

Ишемический инсульт у женщин в Дагестане: лабораторные и генетические аспекты

К. Б. Манышева

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Инсульт на протяжении десятилетий сохраняет лидирующие позиции среди причин смертности населения во всем мире. Несмотря на совершенствование методов диагностики, для 40 % пациентов, перенесших ишемический инсульт, не удается установить его причины. Высокая частота случаев инсульта остается серьезной проблемой системы здравоохранения, требующей к себе повышенного внимания и разработки новых профилактических стратегий.

Цель исследования: установить связь некоторых модифицируемых и немодифицируемых факторов с возникновением ишемического инсульта у женщин в Республике Дагестан.

Методы. В работе использован дизайн одномоментного сплошного исследования. В исследование были включены 75 женщин в остром периоде ишемического инсульта и 35 женщин, проживающих в Дагестане, без ОНМК в анамнезе. Исследование анализа результатов лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования.

Результаты. Два гена вносят значимый вклад в риск возникновения ишемического инсульта в Дагестане. Гипергомоцистеинемия может служить маркером острой церебральной ишемии у женщин в Дагестане. Выявлен статистически значимый более высокий уровень гомотеина у пациенток с вариантом TT гена MTHFR ($p < 0,05$). Пациентки с ишемическим инсультом при наличии полиморфизма 4G/4G гена PAI-1 имеют статистически значимо более высокое значение индекса атерогенности по сравнению с пациентками с полиморфизмом 5G/5G.

Заключение. Не все изученные модифицируемые и немодифицируемые факторы способствуют развитию инсульта у женщин Дагестана. Молекулярно-генетические методы в современной медицине становятся рутинными, и их использование в качестве немодифицируемых факторов риска может стать важным компонентом персонализированной диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, женщины, Республика Дагестан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ischemic stroke in women in Dagestan: laboratory and genetic aspects

K. B. Manysheva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

SUMMARY

Introduction. Stroke has been the leading cause of death worldwide for decades. Despite the improvement of diagnostic methods, for 40 % of patients who have suffered an ischemic stroke, its cause cannot be established. The high incidence of stroke remains a serious problem for the healthcare system, requiring increased attention and the development of new preventive strategies.

Objective: to establish the relationship between some modifiable and non-modifiable factors and the occurrence of ischemic stroke in women in the Republic of Dagestan.

Methods. The study used a cross-sectional continuous study design. The study included 75 women in the acute period of ischemic stroke and 35 women living in Dagestan without a history of acute cerebrovascular accident. The study analyzed the results of laboratory and molecular genetic research methods.

Results. Two genes make a significant contribution to the risk of ischemic stroke in Dagestan. Hyperhomocysteinemia can be regarded as a marker of acute cerebral ischemia in women in Dagestan. A statistically significant higher level of homocysteine was found in patients with the TT variant of the MTHFR gene ($p < 0.05$). Patients with ischemic stroke in the presence of 4G/4G polymorphism of the PAI-1 gene have a statistically significantly higher atherogenic index value compared to patients with 5G/5G polymorphism.

Conclusion. Not all studied modifiable and non-modifiable factors contribute to the development of stroke in women in Dagestan. Molecular genetic methods in modern medicine are becoming routine, and their use as non-modifiable risk factors can become an important component of personalized diagnostics.

KEYWORDS: ischemic stroke, women, Republic of Dagestan.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт по-прежнему занимает второе место в общей структуре причин смертности населения в мире, на него приходится около 11 % от общего числа смертей. В Дагестане заболеваемость инсультом составляет в среднем 245 случаев на 100 тыс. человек ежегодно, что сопоставимо с показателями других регионов, и при пересчете на численность населения ежегодно происходит до 3000

инсультов [1]. По нашим данным, у женщин в Дагестане происходит 33,8 % от общего числа инсультов. Средний возраст дебюта ишемического инсульта (ИИ) у женщин в Дагестане в среднем на 2 года выше, чем у мужчин [2].

Существуют две основные стратегии снижения глобального бремени инсульта: эффективное лечение пациентов с острым инсультом для минимизации смертности и инвалидности и профилактика инсульта.

