

С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, А.В. Игнатьева, М.М. Попов

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТКИ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (Клиническое наблюдение)

УДК 616-005.5

Представлен случай ишемического инсульта у молодой пациентки на фоне тромбоза базилярной артерии, в результате которого развилась тяжелая общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика. Установлено носительство трех вариантов полиморфизмов генов, ассоциированных с риском тромбоза и ишемического инсульта: генотип GA полиморфизма – 455 G>A гена *FGB*, генотип CT полиморфизма 807 C>T гена *ITGA2*, генотип 4G/4G полиморфизма 5G>4G гена *PAI-I*. Тромбофилия на фоне носительства данных генетических вариантов в сочетании с антифосфолипидным синдромом, измененным иммунным статусом явились предрасполагающими факторами развития ишемического инсульта в вертебро-базилярной системе у пациентки в молодом возрасте.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, вертебро-базилярная система, тромбоз, гены *FV*, *FII*, *FVII*, *FXIII*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-I*.

We present the case report of ischemic stroke in the young patient with basilar artery thrombosis and severe neurological symptoms. It was found the carrying of the three polymorphisms associated with the thrombosis and ischemic stroke risk: genotype GA polymorphism – 455 G> A gene *FGB*, genotype CT polymorphism 807 C> T *ITGA2* gene, 4G / 4G genotype of polymorphisms 5G> 4G gene *PAI-I*. Thrombophilia due to the carrying of these genetic variants in combination with an antiphospholipid syndrome, altered immune status, were predisposition factors of vertebro-basilar's system ischemic stroke in the young patient.

**Keywords:** ischemic stroke, vertebra-basilar system, thrombosis, *FV* gene, *FII*, *FVII*, *FXIII*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-I* gene.

**Введение.** Большинство инсультов является мультифакториальными заболеваниями, в патогенезе которых имеют значение сочетание нескольких факторов риска, в том числе генетических. Несмотря на достигнутые в последнее время значительные успехи в диагностических технологиях, значительная доля инсультов в настоящее время расцениваются как криптогенные, то есть как заболевание неизвестной этиологии. Определение возможной причины инсульта, особенно в молодом возрасте, предполагает проведение обширного комплекса диагностических мероприятий, в том числе молекулярно-генетических. Несмотря на ограниченное применение данных молекулярно-генетического исследования в клинической практике, обследование на носительство известных вариантов полиморфизмов генов риска может быть полезным для понимания патогенетических механизмов заболевания и выбора адекватного лечения и эффективной вторичной профилактики инсульта. В данной статье мы представляем клинический случай ишемического инсульта на фоне тром-

боза базилярной артерии у молодой пациентки с интерпретацией предполагаемых генетических факторов риска.

**Клиническое наблюдение.** Пациентка Р., 21 год, находилась на лечении в Региональном сосудистом центре (Якутск) с диагнозом: Ишемический инсульт в вертебро-базилярной системе на фоне тромбоза базилярной артерии.

Пациентка была госпитализирована по экстренным показаниям, в тяжелом состоянии. Заболевание развилось остро, на фоне физических нагрузок (занятий в тренажерном зале): появились жалобы на головную боль, головокружение, тошноту, общую слабость. Артериальное давление было зафиксировано на уровне 108/60 мм рт. ст., пульс 112 уд./мин. В анамнезе: состояла на учете у эндокринолога по поводу эндемического зоба, постоянно принимает препараты йода, других хронических заболеваний нет, артериальное давление со склонностью к гипертонии (до 90/60 мм рт. ст.). Прием оральных контрацептивов отрицает, беременностей не было. Родственники первой линии здоровы, двоюродный брат пациентки перенес субарахноидальное кровоизлияние на фоне разрыва артериальной аневризмы, по поводу чего был прооперирован.

