 (0)
Исход – смертельный исход, n (%)	14 (3.3)	0 (0)	0 (0)
Применение бета-блокаторов, n (%)	338 (79.3)	26 (39.4)	0 (0)
Глюкоза, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	6.6 (5.6–8.1)	6.3 (5.7–7.3)	5.2 (4.8–5.6)
Гипогликемия (< 4.6 ммоль/л)	9 (2.1)	0 (0)	7 (5.7)
Гипергликемия (> 6.4 ммоль/л)	223 (52.3)	31 (47)	0 (0)
Холестерин, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	5.1 (4.1–6.5)	5.4 (4.6–6)	5.2 (4.8–5.4)
Гиперхолестеринемия (> 6.5 ммоль/л), n (%)	100 (23.5)	10 (15.2)	0 (0)
ЛПВП, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	1.68 (1.32–2.13)	1.62 (1.4–1.9)	0 (0)
Дислипидемия (ЛПВП < 1.68 ммоль/л), n (%)	212 (49.8)	37 (56.1)	0 (0)
ЛПНП, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	3.1 (2.2–4.1)	3.5 (2.9–4.1)	0 (0)
Дислипидемия (ЛПНП > 2.6 ммоль/л), n (%)	268 (62.9)	54 (81.8)	0 (0)
Триглицериды, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	1.23 (0.91–1.68)	0.93 (0.73–1.35)	0 (0)
Дислипидемия (ТГ > 1.7 ммоль/л), n (%)	104 (24.4)	9 (13.6)	0 (0)
Калий, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	4.58 (4.2–4.9)	4.23 (4.1–4.4)	0 (0)
Гипокалиемия (< 3.7 ммоль/л), n (%)	32 (7.5)	4 (6.1)	0 (0)
Гиперкалиемия (> 5.5 ммоль/л), n (%)	15 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Натрий, Ме (Q1–Q3), ммоль/л	142 (140–145)	142.5 (139–146)	0 (0)
Гипонатриемия (< 135 ммоль/л)	19 (4.5)	3 (4.5)	0 (0)
Гипернатриемия (> 152 ммоль/л)	6 (1.4)	1 (1.5)	0 (0)
Гемоглобин, Ме (Q1–Q3), г/л	138 (126–147)	134 (128–144)	140 (132–151)
Анемия, n (%)	92 (21.6)	8 (12.1)	0 (0)
Наличие ИБС, n (%)	150 (35.2)	20 (30.3)	0 (0)
Наличие СД 2-го типа, n (%)	102 (23.9)	12 (18.2)	0 (0)
Наличие АГ, n (%)	36 (8.5)	7 (10.6)	0 (0)
КТ – не проводили, n (%)	105 (24.6)	4 (6.1)	0 (0)
КТ-результат без особенностей, n (%)	311 (73)	62 (93.9)	0 (0)
КТ – есть патология, n (%)	10 (2.3)	0 (0)	0 (0)
МРТ – не проводили, n (%)	139 (32.6)	11 (16.7)	0 (0)
МРТ-результат без особенностей, n (%)	280 (65.7)	55 (83.3)	0 (0)
МРТ – есть патология, n (%)	7 (1.6)	0 (0)	0 (0)
УЗИ – не проводили, n (%)	49 (11.5)	0 (0)	0 (0)
УЗИ-результат без особенностей, n (%)	253 (59.4)	66 (100)	0 (0)
УЗИ – есть патология, n (%)	124 (29.1)	0 (0)	0 (0)

тромботических, так и геморрагических осложнений, включая различные формы цереброваскулярных нарушений [9–11].

Результаты текущего исследования подтверждают, что полиморфизм гена PAI-1 играет значительную роль в развитии инсульта. Было выявлено доминирование (27%) данного полиморфизма у пациентов с ИИ по сравнению с группами ТИА и здоровых добровольцев. Это свидетельствует о том, что генетические вариации в промоторной области гена PAI-1 могут изменять уровень его экспрессии, оказывая влияние на равновесие между тромбообразованием и фибринолизом [4, 11]. Патолофизиологические механизмы носительства полиморфизма rs1799889 (4G/5G) различны. При ишемических

нарушениях – это снижение фибринолитической активности. У носителей генотипа 4G/4G наблюдается повышение уровня PAI-1 на 30%, подавление активности tPA, замедление процесса лизиса тромбов, стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, утолщение внутренней оболочки сосудов. При геморрагических нарушениях выявлен парадоксальный эффект – генотип 5G/5G ассоциирован с пониженным уровнем PAI-1 и повышенным риском кровоизлияний при артериальной гипертензии [11, 12].

