

УДК 616.8-005

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.108>

<https://elibrary.ru/ZSJFLR>



Клинико-патогенетические факторы риска инсульта у пациентов с неуточненным (криптогенным) патогенетическим вариантом ишемического инсульта согласно критериям TOAST

Сергей Сергеевич Галкин^{1,2✉}, Кирилл Владимирович Анисимов^{2,3}, Анастасия Сергеевна Гунченко⁴, Анна Юрьевна Иконникова⁵, Михаил Алексеевич Шапкин⁶, Анастасия Вячеславовна Анисимова^{1,6}, Татьяна Васильевна Наседкина⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия

³ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия

⁴ Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве, Москва, Россия

⁵ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия

⁶ Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

✉ ser.62@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Как показывают последние научные исследования, для криптогенного ишемического инсульта (ИИ) характерна гетерогенность этиопатогенетических механизмов, что указывает на актуальность поиска потенциальных факторов риска развития криптогенного ИИ, в т. ч. клинико-генетических.

Цель исследования — исследовать ассоциации генетических маркеров, влияющих на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов (АТ), клинико-лабораторных показателей у пациентов с неуточненным характером ИИ согласно критериям TOAST для выявления потенциальных клинико-генетических факторов риска и более глубокого понимания патогенетических механизмов заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 196 пациентов с неуточненным патогенетическим вариантом ИИ. Исследованы ассоциации полиморфизмов генов *ITGB3*, *GPIIb*, *TBXA2R*, *ITGA2*, *PLA2G7*, *HMOX1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *ADRA2A*, *ABCB1*, *PEAR1* и межгенной области 9p21.3 с клинико-лабораторными параметрами.

Результаты. Носительство генотипа G/G rs1062535 *ITGA2* ассоциировалось с достоверно более низкими показателями спонтанной АТ по сравнению с пациентами с генотипами G/A+A/A. У пациентов с генотипом C/C *PLA2G7* уровень спонтанной АТ (ОП %) являлся значимо ($p = 0,041$) более низким по сравнению с пациентами с генотипами T/C+T/T. У пациентов с генотипом C/C rs4523 *TBXA2R* определялся достоверно ($p < 0,050$) ниже показатель АТ, индуцированной аденозиндифосфатом, по сравнению с пациентами с генотипами C/T+T/T. У пациентов с генотипом C/C rs5918 *ITGB3* достоверно более низкий показатель АТ, индуцированной адреналином, по сравнению с пациентами T/T+T/C. У пациентов с генотипом A/A rs1062535 *ITGA2* уровень АТ, индуцированной ристомидином, достоверно ($p < 0,050$) выше по сравнению с пациентами с генотипами G/G+G/A.

Заключение. Носительство генотипов G/A+A/A *ITGA2*, T/C+T/T *PLA2G7*, C/T+T/T *TBXA2R*, A/A *ITGA2* может быть использовано как потенциальный маркер течения ИИ неуточненного патогенетического варианта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ген, агрегация тромбоцитов, ген *ITGA2*, ген *PLA2G7*, ген *TBXA2R*, ген *ITGA2*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (протокол № 12 от 20 декабря 2017 г.), проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Все пациенты или их представители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Клинико-патогенетические факторы риска инсульта у пациентов с неуточненным (криптогенным) патогенетическим вариантом ишемического инсульта согласно критериям TOAST / С. С. Галкин, К. В. Анисимов, А. С. Гунченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 108–122. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.108>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSJFLR>.

Clinical and Genetic Risk Factors in Patients with an Unspecified (Cryptogenic) Pathogenetic Variant According to the TOAST Criteria

Sergei S. Galkin^{1,2✉}, Kirill V. Anisimov^{2,3}, Anastasia S. Gunchenko⁴, Anna Yu. Ikonnikova⁵, Michael A. Shapkin⁶, Anastasia V. Anisimova^{1,6}, Tatiana V. Nasedkina⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia

⁴ Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow, Moscow, Russia

⁵ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁶ Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

✉ ser.62@mail.ru

Abstract

Background. Recent studies emphasize the heterogeneity of cryptogenic ischemic stroke (IS), highlighting the importance of identifying clinical and genetic risk factors.

Objective. This study explores the associations between genetic markers affecting spontaneous and induced platelet aggregation (PA) and clinical parameters in patients with unspecified IS according to TOAST criteria, aiming to uncover potential risk factors and understand the disease's pathogenetic mechanisms.