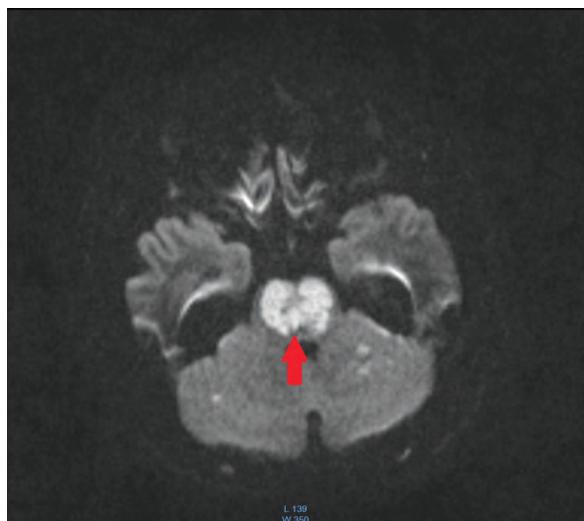
Состояние пациента при поступлении в стационар тяжелое. В соматическом статусе патологических отклонений не выявлено. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной

окраски. В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика с угнетением сознания до сопора; нарушения черепно-мозговой иннервации в виде бульбарных нарушений (анастрдия, дисфагия, афония), глазодвигательных нарушений (расходящийся страбизм), двигательных нарушений (глубокий тетрапарез с плегией в нижних конечностях, двусторонние патологические пирамидные знаки), умеренный менингеальный синдром.

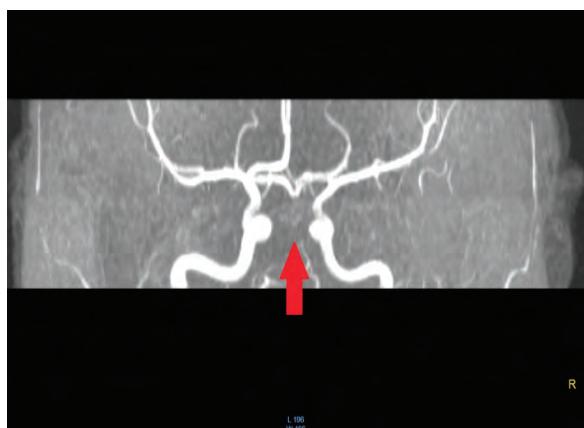
При обследовании на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализированы зоны острой ишемии в области моста размерами 2,3 x 2,6 см, и в субтенториальных отделах левого полушария мозжечка размерами 2,1 x 2 см. На скрининговой МР-ангиографии виллизиева круга определяется тотальная окклюзия базилярной артерии. Ток крови в задних мозговых артериях (ЗМА) с обеих сторон сохраняется через задние соединительные артерии (ЗСоА). Заключение МРТ-исследования: Тотальная окклюзия базилярной артерии. Зоны острой ишемии в области моста и в субтенториальных отделах левого полушария мозжечка (рис. 1-2).

Данные клинико-лабораторного обследования в биохимическом анализе крови, кислотно-щелочном составе крови не выявили изменений, уровень калия – 3,2 ммоль/л, натрия – 146 ммоль/л (норма), преходящая гипергликемия до 7,6 ммоль/л, в общем анализе крови – лейкоцитоз  $15,9 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $289 \times 10^9/\text{л}$  (норма), уве-

**ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sa.chugunova@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н. проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ИГНАТЬЕВА Анна Васильевна** – врач-невролог Региональный сосудист. центра РБ№2-Центра экстренной мед. помощи; **ПОПОВ Михаил Михайлович** – зав. отд. МРТ РБ№2-ЦЭМП.



**Рис.1.** Пациентка Р, 21 год. Магнитно-резонансная томография головного мозга, диффузинно-взвешенное изображение, Б-фактор 1000. Зона острой ишемии (стрелка) в области варолиева моста



**Рис.2.** Пациентка Р, 21 год. Магнитно-резонансная томография головного мозга. Время-пролетная ангиография. Отсутствует МР-сигнал от базилярной артерии (стрелка)

личение СОЭ в динамике с 15 до 57 мм/ч. Исследование посева крови на стерильность – роста нет.