Следует также отметить, что в группе инсульта в значительно меньшей степени преобладало носительство патологической гомозиготы F2 и F5, что подтверждает роль факторов свер-



**Рис. 2. Распределение частоты встречаемости патологической гомозиготы полиморфизмов генов, влияющих на систему гемостаза в трех группах сравнения (ИИ, ТИА и относительно здоровые добровольцы)**

Таблица 2

Молекулярно-генетические полиморфизмы в исследуемых группах

Признак	Группа пациентов с ИИ (n = 426)	Группа пациентов с ТИА (n = 66)	Группа здоровых пациентов с ТИА (n = 122)
<b>F2</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	331 (77.7)	49 (74.2)	97 (79.5)
Гетерозигота, n (%)	73 (17.1)	15 (22.7)	20 (16.4)
Патологическая гомозигота, n (%)	22 (5.2)	2 (3)	5 (4.1)
<b>F5</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	348 (81.7)	54 (81.8)	101 (82.8)
Гетерозигота, n (%)	53 (12.4)	10 (15.2)	16 (13.1)
Патологическая гомозигота, n (%)	25 (5.9)	2 (3)	5 (4.1)
<b>F7</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	393 (92.3)	61 (92.4)	110 (90.2)
Гетерозигота, n (%)	20 (4.7)	4 (6.1)	8 (6.6)
Патологическая гомозигота, n (%)	13 (3.1)	1 (1.5)	4 (3.3)
<b>F13</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	346 (81.2)	49 (74.2)	100 (82)
Гетерозигота, n (%)	51 (12)	9 (13.6)	13 (10.7)
Патологическая гомозигота, n (%)	29 (6.8)	8 (12.1)	9 (7.4)
<b>FGB</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	370 (86.9)	56 (84.8)	103 (84.4)
Гетерозигота, n (%)	37 (8.7)	7 (10.6)	14 (11.5)
Патологическая гомозигота, n (%)	19 (4.5)	3 (4.5)	5 (4.1)
<b>ITGA2</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	263 (61.7)	40 (60.6)	89 (73)
Гетерозигота, n (%)	138 (32.4)	21 (31.8)	26 (21.3)
Патологическая гомозигота, n (%)	25 (5.9)	5 (7.6)	7 (5.7)
<b>ITGA3</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	264 (62)	37 (56.1)	74 (60.7)
Гетерозигота, n (%)	112 (26.3)	18 (27.3)	38 (31.1)
Патологическая гомозигота, n (%)	50 (11.7)	11 (16.7)	10 (8.2)
<b>PAI</b>			
Нормальная гомозигота, n (%)	117 (27.5)	16 (24.2)	41 (33.6)
Гетерозигота, n (%)	194 (45.5)	34 (51.5)	54 (44.3)
Патологическая гомозигота, n (%)	115 (27)	16 (24.2)	27 (22.1)

тывания при инсульте. Генетический полиморфизм F2-гена, в частности мутационный вариант G20210A, представляет собой один из распространенных маркеров, ассоциированных с повышенной предрасположенностью к тромбофильным состояниям и церебральной ишемии [13, 14]. Наследственная тромбофилия, ассоциированная с мутацией в гене F5, кодирующем фактор свертывания V, представляет собой наиболее часто встречающийся и самый известный генетический маркер предрасположенности к тромботическим осложнениям. Комбинационный эффект при сочетании носительстве мутаций G20210A и F5 приводит к четырехкратному увеличению риска развития инсульта [4].

### Заключение

Наследственные нарушения в структуре генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, могут выступать этиологическим фактором развития опасных патологических состояний, включая инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболические осложнения и геморрагические нарушения. При этом наиболее выраженные функциональные дефекты наблюдаются у пациентов с гомозиготными вариантами мутаций, что и получило подтверждение в нашем исследовании.