Materials and methods. The study included 196 patients diagnosed with unspecified ischemic stroke. We examined the associations of various gene polymorphisms (*ITGB3*, *GPIIb*, *TBXA2R*, *ITGA2*, *PLA2G7*, *HMOX1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *ADRA2A*, *ABCB1*, *PEAR1*) with clinical and laboratory parameters.

Results. The G/G rs1062535 *ITGA2* genotype was linked to significantly lower spontaneous aggregation rates than the G/A+A/A genotypes. Patients with the C/C *PLA2G7* genotype had a significantly lower spontaneous aggregation level (SA %) compared to T/C+T/T genotypes ($p = 0.041$). The C/C genotype rs4523 *TBXA2R* showed a significantly lower ADP-induced PA rate compared to C/T+T/T ($p < 0.050$). Similarly, those with the C/C genotype rs5918 *ITGB3* had significantly lower adrenaline-induced PA rates compared to T/T+T/C. Conversely, patients with the A/A genotype rs1062535 *ITGA2* exhibited significantly higher ristomycin-induced AT rates than G/G+G/A genotypes.

Conclusion. The G/A+A/A *ITGA2*, T/C+T/T *PLA2G7*, C/T+T/T *TBXA2R*, and A/A *ITGA2* genotypes may serve as potential markers for the course of unspecified ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, gene, platelet aggregation, *ITGA2* gene, *PLA2G7* gene, *TBXA2R* gene, *ITGA2* gene

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Compliance with ethical principles. The studies on humans were approved by the Local Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 12 dated 20 December 2017) and were con-

ducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki. All patients or their representatives signed voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Galkin SS, Anisimov KV, Gunchenko AS, Ikonnikova AY, Shapkin MA, Anisimova AV, et al. Clinical and genetic risk factors in patients with an unspecified (cryptogenic) pathogenetic variant according to the TOAST criteria. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):108–122. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.108>. EDN: <https://elibrary.ru/ZSJFLR>.

© Галкин С. С., Анисимов К. В., Гунченко А. С., Иконникова А. Ю., Шапкин М. А., Анисимова А. В., Наседкина Т. В., 2025

© Galkin S. S., Anisimov K. V., Gunchenko A. S., Ikonnikova A. Yu., Shapkin M. A., Anisimova A. V., Nasedkina T. V., 2025

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат

АТ — агрегация тромбоцитов

ИИ — ишемический инсульт

КИ — криптогенный инсульт

ОП% — оптическая плотность

ЦОГ — циклооксигеназа

GP — гликопротеин (*англ.* Glycoprotein)

K_m — константа Михаэлиса — Ментен

Lp-PLA2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (*англ.* Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Lp-PLA2)

MDR1 — белок множественной лекарственной устойчивости 1 белок множественной лекарственной устойчивости 1 (*англ.* Multidrug Resistance Protein 1)

Me — медиана (*англ.* Median)

NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения (*англ.* National Institutes of Health Stroke Scale)

Q_1 & Q_3 — первый и третий квартили (*англ.* First and Third Quartiles)

SNP — однонуклеотидный полиморфизм (*англ.* Single Nucleotide Polymorphism)

TOAST — исследование ORG 10172 по лечению острого инсульта (*англ.* Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment)

V_{max} — максимальная скорость

Введение

Рутинная диагностика при ишемическом инсульте (ИИ) не всегда позволяет установить причину [1] острого нарушения мозгового кровообращения. Такие случаи по классификации TOAST¹ выделяют в отдельную группу инсультов с неустановленной этиологией (*англ.* Stroke of Undetermined Etiology), частота которых составляет 20–40%. В литературе также встречается другое название этого варианта инсульта — криптогенный инсульт (КИ). Диагноз КИ, как правило, базируется на исключении хорошо известных причин острого нарушения мозгового кровообращения, таких как атеросклероз, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия. В связи со значительной вариабельностью понятия КИ в 2014 г.

¹ TOAST — исследование ORG 10172 по лечению острого инсульта (*англ.* Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment).

введен термин «эмболический инсульт с неустановленным источником» (англ. Embolic Stroke of Undetermined Source) [2] и сформулированы более определенные диагностические критерии этого подтипа инсульта: нелакунарный инсульт по данным компьютерной и (или) магнитно-резонансной томографии, отсутствие стеноза инсульт-связанной артерии более чем на 50 %, источников кардиоэмболии высокого риска, других причин инсульта, таких как диссекция артерии, питающей область инфаркта мозга, мигрень, артериит [3]. Среди потенциальных причин и источников церебральной эмболии у пациентов с КИ должны быть рассмотрены сердце, вены нижних конечностей и таза, нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, атеромы дуги аорты, парадоксальная эмболия, неатеросклеротическая васкулопатия, моногенные заболевания, гиперкоагуляционные состояния [4]. Таким образом, для инсульта с неустановленной этиологией или КИ характерна гетерогенность этиопатогенетических механизмов, что обуславливает актуальность исследований этой патологии для совершенствования подходов ко вторичной профилактике такого типа ИИ [5].