Исследование коагулирующих свойств крови: уровень фибриногена в динамике – 2,9-4,2 г/л (норма 2-4 г/л), показатели международного нормализованного отношения (МНО) в динамике – 1,12-1,2, активированное частичное (парциальное) тромбо-пластиновое время (АЧТВ) нарастало на фоне антикоагулянтной терапии (с 23,3 до 63,2), протромбиновый индекс (ПТИ) – 48,4-73,5, тромбиновое время – 15,7 с, протеин C (активируемый фактор свертывания XIV) – 79% (норма 70-130%), протеин S (кофактор протеина C) – 58% (норма 60-140%), Д-димер – 0,27 нг/мл. Уровень волчаночного антикоагулянта – 0,87 усл. ед. (норма 0,8-1,2 усл. ед.).

При иммunoлогическом обследо-

вании волчаночные Леклекти не обнаружены; исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови диагностировало повышенный уровень АСЛО-антистрептолизина (750 МЕ/мл) и СРБ – с-реактивного белка – 48 мг/л; ИФА (иммуноферментный анализ) – выявлены иммуноглобулины G (IgG) цитомегаловируса, вируса простого герпеса; ИФА на ANA (антитела к ядерным антигенам) – не обнаружены; ИФА на ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов) – не обнаружены; ИФА на антифосфолипидный синдром (АФС) – IgG повышенны.

При исследовании сердечно-сосудистой системы на электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм (с преходящей тахикардией до 118 уд./мин), электрическая ось сердца вертикальная, неспецифические изменения миокарда нижней стенки; на суточном мониторировании артериального давления гипертензия не зарегистрирована; ультразвуковое исследование сердца – глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) нормальная, фракция выброса 66%, диастоли-

ческая функция ЛЖ по 1-му типу, митральная регургитация 1-й степени, полости сердца не расширены, зон нарушенной локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных и церебральных артерий выявило снижение кровотока по позвоночным артериям с обеих сторон. Позвоночная артерия малого диаметра обеих сторон. Эхографические признаки функционального вазоспазма по средней мозговой артерии справа, не исключается окклюзия задней мозговой артерии справа.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено в РБ№1-Национальном центре медицины (Якутск). Проведено генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза: полиморфизм 20210 G>A гена *FII* (rs1799963), полиморфизм 1691 G>A гена *FV* (rs6025), полиморфизм 10976 G>A гена *FVII*, полиморфизм G>A гена *FXIII* (rs5985), полиморфизм -455 G>A гена *FGB* (rs1800790), полиморфизм 807 C>T гена *ITGA2* (rs1126643), полиморфизм 1565 T>C гена *ITGB3* (rs5918), полиморфизм 675 5G>4G гена *PAI-I* (rs34857375). Результаты молекулярно-генетического исследования: *FII* 20210 G>A – генотип GG, *FV* 1691 G>A – генотип GG, *FVII* 10976 G>A – генотип GA, *FXIII* G>A – генотип GG, *FGB* -455 G>A – генотип GA, *ITGA2* 807 C>T – генотип CT, *ITGB3* 1565 T>C – генотип TT, *PAI-I* 675 5G>4G – генотип 4G 4G. Пациентка консультирована гематологом в динамике, установлен диагноз: Врожденная тромбофилия, мутации в генах *FVII*, *FGB*, *ITGA2*, *PAI-I*. Вторичный антифосфолипидный синдром, гормониндуцированный.

На МРТ-исследовании головного мозга на 34-е сутки заболевания в области моста определяются остаточные постишемические глиозные изменения на участке размером 2 x 2,5 см. В структуре глиозных изменений определяются мелкие кисты размером до 0,2 см. Определяются глиозные постишемические изменения в левом полушарии мозжечка размером 1 x 0,8 см. Отмечается восстановление кровотока по базилярной артерии. Заключение: Глиозные постишемические изменения в варолиевом мосту и в левом полушарии мозжечка. Восстановление кровотока в базилярной артерии.

Пациентке проводилась интенсивная базовая терапия инсульта, антикоагулянтная, нейропротективная терапия, ноотропы, симптоматическое лечение, ранняя нейрореабилитация. В дальнейшем пациентка получила длительный курс реабилитационного лечения с хорошей положительной динамикой, с регрессом очаговой симптоматики до легкого тетрапареза, дизартрии. Прием антикоагулянтной терапии был продолжен в течение нескольких месяцев.