Алгоритмы первичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) предусматривают понимание факторов риска его развития, а при выполнении вторичной профилактики необходимо дополнительное представление о патогенезе перенесенного ОНМК. Полное установление причины первого ИИ в значительной степени определяет эффективность мероприятий для профилактики повторного инсульта. При этом частота ИИ с неустановленной причиной составляет до 40 % [3].

Различные факторы риска развития ОНМК, как модифицируемые, так и немодифицируемые, обладают свойством потенцирования друг друга. Сочетание нескольких таких факторов у одного индивида приводит к существенно более высокому риску возникновения заболевания, чем простое суммирование вероятностей появления каждого фактора в отдельности.

В современных условиях научного прогресса возрастает интерес к генетическим детерминантам, потенциально играющим роль в патогенезе инсульта. В некоторых случаях ОНМК может выступать в качестве клинического проявления определенных моногенных наследственных заболеваний, особенно у лиц молодого возраста. Однако чаще оно развивается на фоне генетической предрасположенности в сочетании с воздействием внешних и эпигенетических факторов, что указывает на мультифакториальную природу заболевания [4].

Исследование липидного профиля

В большинстве исследований подтверждается прямая связь между возникновением ИИ и повышенным уровнем общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и обратная – между развитием ИИ и уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [5]. При учете половой принадлежности пациентов у женщин ведущее значение в процессе атерогенеза придается снижению уровня ЛПВП, что во многом обусловлено гормональными и метаболическими перестройками в перименопаузальном периоде. При этом отмечается значительное снижение риска ИИ для женщин при уровне ЛПВП $\geq 1,55$ ммоль/л [6]. Кроме того, показатели липидного профиля могут служить предикторами функциональных нарушений при ИИ у женщин: установлена четкая тенденция к снижению уровня триглицеридов (ТГ) у женщин с выраженным постинсультным функциональным дефектом по отношению к таковым с незначительными или же умеренными функциональными расстройствами [7].

Исследование гомоцистеина как элемента фолатного обмена

Гомоцистеин – токсичный серосодержащий промежуточный продукт метаболизма метионина. Его повышение является независимым фактором риска развития инсульта и атеросклероза. Гипергомоцистеинемия может вносить вклад в процесс тромбообразования, модулируя пролиферацию клеток сосудистых стенок и способствуя протромботической перестройке сосудов. По данным метаанализа, риск ИИ у лиц с повышенным уровнем гомоцистеина

в 1,71 раза выше, чем у людей с его нормальным уровнем. Исследования показали, что снижение уровня гомоцистеина может уменьшить риск ИИ [8].

Ген MTHFR кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, которая выступает в роли катализатора в процессе восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат – основную циркулирующую форму фолата и ко-субстрат в реакции метилирования гомоцистеина для синтеза метионина. Доказан повышенный риск развития ишемического инсульта у пациентов с гомозиготным вариантом TT 677 C>T. Кроме того, аллель T 677C>T достоверно связан с тяжелым течением ИИ [8]. Ген MTR кодирует фермент метионинсинтазу, который обеспечивает перенос метильной группы на гомоцистеин, что приводит к образованию метионина. Наличие полиморфного варианта 2756 A>G приводит к снижению активности метионинсинтазы и снижению образования метионина, что вызывает развитие гипергомоцистеинемии [9]. Ген MTRR кодирует фермент метионинсинтазу-редуктазу, который является катализатором реакции восстановительного метилирования метионинсинтазы для обратного превращения гомоцистеина в метионин. Наличие полиморфного варианта 66 A>G приводит к снижению активности метионинсинтазы-редуктазы в 4 раза и вызывает развитие гипергомоцистеинемии [10].

Определение показателей коагулограммы

Тромбообразование является ключевым событием в механизме ИИ, а нарушение баланса в системе коагуляции занимает центральное место в патогенезе тромбоза. До 10 % всех случаев инсульта вызваны первичной коагулопатией. Это подтверждается рутинными исследованиями, такими как протромбиновое время, тромбопластиновое время или тромбиновое время, которые не обнаруживают различий между пациентами, перенесшими инсульт, и здоровыми добровольцами [11].

Фибриноген под влиянием тромбина превращается в фибрин, который способствует агрегации тромбоцитов и связыванию с эндотелиальными клетками. Повышение уровня фибриногена сопряжено с более высоким риском возникновения ИИ: риск инсульта повышается в 2–3 раза при росте уровня фибриногена в крови [12].