В связи с тем, что в качестве одной из основных причин инсультов с неустановленной этиологией рассматривают эмболические события, повышенная реактивность тромбоцитов может рассматриваться как один из факторов риска. В настоящем исследовании мы провели поиск ассоциаций генетических маркеров с лабораторными показателями спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (АТ) на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой.

Цель исследования — исследовать ассоциации генетических маркеров, влияющих на спонтанную и индуцированную АТ, клинико-лабораторных показателей у пациентов с неуточненным характером ИИ согласно критериям TOAST для выявления потенциальных клинико-генетических факторов риска и более глубокого понимания патогенетических механизмов заболевания.

Материалы и методы

В исследование вошли данные 196 пациентов с ИИ с неуточненным патогенетическим вариантом (криптогенным) согласно критериям TOAST [6], проходивших лечение в региональном сосудистом центре Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова (Москва).

Критерии включения:

- 1) верифицированный ИИ;
- 2) возраст от 45 лет;
- 3) неуточненный патогенетический вариант ИИ согласно критериям TOAST;
- 4) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) нейровизуализационные признаки опухоли мозга, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга, аневризмы сосудов;
- 2) хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге;
- 3) предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев;
- 4) тяжелые заболевания печени;
- 5) новообразования с повышенным риском кровотечения;
- 6) кардиоэмболический патогенетический вариант ИИ;
- 7) атеромботический патогенетический вариант ИИ;

- 8) неуточненный патогенетический вариант ИИ (две (инструментально подтвержденные) конкурирующие причины);
- 9) операции или инвазивные манипуляции в последние 10 дней;
- 10) данные о кровотечении или острой травме на момент осмотра.

Определение патогенетического подтипа ИИ осуществлено согласно критериям TOAST с учетом результатов инструментального обследования. Оценка тяжести инсульта проводилась по шкале инсульта Национальных институтов здравоохранения (англ. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [7]. Оценена динамика неврологического дефицита при поступлении и на момент выписки (10 сутки).

Исследование свойств тромбоцитарного гемостаза проведено на агрегометре АЛАТ-2 («Биола», Россия) по стандартной методике по методу Борна и О'Брайена с определением показателей индуцированной АТ, спонтанной АТ (оптической плотности (ОП %)) с индукторами аденозиндифосфата (АДФ), адреналином, ристомидином и арахидоновой кислотой (на 3 сутки приема «Аспирина» в дозе 125 мг).

В этом исследовании для определения носительства полиморфизмов генов использована технология гидрогелевых биочипов [8, 9], которая разработана в Институте молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН) (рис.). Выбрано восемнадцать генетических маркеров в двенадцати генах (*ITGB3* [10], *GPIIb* [10], *TBXA2R* [11], *ITGA2* [12], *PLA2G7* [13], *HMOX1* [14], *PTGS1* [15], *PTGS2* [15], *ADRA2A* [16], *ABCB1* [17], *PEAR1* [18]) и один в межгенной области (9p21.3) [8] (табл. 1), т. к. полиморфизмы этих генов, по литературным данным, ассоциированы с показателями индуцированной АТ и тяжестью течения ИИ (табл. 1).