**Обсуждение.** Представлен клинический случай ишемического инсульта (ИИ) у пациентки молодого возраста. Острое нарушение мозгового кровообращения развилось на фоне окклюзии (тромбоза) крупной артерии вертебробазилярного бассейна, которое вызвало ишемию в стволе мозга и мозжечке. Развилась тяжелая клиническая симптоматика с выраженным общемозговыми и очаговыми проявлениями.

Алгоритм диагностики патогенеза заболевания включал дифференциальный диагноз между диссекцией cerebralных сосудов; кардиоэмбо-

лией на фоне врожденных или приобретенных пороков сердца, нарушений ритма, объемных образований в полости сердца, эндокардита; тромбозом вследствие нарушений коагулирующих свойств крови; антифосфолипидным синдромом различного генеза; системными заболеваниями; васкулитами; сепсисом; врожденными аномалиями церебральных сосудов.

Результаты проведенных исследований позволили исключить кардиальную, септическую причину заболевания, аномалии развития церебральных сосудов. Результаты обследования указывали на некоторые изменения в коагулирующих свойствах крови, изменения в иммунном статусе. Данные изменения могли возникнуть как неспецифическая реакция организма на тяжелое острое заболевание, а могли быть провоцирующим фактором инсульта. Для диагностики врожденных дефектов в системе коагуляции пациентке было проведено генотипирование 8 полиморфизмов генов, ассоциированных с риском тромбозов: полиморфизмы 20210 G>A гена *FII*, полиморфизм 1691 G>A гена *FV*, полиморфизм 10976 G>A гена *FVII*, полиморфизм G>A гена *FXIII*, полиморфизм -455 G>A гена *FGB*, полиморфизм 807 C>T гена *ITGA2*, полиморфизм 1565 T>C гена *ITGB3*, полиморфизм 675 5G>4G гена *PAI-1*.

Диагностика патогенетического типа инсульта чрезвычайно важна для адекватного лечения и вторичной профилактики инсульта. Тем не менее, по данным литературы, от 20 до 40% ишемических инсультов являются криптогенными, то есть с неустановленной (неуточненной) этиологией [2]. Большинство инсультов в настоящее время признаны мультифакториальными заболеваниями, в патогенезе могут иметь значение несколько факторов риска, в том числе генетические. По мнению некоторых авторов, инсульт является полигенным заболеванием [9]. Носительство нескольких полиморфизмов предрасположенности определенных генов может привести к более высокому риску инсульта, чем носительство одного такого полиморфизма [12]. К генам-кандидатам предрасположенности к инсульту относят несколько полиморфных вариантов генов, в том числе генов *FV*, *FII*, *FGA* / *FGB* / *FGG*, *FVII*, *FXIII*A1, *vWF*, *FXII*, *SERPINE1*, *ITGB3* / *PLA1* / *PLA2* / *ITGA2B*, *ITGA2*, *GP1BA*, *ACE*, *AGT*, *NOS3*, *APOE*, *LPL*, *PON1*, *PDE4D*, *ALOX5AP*, *MTHFR*, *MTR* и *CBS* [9].

Наиболее частыми вариантами генов, предрасполагающими к развитию

тромбозов, являются соответствующие полиморфизмы генов фактора V (лейденская мутация), протромбина (фактор II), *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктазы) [3, 4, 10, 11, 15]. Фактор V необходим как кофактор активации фактора Xa, который, в свою очередь, активизирует протромбин. «Лейденская» мутация считается одним из наиболее значимых факторов генетического риска тромбозов [1, 4, 19], генотипы AA и GA данного полиморфизма повышают риск венозного тромбоза и ишемического инсульта, в том числе артериальных тромбозов в молодом возрасте [20].

