



С. П. Боткин



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

3

2012

Сведения об авторе:

Абдуллаев Адалят Юсиф оглы — канд. мед. наук, зав. отд-нием пульмонологии; e-mail: dr_adalyat@adanet.az

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснова Ю. Н. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2006; 1: 54—56.
2. Чучалин А. Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. (Федеральная программа). Практ. руководство для врачей. 2-е изд. М.; 2004
3. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2007
4. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004; 59 (Suppl. 1): 1—232.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2006 (www.goldcopd.com).
6. Гримайлова Е. В., Краснова Ю. Н., Петухова Е. А. и др. Частота курения среди работников промышленного предприятия. Сб. тезисов 15-го нац. конгресса по болезням органов дыхания; 1-го Учредительного конгресса Евроазиатского респираторного общества. 2005: 150.
7. Косарев В. В., Бабанов С. А. Тенденции формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости (по данным эпидемиологических исследований). Пульмонология 2006; 3: 119—124.
8. Тулегенова Л. М., Бегимбетова Р. С. Распространенность табакокурения среди больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести. В кн.: Сборник трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань; 2007: 163.
9. Алтынбаева Е. И., Егоров А. Н. Особенности течения заболеваний органов дыхания у работников крупного химико-металлургического предприятия. В кн.: Сборник работ IV Конгресса пульмологов Урал. федерального округа. Челябинск; 2004: 3—6.
10. Косарев В. В. Профессиональные болезни (диагностика, лечение, профилактика). Учеб.-метод. пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Самара; 2006: 72.
11. Смирнова О. В., Александрова М. С. Современная реабилитация больных с профессиональными хроническими заболеваниями легких. В кн.: Профессия и здоровье: Материалы IV Всероссийского конгресса. М.; 2005: 294.
12. Судаков О. В., Цуканов А. М., Есауленко И. Э. Риск возникновения патологии внутренних органов у рабочих горно-рудного производства. Систем. анализ и управл. в биомед. системах: Журн. практ. и теорет. биол. и мед. 2006; 2: 962—966.
13. Grimailova E. V. Risk factors for COPD. Eur. Respir. J. (Abstracts of the ERS Annual Congress. Munich. Germany). 2006; 28 (Suppl. 50): 448.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.; 2000

Поступила 23.12.10

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.831-005.4-036.11-053.81-092:612.115.6.05

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ 5,10-МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ, ПРОТРОМБИНА И V ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Л. А. Добрынина¹, Л. А. Калашишникова¹, Н. Л. Патрушева², Т. Ф. Коваленко², Л. И. Патрушев²

¹Научный центр неврологии РАМН, Москва, ²ГУ РАН Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Обследованы 142 пациента (87 женщин, 55 мужчин) молодого возраста (средний возраст $36,2 \pm 8,3$ года), перенесших ишемический инсульт, причиной которого послужили диссекция (Д) церебральных артерий (у 37 больных), антифосфолипидный синдром — АФС (у 55), кардиогенная эмболия — КЭ (у 11 больных). У 39 больных причина ИИ осталась неизвестной (криптогенный инсульт). Методом полимеразной цепной реакции исследовали мутации в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), протромбина и V фактора свертывания крови (лейденская мутация). Их частота при Д составила соответственно 38, 0 и 3%, при АФС — 55, 9 и 13%, при КЭ — 73, 9 и 0%, при инсульте неустановленного генеза — 57, 5 и 0%, в контроле (30 молодых здоровых доноров) — 43%, 0%, 0%. Мутации в гене МТГФР при кардиогенной эмболии, в гене протромбина при АФС и КЭ, лейденская мутация при АФС встречались чаще, чем в контроле ($p < 0,05$). Все мутации чаще обнаруживались при АФС/КЭ, чем при Д ($p < 0,05$). Частота мутаций при криптогенном инсульте значимо не отличалась от таковой в контроле ($p > 0,05$). Проведенная работа показала, что исследованные мутации не имеют значения в генезе криптогенного инсульта. Мутация в гене протромбина и лейденская мутация могут усиливать тромбогенный потенциал при АФС и КЭ. Роль мутации в гене МТГФР в генезе кардиогенного инсульта нуждается в уточнении в большем числе случаев.