Ген FGB кодирует β -цепь фибриногена. У женщин уровень фибриногена не коррелирует с количеством полиморфных аллелей, но в возрасте 18–50 лет гомозиготный генотип демонстрирует связь с повышением риска развития ИИ, а в пожилом возрасте носительство аллеля A –455 G>A связано с повышенным риском смертности [13].

Активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – это тест, который отражает активность большинства факторов свертывания крови. Укороченное АЧТВ является маркером тромбоза, который значимо связан с ИИ, тяжестью его симптоматики и может выступать в качестве предиктора ухудшения состояния пациентов [14].

Ген GPIBA кодирует α -полипептидную цепь тромбоцитарного гликопротеина 1b (GPIb). GPIb – мембранный белок, который принимает участие в процессе адгезии и агрегации тромбоцитов. С поправкой на пол

обнаружена связь патологического аллеля T 428 C>T с вероятностью возникновения ишемического инсульта у женщин [15]. Гены ITGA2 и ITGB3 кодируют соответственно интегрин α -2 и интегрин β -3, мембранные белки, обеспечивающие агрегацию тромбоцитов. Наличие аллеля T 807 C>T гена ITGA2 связано с повышением скорости адгезии тромбоцитов, что выступает в роли маркера гиперкоагуляции и тромбофилии, в том числе и ИИ [16]. Аллель C 1565 T>C гена ITGB3 является независимым фактором риска атеротромботического инсульта, особенно у мужчин [17].

Антитромбин III (АТ III) – естественный антикоагулянт, который принимает участие в нейтрализации активности тромбина и других активированных факторов гемостаза. Степень выраженности тромбоэмболического синдрома в условиях сниженного уровня АТ III прямо пропорциональна степени его снижения. АТ III является маркером высокой чувствительности и специфичности для прогнозирования острого ишемического инсульта [18].

Протромбин – предшественник тромбина, который циркулирует в кровотоке до тех пор, пока не расщепляется до активной формы тромбина под действием фактора Ха. Он повышается при ИИ и является одним из исходных белков для всех подтипов ИИ [19].

Ген FII кодирует протромбин, повышение протромбина при наличии аллеля A 20210 G>A ассоциировано с высоким риском развития артериальных и венозных тромбозов, что обуславливает повышенный риск возникновения ИИ у носителей аллеля A [20].

Международное нормализованное отношение (МНО) является маркером коагулопатии, выступает в качестве прогностического фактора неблагоприятных исходов ИИ [21].

Ген FV кодирует проакцелерин – белок, ответственный за превращение протромбина в тромбин. Риск возникновения ИИ как следствия тромбоза у носителей аллеля A 1691 G>A повышен в 3–7 раз и особенно высок в возрасте до 50 лет [22]. Ген FVII кодирует проконвертин – белок, принимающий участие в процессах активации протромбина и переходе его в тромбин. Вероятность ИИ у носителей полиморфизма A 10976 G>A повышается [23]. Ген PAI-1 кодирует ингибитор активатора плазминогена типа 1, который участвует в процессе фибринолиза [24]. Выявлена связь носительства данного однонуклеотидного полиморфизма 5G/4G с атеротромботическим ИИ [25].

Взаимодействие однонуклеотидных полиморфизмов друг с другом или с другими модифицируемыми или немодифицируемыми факторами риска развития ОНМК способны потенцировать друг друга. Риск развития ИИ обладает полигенной наследственной предрасположенностью и увеличивается при сочетании аллелей нескольких полиморфных вариантов генов. У одного пациента может обнаруживаться целый ряд факторов, предрасполагающих к протромботическому состоянию [12].

Цель исследования: установить связь некоторых модифицируемых и немодифицируемых факторов риска с возникновением ИИ у женщин в Республике Дагестан.