Протромбин (фактор II) является ключевым белком каскада коагуляции, из которого образуется тромбин, преобразующий фибрин в фибриноген [1]. Полиморфизм G20210A гена *FII* ассоциирован с повышенным уровнем протромбина в плазме и является весьма значимым генетическим фактором риска венозных тромбозов [1, 4, 19]. Варианты GA, AA полиморфизма 20210 G>A гена *FII* ассоциированы с риском ИИ, венозным тромбозом, тромбоэмболией [20].

Полиморфизмы гена *FV* (лейденская мутация), гена протромбина G20210A и дефицит белка S и C вызывают нарушения регулирования образования тромбина. Дефицит антитромбина вызывает снижение нейтрализации тромбина. Оба этих механизма ответственны за венозный тромбоз [4]. Сочетанное наследование двух или более известных мутаций значительно увеличивает риск церебрального венозного тромбоза [4].

Фактор VII (витамин-К-зависимый фактор свертывания VII) связывается с фактором III и в дальнейшем активизирует «внешний» механизм коагуляции при значительном повреждении сосудов. Повышенная активность фактора VII связана с риском тромбозов [1]. В исследовании [14] была показана ассоциация полиморфизмов гена *FVII* (S670C and IVS7 seven or higher) с риском ИИ среди молодых. Генотипы AA10976 G>A гена *FVII* и GA10976 G>A гена *FVII* ассоциированы с понижением уровня фактора VII в крови и снижением риска инфаркта миокарда [20].

Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор) *FXIII*A1 формирует перекрестные связи фибриновых молекул, стабилизируя таким образом тромб. Биологически активная форма состоит из глобул двух типов: альфа и бета. Полиморфизм V34L в альфа-глобуле был ассоциирован с уменьшенным риском венозного тромбоза, инфаркта миокарда и инсульта [1, 5]. Варианты

GT, TT полиморфизма G>A гена *FXIII*A1 (rs5985) ассоциированы с уменьшением риска венозного тромбоза [20].

Повышенные уровни бета-фибриногена (*FGB*) в плазме связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Полиморфизм -455 G>A гена *FGB* ассоциирован с увеличением уровня фибриногена [1, 7], носительство генетических вариантов GA, AA данного полиморфизма значительно увеличивает риск инсульта [20]. В исследовании [12] изучили ассоциацию между риском ИИ и полиморфизмами гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T *MTHFR*, бета-фибриногена *FGB* ( $\beta$ -FGA 455G и T148C), аполипопротеина E (APOE ε2-4), полиморфизмом I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и полиморфизмом G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Результаты этого исследования показали, что ACE I/D и  $\beta$ -FG T148C являются значимыми синергическими вкладчиками в риск ИИ. В частности, комбинации генотипов ACE DD и  $\beta$ -FG 148CC, ACE DD и  $\beta$ -FG 148CT, ACE ID и  $\beta$ -FG 148CC показали ассоциацию с высоким риском ИИ. С учетом потенциальных факторов риска (возраст, пол, семейный анамнез ИИ, артериальная гипертония и сахарный диабет) была обнаружена значительная корреляция между данными комбинациями генотипов и ИИ (OR = 1,57, CI 95%: 1,22-2,02, p<0,001) [12].

Ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) является ингибитором фибринолиза, а также маркером воспаления. Полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* ассоциирован с уровнем *PAI-1* в плазме в разных этнических популяциях [18] и с тромбоэмболизмом [1, 19]. Носительство генетических вариантов 5G/4G и 4G/4G данного полиморфизма повышает уровень *PAI-1* в крови, снижает фибринолитическую активность и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Целью исследования [18] было определить возможную потенциальную связь полиморфизма 4G/5G с уровнем *PAI-1*, риском ИИ у лиц молодого возраста в индийской популяции. Уровень *PAI-1* был значительно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой (p = 0,03). Генетические варианты с участием аллеля 4G полиморфизма 4G/5G показали положительную ассоциацию с риском ИИ (гомозиготный вариант генотипа (p = 0,0013,  $\chi^2$  = 10,303, OR = 3,75), аллель (p = 0,0004,  $\chi^2$  = 12,273; OR = 1,99)). Было также установлено, что гомозиготный вариант 4G/4G ассоциирован с более высокими уровнями *PAI-1* (p=0,005) [18]. Однако в исследо-

вании [17] не установлена ассоциация данного полиморфизма с ИИ у детей впольской популяции, как и в исследовании [16] среди детей в популяции Германии.