Ключевые слова: ишемический инсульт в молодом возрасте, полиморфизм генов, метилентетрагидрофолатредуктаза, лейденская мутация, тромбофилии

POLYMORPHISM OF 5,10-METHYLENETETRAHYDROPHOLATE REDUCTASE, PROTHROMBIN, AND COAGULATION FACTOR V GENES IN YOUNG PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

L. A. Dobryнина¹, L. A. Kalashnikova¹, N. L. Patrusheva², T. F. Kovalenko², L. I. Patrushev²

¹Neurological Research Centre, Moscow, ²M.M.Shemyakin and Yu.A.Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry

The study included 142 patients (87 women, 55 men) (mean age 36.2 ± 8.3 yr) after ischemic stroke caused by dissection of cerebral arteries (D) ($n=37$), anti-phospholipid syndrome (APS) ($n=55$) or cardiogenic embolism (CE) ($n=11$). Stroke of unknown origin (cryptogenic) was diagnosed in 39 patients. Mutations of 5,10-methylenetetrahydropholate reductase (MTGPR), prothrombin, and coagulation factor V genes were documented by PCR in 38, 0, 3% of D cases, 55, 9, 13% of APS cases, 73, 9, 0 CE cases, 57, 5, 0% of cases with cryptogenic stroke compared with 43, 0, 0% in controls. Mutations in MTGPR gene in CE cases, prothrombin gene in APS and CE cases, coagulation factor V gene in APS cases occurred more frequently

than in control ($p < 0.05$). They were more frequent in APS/CE than in D ($p < 0.05$). Mutation rate in cryptogenic stroke was not significantly different from that in control ($p < 0.05$). It is concluded that the above mutations are not involved in pathogenesis of cryptogenic stroke, whereas those of prothrombin and coagulation factor V genes may enhance the thrombotic potential in APS and CE patients. The role of MTGPR gene mutation in pathogenesis of cardiogenic stroke needs clarification.

Key words: ischemic stroke in young subjects, gene polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, prothrombin, leiden mutation, thrombophilia

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении причин ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста (моложе 45 лет). Они существенно отличаются от таковых в более старших возрастных группах, где доминируют артериальная гипертония и атеросклероз, роль которых у молодых больных незначительна. Основными причинами ИИ в молодом возрасте служат диссекция (расслоение) стенки церебральных артерий, кардиогенная эмболия, антифосфолипидный синдром, реже — артериокоагулопатии при диффузных заболеваниях соединительной ткани, болезнь Мойя-Мойя, артерииты, ассоциированные с инфекцией вирусом Varicella Zoster, ВИЧ-инфекцией, сифилисом и другими инфекциями, церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией и др. [1—3]. Несмотря на повышение уровня наших знаний и расширение методических возможностей, позволивших улучшить диагностику ИИ у молодых пациентов, в 22—35% случаев он остается нераскрытым даже после тщательного клинического и инструментально-лабораторного обследования — «криптогенный инсульт» [4—7]. Очень часто в этих случаях предполагается, что причиной инсульта является наследственная тромбофилия (гиперкоагуляция), поскольку у части больных при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий, которая, как правило, рассматривается как следствие внутрисосудистого тромбоза. У части пациентов изменения в артериях головного мозга не обнаруживают, что нередко объясняют спонтанным лизисом тромба в остром периоде либо тромбозом артерий небольшого калибра, визуализация которых при магнитно-резонансной ангиографии затруднена. Эти объяснения также предполагают возможность наследственной тромбофилии как причины ИИ. Клиническое предположение о тромбофилии влечет за собой исследование мутаций в генах, влияющих на гемостаз и тонус сосудистой стенки. В связи с тромбофилиями в последнее время активно исследуются лейденская мутация в гене фактора V (FV Leiden), мутация 20210G → A в гене протромбина и полиморфизм 677 C → T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) [8—15].