Таблица 1
Факторы сосудистого риска у обследуемых основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=75)	Контрольная группа (n=35)
Артериальная гипертензия	56 (74,7%)	28 (80%)
Сахарный диабет 2 типа	4 (5,3%)	2 (5,71%)
Гиперхолестеринемия	23 (30,7%)	13 (37,14%)
Ожирение	20 (26,6%)	10 (28,57%)
Фибрилляция предсердий	22 (29,3%)	4 (11,43%)
Курение	0	0

Таблица 2
Полиморфные варианты генов, проанализированные в исследовании

Ген	Полиморфизм
FII	20210 G>A
FV	1691 G>A
FVII	10976 G>A
FGB	-455 G>A
GP1BA	428C>T
ITGA2	807C>T
ITGB3	1565 T>C
MTHFR	677C>T
MTR	2756A>G
MTRR	66A>G
PAI-1	5G/4G

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе регионального сосудистого центра. В работе использован дизайн одномоментного сплошного исследования. В основную группу были включены 75 женщин в острейшем периоде ИИ, постоянно проживающих на территории Дагестана, средний возраст которых составил $68,95 \pm 10,65$ года. Группу контроля составили 35 женщин, проживающих в Дагестане, без ОНМК в анамнезе, средний возраст $66,46 \pm 10,9$ года. Представительницы обеих групп были сопоставимы по возрасту и в целом по традиционным сосудистым факторам риска (табл. 1).

После включения в группу исследуемым проводили лабораторные исследования: определение уровня гомоцистеина и липидного профиля, рутинное коагулологическое исследование крови, а также молекулярно-генетический анализ по 11 полиморфизмам в генах, потенциально значимых для развития ишемического инсульта (табл. 2).

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM).

Результаты

Проведенный анализ выявил статистически значимые различия в показателях липидного профиля между исследуемыми группами. У пациенток с ИИ отмечено достоверно

Таблица 3
Оценка отношения шансов развития ишемического инсульта в зависимости от наличия патологического аллеля исследуемых генетических полиморфизмов

Показатель		Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=75)	ОШ [95% ДИ]
Ген	Аллель			
FII	A	3 (8,6%)	3 (4,0%)	0,444 [0,085; 2,323]
FV	A	5 (14,3%)	8 (10,7%)	0,716 [0,216; 2,373]
FVII	A	14 (40,0%)	20 (26,7%)	0,545 [0,234; 1,274]
FGB	A	14 (40,0%)	27 (36,0%)	0,440 [0,177; 1,091]
GP1BA	T	12 (34,3%)	14 (18,7%)	0,440 [0,177; 1,091]
ITGA2	T	21 (61,0%)	40 (53,3%)	0,762 [0,337; 1,720]
ITGB3	C	4 (11,4%)	13 (17,3%)	1,624 [0,489; 5,399]
MTHFR	T	16 (45,7%)	32 (42,7%)	0,884 [0,394; 1,981]
MTR	G	32 (91,4%)	63 (84,0%)	0,492 [0,130; 1,870]
MTRR	G	12 (34,3%)	31 (41,3%)	1,350 [0,585; 3,115]
PAI-1	4G	33 (94,7%)	61 (81,3%)	0,264 [0,057; 1,233]

более высокое содержание ОХС, ЛПНП и значение индекса атерогенности, а также достоверно более низкое ЛПВП по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

При анализе липидного профиля у пациенток с ОНМК установлена связь между вариантами полиморфизма гена PAI-1 и индексом атерогенности. Статистически значимые различия были выявлены в индексе атерогенности в зависимости от генотипа: у пациенток с генотипом 5G/5G индекс атерогенности в среднем составил 3,7; у носителей гетерозиготного генотипа 5G/4G – 4,3; а при 4G/4G – 5,1 ($p<0,05$). Данные результаты свидетельствуют о потенциальной роли полиморфизма гена PAI-1 в развитии атеросклеротических процессов и повышенном риске ОНМК.

При ИИ наблюдается статистически значимо повышенный уровень гомоцистеина, который составляет в среднем 17,2 мкмоль/л, по сравнению с женщинами, не имеющими инсульта в анамнезе, где среднее значение составляет 13,6 мкмоль/л ($p<0,05$). Это наблюдение позволяет рассматривать гипергомоцистеинемию как потенциальный маркер ИИ у женщин в Дагестане.