Интегрин альфа-2 тромбоцитов (гликобелок IIa) *ITGA2* – основной тромбоцитарный рецептор коллагена. Полиморфизмы *ITGA2* ассоциированы с ишемической болезнью сердца и с инфарктом миокарда [1, 6]. В нескользких исследованиях была изучена связь полиморфизма -C807T гена *ITGA2* (rs1126643) с ИИ, однако результаты были неоднозначными. В работе [8] проведен мета-анализ исследований по ассоциации полиморфизма -C807T гена *ITGA2* (rs1126643) с ИИ, всего 15 исследований с 2242 случаями инсульта и 2408 лицами из контрольных групп. Результаты мета-анализа показали ассоциацию между полиморфизмом -C807T гена *ITGA2* и риском ИИ в азиатской популяции [8]. Варианты СТ, ТТ полиморфизма 807-C>T *ITGA2* ассоциированы с риском ИИ и тромбоэмболий [20]. Для гена *ITGB3* ассоциации с риском сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболии установлены для полиморфизма 1565 T>C *ITGB3* (генотипы СТи СС) [20].

Другое исследование [13] изучило ассоциацию полиморфизмов двух генов интегрина (*ITGA2* и *ITGB3*) с риском ИИ, а также уровнями липидов и липопротеинов в плазме: -807T гена *ITGA2* и T176C гена *ITGB3*. Как и ожидалось, общий холестерин, триглицериды и липопротеин низкой плотности были значительно выше в группе пациентов, чем в группе контроля ( $p<0,05$ ). Частота генотипов и аллелей -C807T *ITGA2* была значимо различна между пациентами и контрольной группой ( $p<0,05$ ), но не было обнаружено различий в частоте генотипов и аллелей для полиморфизма T176C гена *ITGA3*. Аллель Т *ITGA-2* в сравнении с аллелем С имел относительный риск ИИ выше в 1,266 раза (OR=1,226, CI 95%: 1,053-1,428). Также уровень общего холестерина был выше у носителей Т-аллелей в сравнении с неносителями ( $p<0,05$ ). Таким образом, полиморфизм -C807T *ITGA2* ассоциирован с ишемическим инсультом, при этом аллель Т является аллелем восприимчивости к заболеванию [13].

Наследственные тромбофилии с сопутствующими факторами риска, такими как хирургическое вмешательство, травма, длительная иммобилизация, беременность и послеродовый период, прием оральных контрацептивов, антифосфолипидные антитела и гипергомоцистеинемия, могут уве-

личить риск развития тромбоза. Точно так же совместное наследование двух или более известных мутаций также значительно увеличивает риск [4].

Таким образом, пациентке Р., 21 года, с ишемическим инсультом на фоне тромбоза базилярной артерии, было проведено генотипирование наиболее значимых полиморфизмов генов, влияющих на систему гемостаза. При этом было установлено носительство трех вариантов полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбоза и ишемического инсульта (генотип GA полиморфизма -455 G>A гена *FGB*, генотип СТ полиморфизма 807 C>T гена *ITGA2*, генотип 4G/4G полиморфизма 5G>4G гена *PAI-1*). В представленном клиническом случае участие продуктов данных генов в патогенезе заболевания проявилось в виде гиперактивации тромбообразования на вероятно измененном участке эндотелия крупной артерии вертебро-базилярного бассейна. Вклад в развитие заболевания внесли генетически обусловленная тромбофилия в сочетании с измененным иммунным статусом, антифосфолипидным синдромом. В данном клиническом случае необходимо длительное наблюдение за пациенткой с контролем коагулирующих свойств крови, иммунного статуса в динамике, липидного спектра крови, общеклинических исследований, продолжить прием антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики инсульта.