Мутация 1691G → A FV Leiden, впервые описанная в 1994 г. R. Bertina и соавт. [8], ассоциируется с рецидивирующими венозными тромбозами, особенно у гомозиготных носителей или при сочетании указанной мутации с мутацией в гене протромбина [14, 16—18]. Мутация ведет к нарушению распознавания активированным протеином C главного сайта расщепления полипептидной цепи фактора V (резистентности к активированному протеину C), что способствует дальнейшей беспрепятственной активации протромбина. Распространенность этой мутации составляет 4—5% для европейской [19] и 2,6% для русской [20] популяции. Мутация в гене 20210G → A протромбина (фактор II) была впервые описана в 1996 г. S. Rooff и соавт. [21], которые показали ее сочетание с умеренным повышением риска венозного тромбоза вследствие повышения уровня протромбина. Распространенность указанной мутации составляет 1—4% для европейской [22] и 1,7% для русской [20] популяции. Полиморфизм 677 C → T в гене МТГФР описан в 1995 г. P. Frosst и соавт. [11]. Наличие T-аллеля сопровождается тер-

мобильностью и снижением активности мутантной МТГФР — фермента, участвующего в метаболизме гомоцистеина — серосодержащей аминокислоты, высокий уровень которой сопровождается повреждением эндотелия и влияет на плазменные факторы крови, приводя к прокоагулянтному состоянию [23]. Распространенность указанного полиморфизма в гетерозиготном состоянии для русской популяции составляет 39%, а его гомозиготной T/T-формы — 8,5% [20]. Данные о связи указанных мутаций с риском развития артериальных тромбозов, включая церебральные (а для полиморфизма в гене МТГФР — и венозных тромбозов) крайне противоречивы [24—26]. Во многом это связано с тем, что исследование указанных мутаций проводится при ИИ в целом, без учета его генеза или того, что причина остается неустановленной.

Цель исследования — изучение частот и клинического значения мутаций в генах V фактора свертывания крови, протромбина и МТГФР в генезе разных подтипов ИИ у молодых пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 142 пациента (87 женщин и 55 мужчин), перенесших ИИ в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $36,2 \pm 8,3$ года).

Диагноз ИИ во всех случаях был подтвержден магнитно-резонансной томографией и/или компьютерной томографией головного мозга. Генез инсульта уточняли на основе клинического и инструментально-лабораторного обследования, включающего ЭКГ, трансторакальную и/или чреспищеводную эхокардиографию, исследование сосудов головного мозга (дуплексное сканирование, магнитно-резонансную ангиографию, реже — компьютерную или пункционную контрастную ангиографию), исследование антител к фосфолипидам (антител к кардиолипину, волчаночного антикоагулянта), агрегацию тромбоцитов, коагулограмму, биохимическое исследование крови, реакции Вассермана, исследование на ВИЧ, по показаниям — антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, антитела к вирусу Varicella Zoster.

Стратификация причин ИИ проводилась согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [27]: атеросклероз крупных сосудов; кардиоэмболия; патология мелких сосудов (чаще всего вследствие артериальной гипертонии); другая уточненная причина (диссекция церебральных артерий, гиперкоагуляция, болезнь Мойя-Мойя и др.); инсульт неуточненной этиологии (криптогенный ИИ). Причины ИИ у обследованных больных были следующими: диссекция церебральных артерий — у 37 (26%) больных, антифосфолипидный синдром (АФС) — у 55 (39%), кардиогенная эмболия — у 11 (8%); у 39 (27%) больных причина ИИ оставалась неустановленной. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров молодого возраста.

Исследование генотипов у пациентов проводили стандартным методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфическими зондами [28]. При статистической обработке использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для сопоставления относительных частот применяли Т-критерий для пропорций.