Молекулярно-генетические исследования при диагностике у пациентов с инсультом представляют собой важный инструмент современной медицины. Они позволяют объективно оценить вклад генетических факторов в развитие заболевания, разработать персонализированную тактику лечения, оптимизировать профилактику тромботических осложнений [4].

Современные исследования акцентируют внимание на роли генетических маркеров системы гемостаза в формировании риска цереброваскулярных нарушений. Выявление полиморфизмов имеет существенное значение для определения индивидуального риска развития заболевания, выбора оптимальной антитромботической терапии, предупреждения повторных сосудистых событий. Изучение генетических маркеров представляет собой приоритетное направление не только в неврологии, но и в современной ангиологии.

Генетический риск тромбообразования существенно усиливается при сочетании с другими наследственными нарушениями и наличием фенотипических состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией. Эпидемиологическая ситуация по цереброваскулярным нарушениям остается напряженной, несмотря на достижения медицинской науки. Это обусловлено целым комплексом факторов, в числе которых трансформация образа жизни в индустриально развитых странах, возрастание психоэмоциональных нагрузок, нарушения в характере питания [6].

Таким образом, внедрение генетического скрининга в рутинную клиническую практику открывает новые возможности для профилактики и ранней диагностики цереброваскулярных нарушений, способствуя формированию эффективных стратегий превентивной медицины.

### Литература

1. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, 2024. – Текст: электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack, 2024. – Text: electronic // Ministry of Health of the Russian Federation: official website. In Russian]. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/814_1).
2. Николаев В.А. и др. Инсульт: статистика и динамика заболеваемости в России // Менеджер здравоохра-
3. Фирсов К.В. и др. Генетически детерминированные причины инсульта у молодых пациентов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 1. – С. 102–109. [Firsov K.V. et al. Genetically determined causes of stroke in young patients // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2019. – V. 119. – No 1. – P. 102–109. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro2019119011102.
4. Дутова Т.И. и др. Генетический паспорт как основа первичной и вторичной профилактики инфаркта мозга у лиц молодого возраста // Лечащий врач. – 2023. – № 7–8. – С. 45–51. [Dutova T.I. et al. Genetic passport as a basis for primary and secondary prevention of cerebral infarction in young people // The Attending Physician. – 2023. – No 7–8. – P. 45–51. In Russian]. DOI: 10.51793/OS.2023.26.8.007.
5. Dicks A.B. et al. A comprehensive review of risk factors and thrombophilia evaluation in venous thromboembolism // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – V. 13. – No 2. – P. 362. DOI: 10.3390/jcm13020362.
6. Oyovwi M.O. et al. The role of genetics in stroke risk and outcome: a review of current evidence // Brain and Behavior. – 2025. – V. 15. – No 10. – P. e70820. DOI: 10.1002/brb3.70820.
7. Cui L. et al. Relationship among homocysteine, inflammation and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2021. – V. 17. – P. 3607–3616. DOI: 10.2147/NDT.S333753.
8. Prasad M.K. et al. Association of fibrinogen with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // Cureus. – 2023. – V. 15. – No 1. – P. e34335. DOI: 10.7759/cureus.34335.
9. Meng H. et al. Association between MTHFR polymorphisms and the risk of essential hypertension: an updated meta-analysis // Frontiers in Genetics. – 2021. – V. 12. – P. 698590. DOI: 10.3389/fgene.2021.698590.
10. Fang J. et al. Contribution of factor VII polymorphisms to coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2021. – V. 208. – P. 106836. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106836.
11. Jalel A. et al. Association of Bgl II 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 // Biological Research for Nursing. – 2021. – V. 23. – No 3. – P. 408–417. DOI: 10.1177/1099800420977685.
12. Dayco J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism presenting as recurrent ischemic stroke: the microthrombi shower // Cureus. – 2022. – V. 14. – No 4. – P. e23828. DOI: 10.7759/cureus.23828.
13. Li C. et al. The associations of candidate gene polymorphisms with aspirin resistance in patients with ischemic disease: a meta-analysis // Human Genomics. – 2024. – V. 18. – No 1. – P. 135. DOI: 10.1186/s40246-024-00699-1.
14. Castrichini M. et al. Pharmacogenetics of antiplatelet therapy // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2023. – V. 63. – No 1. – P. 211–229. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-092701.