Сравнение пациенток из основной группы с различными вариантами гена MTHFR показало наличие статистически значимых различий в уровне гомоцистеина в зависимости от типа полиморфизма гена. Средняя концентрация гомоцистеина при генотипе CC составила 15,3 мкмоль/л, при гетерозиготном носительстве СТ – 15,9 мкмоль/л, а при генотипе ТТ – 20,7 мкмоль/л ($p<0,05$). Таким образом, у пациенток с гомозиготным вариантом ТТ был обнаружен статистически значимо более высокий уровень гомоцистеина по сравнению с пациентками, обладающими другими аллельными вариантами этого гена. В ходе анализа отношения шансов возникновения ишемического инсульта в зависимости от наличия патологического аллеля исследуемых ге-

нетических полиморфизмов было установлено, что носительство аллеля G гена MTRR увеличивает риск развития ишемического инсульта в 1,35 раза (табл. 3).

При анализе параметров коагулологического исследования крови было установлено, что у пациенток с ИИ в остром периоде наблюдаются статистически значимо более высокие уровни фибриногена и МНО и более низкие показатели протромбина, антитромбина III и тромбинового времени по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). При анализе отношения шансов возникновения ИИ также установлено, что присутствие аллеля C гена ITGB 3 повышает риск развития ИИ в 1,62 раза (табл. 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании были изучены 11 полиморфных вариантов генов, ответственных за процессы гемостаза и обмен фолатов в организме, потенциально выступающих в качестве предикторов возникновения ИИ. Несмотря на имеющееся в литературе подтверждение статистической значимости данных однонуклеотидных полиморфизмов в качестве факторов риска развития инсульта, обнаружено, что лишь два из них вносят значимый вклад в риск возникновения ИИ у женщин в Республике Дагестан. Поскольку определить ведущее звено в патогенезе ИИ, а также установить его патогенетический подтип не всегда возможно, предложенные в качестве инструментов скрининга полиморфизмы генов FVII и ITGB 3 рекомендовано применять для диагностики в случае патогенетического подтипа ишемического инсульта неустановленной этиологии. Несмотря на то что связь риска инсульта и изменений липидного спектра неоднозначна, наши результаты демонстрируют наличие дислипидемии у пациенток с ИИ. Наиболее статистически значимые различия в нашем исследовании были выявлены по ЛПВП и индексу атерогенности ($p<0,001$). Пациентки с ИИ с полиморфизмом 4G/4G гена PAI-1 имеют статистически значимо более высокое значение индекса атерогенности по сравнению с пациентками с полиморфизмом 5G/5G ($p<0,05$).

Ограничения исследования

Значимым ограничением исследования является относительно малый объем выборки – при его увеличении возможно формирование иных результатов при отсутствии внесения изменений в дизайн исследования.

Заключение

ИИ представляет собой сложный клинический синдром, обусловленный взаимодействием немодифицируемых и модифицируемых факторов риска. Эти факторы не только определяют вероятность развития ИИ, но также прогнозируют степень выраженности неврологического дефицита. Результаты данного исследования способствуют разработке персонализированных подходов к диагностике и профилактике ИИ, которые уже внедрены в практику лечебных учреждений Республики Дагестан.

Использование в повседневной клинической практике молекулярно-генетических методов для индикации

немодифицируемых факторов риска ИИ может стать ключевым элементом персонализированной диагностики, что позволит существенно повысить информативность скрининговых исследований у лиц с повышенным риском развития ИИ. А широкое внедрение принципов персонализированной предиктивной медицины может стать переломным в профилактике ОНМК.