Частоты исследованных генотипов (в%) у больных с ИИ разного генеза в молодом возрасте

Ген, мутация	Генотип	1-я — диссекция (n = 37)	2-я — АФС (n = 55)	3-я — кардиоэм- болия (n = 11)	4-я — неясный генез (n = 39)	5-я — доноры (n = 30)
МТГФР, 677С → Т	С/Т+Т/Т	38	55*(1)	73*(5, 1)	57	43
	С/Т	33	45	73	43	33
	Т/Т	5	10	0	14	10
Протромбин, 20210G → А	G/A+A/A	0	9*(5, 1)	9*(5)	5	0
	G/A	0	9	9	5	0
	A/A	0	0	0	0	0
Фактор V, FV Leiden, 1691G → А	G/A+A/A	3	13*(5, 1, 4)	0	0	0
	G/A	3	13	0	0	0
	A/A	0	0	0	0	0

Примечание. * — статистически значимые различия показателей между группами (группы обозначены цифрами).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования генотипов у больных молодого возраста с ИИ разной этиологии и криптогенным ИИ представлены в таблице, из которой видно, что суммарные показатели генотипов (гетерозиготного — С/Т или G/A и гомозиготного — Т/Т или A/A) по генам МТГФР, протромбина и фактора V у больных с диссекцией церебральных артерий как причиной ИИ составили соответственно 38, 0 и 3%; при АФС — 55, 9 и 13%, при кардиогенной эмболии — 73, 9 и 0%, при инсульте неустановленного генеза — 57, 5 и 0%, в контроле — 43, 0 и 0%. Статистически значимые отличия от нормы касались более частого обнаружения полиморфизма 677С → Т в гене МТГФР при кардиогенной эмболии, мутации 20210G → А в гене протромбина при АФС и кардиогенной эмболии, а также FV Leiden при АФС. Частота мутантных генотипов при криптогенном инсульте значимо не отличалась от таковой в контроле ($p > 0,05$). Исследованные мутации чаще выявлялись при АФС и кардиогенной эмболии, чем при диссекции ($p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что частота мутаций в генах МТГФР, протромбина и FV Leiden у больных молодого возраста с криптогенным инсультом не отличалась статистически значимо от таковой у здоровых доноров. В связи с этим указанные мутации не могли быть причиной ИИ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска причин ИИ у этой категории больных и не являются основанием для назначения антикоагулянтов с целью вторичной профилактики.

Результаты проведенного исследования и сделанный на их основе вывод о незначимости исследованных мутаций в генезе ИИ неустановленной этиологии у молодых пациентов согласуется с данными Н. Austin и соавт. [4]. Обследовав 67 больных молодого возраста с криптогенным ИИ, авторы не нашли его связи с мутациями в генах протромбина, МТГФР и FV Leiden, а также в генах ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы эндотелия, активатора тканевого плазминогена, ингибитора активатора тканевого плазминогена и фибриногена [4]. Данные других авторов о роли обсуждаемых мутаций в развитии ИИ неоднородны. Х. Xin и соавт. [26] показали, что FV Leiden и мутация в гене протромбина не ассоциируются с повышенным риском развития ИИ в молодом возрасте, тогда как полиморфизм 677С → Т гена МТГФР повышает его в 1,44 раза. S. Moskau и соавт. [29] показали, что мутация в