## Литература

1. Торшин, И. Ю Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Трудный пациент. – 2008. – 34. – С.28-35.
2. Шамалов Н.А. Криптогенный инсульт / Н.А. Шамалов, М.А. Кустова // Неврология,нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №6 (2S) – С.42-49.
3. A Study on Hereditary Thrombophilia and Stroke in a Cohort from Sri Lanka / Kalpage H.A., Sumathipala D.S., Goonasekara H.W. [et al] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2016. – №25(1):102-9. – doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovascdis.2015.08.042. Epub 2015 Oct 27.
4. Ahmad A. Genetics of cerebral venous thrombosis / A. Ahmad// J Pak Med Assoc. – 2006 – №56(11). – P.488-490.
5. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction / Kohler H.P., Stickland M.H., Ossei-Gerning N. [et al] // ThrombHaemost. – 1998. – №79: 1. – P.8-13.
6. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study / Moshfegh K., Wuillemin W.A., Redondo M. [et al] // Lancet. – 1999. – №353: 9150. – P.351-354.
7. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke / Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. [et al] // Stroke. – 2003. – №34: 4. – P.886-891.
8. Genetic polymorphism of *ITGA2* C807T can increase the risk of ischemic stroke / Wu G., Xi Y., Yao L. [et al] // Int J Neurosci. – 2014. – №124(11). – P.841-851. – doi: 10.3109/00207454.2013.879718. Epub 2014 Feb 13.
9. Genetic polymorphisms for the study of multifactorial stroke / Bersano A., Ballabio E., Bresolin N., Candelise L // Hum Mutat. – 2008. – 29(6). – P. 776-795. – doi: 10.1002/humu.20666.
10. Hereditary Thrombophilia and thrombotic events in pregnancy: single-center experience / Coriu L., Ungureanu R., Talmaci R. [et al] // J Med Life. – 2014. – №7(4). – P.567-571.
11. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults / Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C. [et al] // Thromb Haemost. – 2000. – №83(2) – P.229-233.
12. Interactions among Candidate Genes Selected by Meta-Analyses Resulting in Higher Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population / Luo M., Li J., Sun X. [et al] // PLoS One. – 2015. – No. 28;10(12): e0145399. – doi: 10.1371/journal.pone.0145399. eCollection 2015.
13. Polymorphism in Integrin *ITGA2* is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals / Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L. [et al] // Balkan Med J. – 2014. – №. 31(1). – P.55-59. – doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993. Epub 2014 Mar 1.
14. Polymorphisms in the factor VII gene and ischemic stroke in young adults / Lopaciuk S., Windyga J., Watala C.W. [etal] // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2010. – 21(5). – P.442-447. – doi: 10.1097/MBC.0b013e3283389513.
15. Risk of cerebral venous thrombosis and novel gene polymorphisms of the coagulation and fibrinolytic systems / Lichy C., Dong-Si T., Reuner K. [et al] // J Neurol. – 2006. – №. 253(3). – P.316-320. Epub 2005 Sep 16.
16. The plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 promoter 4G/4G genotype is not associated with ischemic stroke in a population of German children / Nowak-Göttl U., Sträter R., Kosch A. [et al] // Eur J Haematol. – 2001. – №66(1). – P.57-62.
17. The plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in determining the risk of pediatric ischemic stroke--case control and family-based study / Balcerzyk A., Źak I., Emich-Widera E. [et al] // Neuropediatrics. – 2011. – №42(2). – P. 67-70. – doi: 10.1055/s-0031-1279785. Epub 2011 Jun 6.
18. The Role of PAI-1 4G/5G Promoter Polymorphism and Its Levels in the Development of Ischemic Stroke in Young Indian Population / Akhter M.S., Biswas A., Abdullah S.M. [et al] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2017. – 1:1076029617705728. – doi: 10.1177/1076029617705728. [Epub ahead of print].
19. Torshin, I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine / I.Yu. Torshin– Nova Biomedical Books: NY, USA, 2007. – P.35-67. – ISBN: 1600217524.
20. Генетика: тромбофилия [электронный ресурс] – Режим доступа: [http://dna-technology.ru/files/images/Trombofiliya\\_prew.pdf](http://dna-technology.ru/files/images/Trombofiliya_prew.pdf) – дата обращения (18.07.2017)