Список литературы / References

1. Магомаев М. Ф., Умаханова З. Р., Калияев И. Д. и др. Гендерные особенности церебрального инсульта в Дагестане. Уральский медицинский журнал. 2012; 8 (100): 102–105.
Magomaev M. F., Umakhanova Z. R., Kaliyev I. D. et al. Gender Characteristics of Cerebral Stroke in Dagestan. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* (Ural Medical Journal). 2012; 8 (100): 102–105. (In Russ.).
2. Манышева К. Б., Абушева Б. А., Алиева А. Д., Исмаил-Заде Э. Н. Клинико-эпидемиологические характеристики ишемического инсульта в Республике Дагестан. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 3 (2): 20–24. DOI: 10.17116/jnevro20181183220-24
Manyшева K. B., Abusheva B. A., Aliyeva A. D., Ismail-Zade E. N. Clinical, Epidemiological Characteristics of Ischemic Stroke in Dagestan. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* (S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry). 2018; 3 (2): 20–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20181183220-24
3. Ануфриев П. А., Танашян М. М., Гудевская Т. С. Современный подход к диагностике патогенетических вариантов ишемического инсульта при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Вестник РГМУ. 2020; 6: 80–86. DOI: 10.24075/brsmu.2020.081
Anufriev P. A., Tanashian M. M., Gulevskaia T. S. Modern Approach to Diagnostics of Pathogenetic Variants of Ischemic Stroke in Atherosclerosis and Arterial Hypertension. *Vestnik RGMU* (Bulletin of RSMU). 2020; 6: 80–86. (In Russ.). DOI: 10.24075/brsmu.2020.081
4. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. и др. Церебральный инсульт. Consilium Medicum. 2014; 16 (12): 13–17.
Gusev E. I., Martynov M. Yu., Kamchatnov P. R. et al. Cerebral Stroke. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (12): 13–17. (In Russ.).
5. Yuan S., Tang B., Zheng J., Larsson S. C. Circulating Lipoprotein Lipids, Apolipoproteins and Ischemic Stroke. *Annals of neurology*. 2020; 88 (6): 1229–1236. DOI: 10.1002/ana.25916
6. Allara E., Morani G., Carter P. et al. Genetic Determinants of Lipids and Cardiovascular Disease Outcomes: A Wide-Angled Mendelian Randomization Investigation. *Circulation. Genomic and precision medicine*. 2019; 12 (12): e002711. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002711
7. Остапчук Е. С., Мякотных В. С., Боровкова Т. А. Вариативность показателей липидного спектра у представителей разного пола и возраста с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4 (41): 20–27. DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.04.0003
Ostapchuk E. S., Miakotnykh V. S., Borovkova T. A. Variability of Lipid Spectrum Parameters in Representatives of Different Sexes and Ages with Acute and Chronic Cerebral Circulation Disorders. *Ateroskleroz i dislipidemii* (Atherosclerosis and dyslipidemia). 2020; 4 (41): 20–27. (In Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.04.0003
8. Манышева К. Б., Абушева Б. А., Умаханова З. Р. Роль мутаций в гене MTHFR и гиперомоцистеинемии в развитии ишемического инсульта. Медицинский алфавит. 2021; (36): 41–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-41-46
Manyшева K. B., Abusheva B. A., Umakhanova Z. R. Role of Mutations in MTHFR Gene and Hyperhomocysteinemia in Occurrence of Ischemic Stroke. *Meditsinskii alfavit* (Medical alphabet). 2021; (36): 41–46. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-36-41-46
9. Morita H., Kurihara H., Sugiyama T. et al. Polymorphism of the Methionine Synthase Gene: Association with Homocysteine Metabolism and Late-Onset Vascular Diseases in the Japanese Population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999; 19 (2): 298–302. DOI: 10.1161/01.atv.19.2.298
10. Fowdar J. Y., Lason M. V., Szvetko A. L. et al. Investigation of Homocysteine-Pathway-Related Variants in Essential Hypertension. *International Journal of Hypertension*. 2012; 2012: 190923. DOI: 10.1155/2012/190923
11. Sfredel M. D., Burada E., Cătălin B. et al. Blood Coagulation Following an Acute Ischemic Stroke. *Current Health Sciences Journal*. 2018; 44 (2): 118–121. DOI: 10.12865/CHSJ.44.02.04
12. Пизова Н. В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11 (4): 71–80. (In Russ.). DOI: 10.17816/ACEN.2017.4.8
Pizova N. V. Ischemic Stroke and Inherited Thrombophilias. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi neurologii* (Annals of clinical and experimental neurology). 2017; 11 (4): 71–80. (In Russ.). DOI: 10.17816/ACEN.2017.4.8
13. Tybjaerg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S. E. et al. A Common Mutation (G-455→A) in the Beta-Fibrinogen Promoter is an Independent Predictor of Plasma Fibrinogen, but not of Ischemic Heart Disease. A Study of 9,127 Individuals Based on the Copenhagen City Heart Study. *Journal of Clinical Investigation*. 1997; 99 (12): 3034–3039. DOI: 10.1172/JCI119499