гене протромбина не сочетается ни с одним из подтипов ИИ ни в какой возрастной категории больных. В отличие от этого мутация FV Leiden чаще всего обнаруживалась при кардиоэмболическом инсульте. Метаанализ результатов генетических исследований в 18 000 случаев ИИ разного генеза и среди 5000 здоровых лиц, проведенный J. Casas и соавт. [24], показал, что мутации в гене протромбина, МТГФР и FV Leiden повышают риск ИИ в 1,33—1,44 раза. У новорожденных и детей младшего возраста клиническая значимость мутаций, по-видимому, отличается от таковой у взрослых: предполагается, что наличие FV Leiden повышает риск развития ИИ в 5 раз [30, 31]. Некоторая разнородность и противоречивость данных разных авторов, по-видимому, является следствием того, что анализ результатов генетических исследований часто проводится без учета подтипа ИИ и возраста больных. Влияние этих факторов на результаты генетического исследования было показано в настоящей работе. Так, все три исследованные мутации достоверно чаще встречались при ИИ, обусловленном АФС и кардиогенной эмболией, чем при ИИ, причиной которого послужила диссекция церебральных артерий. Поскольку общей чертой АФС и кардиогенной эмболии является наклонность к тромбозам, которая не характерна для диссекции, можно предположить, что мутации усиливают прокоагулянтную тенденцию, имеющуюся при АФС и кардиогенной эмболии. Не исключено, что эта тенденция в большей степени реализуется в периферической венозной системе, а не на уровне артерий головного мозга. Основанием для такого предположения служат результаты наших предыдущих исследований, в которых было показано, что тяжесть цереброваскулярной патологии, оцененная по частоте повторных ИИ и преходящих нарушений мозгового кровообращения, не различалась у больных АФС, имеющих обсуждаемые мутации и не имеющих их. Вместе с тем у больных АФС с мутациями имелась тенденция к более частому развитию периферических венозных тромбозов [32, 33]. Взаимосвязь носительства мутаций в генах факторов свертывания крови II и V с развитием венозных тромбозов хорошо известна из литературы [8, 14, 16—18, 21]. В отличие от этого их ассоциация с церебральными артериальными тромбозами большинством исследованных не подтверждается [4, 13, 25, 26, 29, 34] либо характеризуется как умеренная для мутации в гене фактора свертывания крови II или V [12, 24]. Обсуждение роли выявленных мутаций в развитии кардиоэмболического инсульта преждевременно в связи с небольшим числом обследованных нами больных с этим подтипом инсульта.

та. Следует лишь отметить, что S. Moskau и соавт. [29] показали, что FV Leiden чаще обнаруживается при кардиоэмболическом инсульте.

В заключение следует еще раз отметить, что исследованные нами мутации в генах МТГФР, протромбина и FV Leiden не являются причиной ИИ неясной этиологии у больных молодого возраста. Их обнаружение не служит основанием для прекращения дальнейшего поиска

причины ИИ и не является показанием для назначения антикоагулянтов с целью вторичной профилактики. Мутации могут обнаруживаться у больных молодого возраста с установленной причиной ИИ, причем чаще всего при ИИ, связанном с прокоагулянтным состоянием (АФС, кардиогенная эмболия). Патогенетическая роль этих мутаций в усилении склонности к артериальным церебральным тромбозам, однако, не доказана.

Сведения об авторах:

Добрынина Лариса Анатольевна — канд. мед. наук, науч. сотрудник; e-mail: dobrla@mail.ru

Калашникова Людмила Андреевна — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотрудник

Патрушев Лев Иванович — д-р биол. наук, проф., гл. научн. сотрудник

Коваленко Татьяна Федоровна — мл. научн. сотрудник

Патрушева Наталья Львовна — инженер-исследователь

ЛИТЕРАТУРА

1. **Arnold M., Halpern M., Meier N.** et al. Age-dependent differences in demographics, risk factors, co-morbidity, etiology, management, and clinical outcome of acute ischemic stroke. *J. Neurol.* 2008; 255 (10): 1503—1507.
2. **Kristensen B., Malm J., Carlberg B.** et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18—44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702—1709.
3. **Lee T.-H., Hsu W.-C., Chen C.-J., Chen S.-T.** Etiologic study of young ischemic stroke in Taiwan. *Stroke* 2002; 33: 1950—1955.
4. **Austin H., Chimowitz M. I., Hill H. A.** et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke* 2002; 33: 2762—2769.
5. **Palleiro O., López B. C.** Etiologic subtypes of ischemic stroke in young adults aged 18 to 45 years: a study of a series of 93 patients. *Rev. Clin. Esp.* 2008; 208 (3): 168.
6. **Putala J., Metso A. J., Metso T. M.** Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009; 40 (4): 1195—1203.
7. **Rasura M., Spalloni A., Ferrari M.** et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (2): 146—152.
8. **Bertina R. M., Koeleman B. P., Koster T.** et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64—67.
9. **Dichgans M.** Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (2): 149—161.
10. **Dichgans M., Markus H. S.** Genetic Association Studies in Stroke. Methodological issues and proposed standard criteria. *Stroke* 2005; 36: 2027—2031.
11. **Frosst P., Blom H. J., Milos R.** et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [letter]. *Nature Genet.* 1995; 10: 111—113.
12. **Kim R. J., Farzanch-Far A.** Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am. Heart. J.* 2003; 46 (6): 48—57.
13. **Lopaciuk S., Bykowska K., Kwiecinski H.** et al. Factor V Leiden, prothrombin gene G20210A variant, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype in young adults with ischemic stroke. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 7 (4): 346—350.
14. **Stefano V., Martinelli I., Mannucci P. M.** et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 801—806.
15. **Tonk M., Haan J.** A review of genetic causes of ischemic and hemorrhagic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257 (1—2): 273—279.
16. **Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P.** et al. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 330—337.
17. **Ridker P. M., Hennekens C. H., Lindpaintner K.** et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 912—917.
18. **Simioni P., Prandoni P., Lensing A. W.** et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 399—403.
19. **Zivelin A., Griffin J. H., Xu X.** et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood* 1997; 89: 397—402.
20. **Калашникова Е. А., Кокаровцева С. Н., Коваленко Т. Ф.** и др. Частоты мутаций в генах V фактора (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. *Мед. генетика* 2006; 5 [7 (49)]: 27—29.
21. **Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H.** et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698—3703.
22. **Rosendaal F. R., Doggen C. J., Zivelin A.** et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 706—708.
23. **Guba S. C., Fonseca V., Fink L. M.** Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin. Thromb. Haemost.* 1999; 25: 291—309.
24. **Casas J. P., Hingorani A. D., Bautista L. E.** et al. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: Thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1652—1661.
25. **Sykes T. C. F., Fegan C., Mosquera D.** Thrombophilia, polymorphisms, and vascular disease. *J Clin Pathol: Mol. Pathol.* 2000; 53: 300—306.
26. **Xiao-Yu Xin, Yan-Yan Song, Jian-Fang Ma** et al. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. *Thromb. Res.* 2009; 124: 619—624.
27. **Adams H. P. Jr., Bendixen B. H., Kappelle L. J.** et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35—41.
28. **Патрушев Л. И.** Наследственные заболевания человека как часть проблемы изменчивости генома эукариот: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
29. **Moskau S., Smolka K., Semmler A.** et al. Common genetic coagulation variants are not associated with ischemic stroke in a case control study. *Neurol. Res.* 2010; 32 (5): 519—522.
30. **Gunther G., Junker R., Strater R.** et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2437—2441.
31. **Gottl-Nowak U., Strater R., Heinecke A.** Lipoprotein(a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678—3682.
32. **Калашникова Л. А., Патрушев Л. И., Коваленко Т. Ф.** и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте и мутации генов фактора V (мутация Лейдена), протромбина, и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы. *Журн. неврол. и психиатр.* 2003; 9: 116.
33. **Калашникова Л. А., Добрынина Л. А., Патрушева Н. Л.** и др. Мутации генов, сочетающиеся с тромбозами, при ишемическом инсульте у больных с первичным антифосфолипидным синдромом. *Тер. арх.* 2005; 10: 49—53.
34. **Madonna P., de Stefano V., Coppola A.** et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33 (1): 51—56.

Поступила 14.10.11