14. Ziliotto N., Bernardi F., Jakimovski D., Zivadinov R. Coagulation Pathways in Neurological Diseases: Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10: 409. Published 2019 Apr 24. DOI: 10.3389/fneur.2019.00409
15. Скорцова В. И., Кольцова Е. А., Кимельфельд Е. И. и др. Анализ вклада –5T/C полиморфизма гена GP1BA в развитие ишемического инсульта у пациентов молодого возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 39–44.
Skvortsova V. I., Koltsova E. A., Kimelfeld E. I. et al. Analysis of the Contribution of –5T/C Polymorphism of the GP1BA Gene to the Development of Ischemic Stroke in Young Patients. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika* (Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics). 2012; 4: 39–44. (In Russ.).
16. Nikolopoulos G. K., Tsantes A. E., Bogos P. G. et al. Integrin, Alpha 2 Gene C807T Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Thrombosis Research*. 2007; 119 (4): 501–510. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.04.002
17. Bentley P., Peck G., Smeeth L. et al. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PLoS One*. 2010; 5 (2): e9136. Published 2010 Feb 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0009136
18. Meng R., Li Z. Y., Ji X. et al. Antithrombin III Associated with Fibrinogen Predicts the Risk of Cerebral Ischemic Stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011; 113 (5): 380–386. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.12.016
19. Wei L. K., Quan L. S. Biomarkers for Ischemic Stroke Subtypes: A Protein-Protein Interaction Analysis. *Computational Biology and Chemistry*. 2019; 83: 107116. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2019.107116
20. Danckwardt S., Hartmann K., Gehring N. H. et al. 3' end Processing of the Prothrombin mRNA in Thrombophilia. *Acta Haematologica*. 2006; 115 (3–4): 192–197. DOI: 10.1159/000090934
21. Xie X., Wang X., Li Z. et al. Prognostic Value of International Normalized Ratio in Ischemic Stroke Patients without Atrial Fibrillation or Anticoagulation Therapy. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019; 26 (4): 378–387. DOI: 10.5551/jat.43752
22. Овсянникова А. Н., Машин В. В., Белова Л. А. и др. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста. Современные проблемы науки и образования. 2014; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15017> (дата обращения: 12.07.2024).
Ovsyannikova A. N., Mashin V. V., Belova L. A. et al. Analysis of polymorphism of genes of the hemostasis system in the development of acute cerebral ischemia in young and middle-aged patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia* (Modern problems of science and education). 2014; 5. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=15017> (date of access: 12.07.2024).
23. Green F., Kelleher C., Wilkes H. et al. A Common Genetic Polymorphism Associated with Lower Coagulation Factor VII Levels in Healthy Individuals. *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. 1991; 11 (3): 540–546. DOI: 10.1161/01.atv.11.3.540
24. Hu X., Zan X., Xie Z. et al. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility. *Molecular neurobiology*. 2017; 54 (1): 328–341. DOI: 10.1007/s12035-015-9549-8
25. Chen R., Yan J., Liu P. et al. Plasminogen Activator Inhibitor Links Obesity and Thrombotic Cerebrovascular Diseases: The Roles of PAI-1 and Obesity on Stroke. *Metabolic Brain Disease*. 2017; 32 (3): 667–673. DOI: 10.1007/s11011-017-0007-3

Статья поступила / Received 05.05.2025
Получена после рецензирования / Revised 11.05.2025
Принята к публикации / Accepted 12.05.2025

Сведения об авторе

Манышева Ксения Борисовна, ассистент кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии. ORCID: 0000-0002-1946-0424

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Махачкала, Россия

Для переписки: Манышева Ксения Борисовна. E-mail: manyshvakb@gmail.com

About author

Manyшева Ksenia B., assistant professor at Dept of Nervous Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-1946-0424

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

For correspondence: Manyшева Ksenia B. E-mail: manyshvakb@gmail.com

Для цитирования: Манышева К. Б. Ишемический инсульт у женщин в Дагестане: лабораторные и генетические аспекты. Медицинский алфавит. 2025; (15): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-21-25>

For citation: Manyшева K. B. Ischemic stroke in women in Dagestan: laboratory and genetic aspects. *Medical alphabet*. 2025; (15): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-21-25>