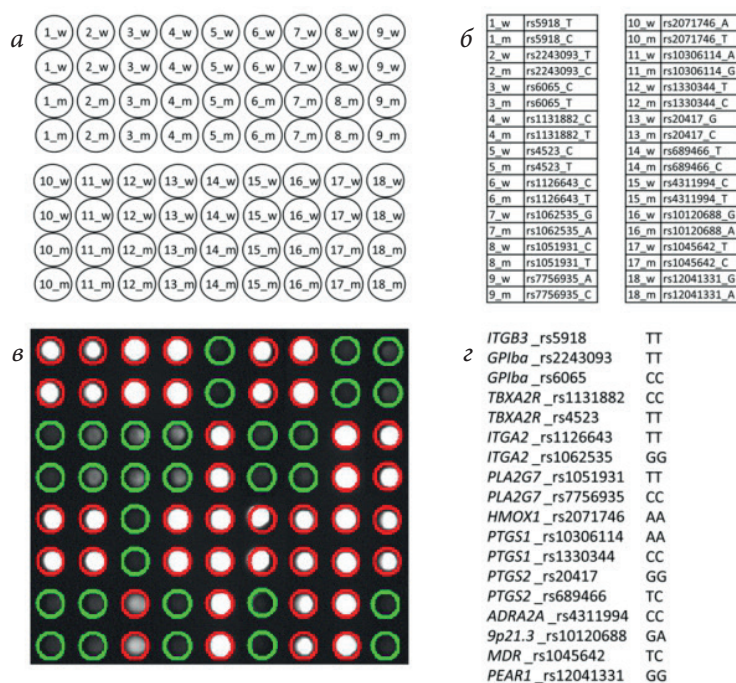


Рис. Схема гидрогелевого биологического микрочипа для анализа генетических маркеров, использованного в исследовании:

- а — схема биочипа; б — обозначения олигонуклеотидных зондов в ячейках биочипа;
в — пример анализа; г — определяемые генотипы

Таблица 1

Генетические маркеры

ID	Ген	rsID	Белковый продукт гена
as1	<i>ITGB3</i>	rs5918	GPIIIa, β -субъединица
as2	<i>GPIIb</i>	rs2243093	GPIIb, α -субъединица
as3	<i>GPIIb</i>	rs6065	GPIIb, α -субъединица
as4	<i>TBXA2R</i>	rs1131882	Рецептор тромбосана A2
as5	<i>TBXA2R</i>	rs4523	Рецептор тромбосана A2
as7	<i>ITGA2</i>	rs1126643	GPIIa/IIa-интегрин 2
as8	<i>PLA2G7</i>	rs1051931	Lp-PLA2
as10	<i>HMOX1</i>	rs2071746	Гемоксигеназа 1
as11	<i>PTGS1</i>	rs10306114	ЦОГ-1
as12	<i>PTGS1</i>	rs1330344	ЦОГ-1
as13	<i>PTGS2</i>	rs20417	ЦОГ-2
as14	<i>PTGS2</i>	rs689466	ЦОГ-2
as15	<i>ADRA2A</i>	rs4311994	α -2 А-адренорецептор
as16	<i>9p21.3</i>	rs10120688	Интергенный район
as17	<i>ABCB1</i>	rs1045642	GP-P (MDR1)
as18	<i>PEAR1</i>	rs12041331	Эндотелиальный рецептор AT 1

Примечания: GP — гликопротеин (англ. Glycoprotein); Lp-PLA2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (англ. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2); ЦОГ — циклооксигеназа; MDR1 — белок множественной лекарственной устойчивости 1 (англ. Multidrug Resistance Protein 1).

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием Statistica 10, Microsoft Excel. Для полученных данных доказывалась нормальность распределения количественных переменных. При непараметрическом распределении количественных данных рассчитывались медиана (англ. Median, Me), первый и третий квартили (англ. First and Third Quartiles, Q_1 & Q_3) — Me [Q_1 ; Q_3]. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$.

Онлайн-сервис SNPstats использован для оценки ассоциации генотипов с показателями, отражающими агрегационные функции тромбоцитов (с поправкой на клинические переменные). SNPstats — это онлайн-сервис, предназначенный для статистического анализа однонуклеотидных полиморфизмов (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в генетических исследованиях. Он предоставляет инструменты для оценки ассоциаций между генетическими вариациями и фенотипическими признаками. Сервис поддерживает различные генетические модели, такие как доминантная, рецессивная, кодоминантная, овердоминантная и корецессивная, что позволяет исследователям гибко подходить к анализу данных. SNPstats также предлагает функции для расчета частот аллелей, генотипов и оценки значимости результатов, что делает его удобным инструментом для генетических и эпидемиологических исследований. В изучении генетических ассоциаций с использованием сервиса SNPstats применяются различные генетические модели для анализа влияния полиморфизмов на фенотипические проявления. Доминантная модель предполагает, что наличие хотя бы одной аллели оказывает эффект, аналогичный наличию двух аллелей. В ре-

цессивной модели эффект проявляется только при наличии двух аллелей. Кодоминантная модель учитывает влияние каждой аллели отдельно, позволяя оценить их индивидуальное воздействие. Коррецессивная модель рассматривает ситуации, когда обе аллели должны присутствовать для проявления эффекта. Овердоминантная модель предполагает, что гетерозиготы имеют преимущество в сравнении с гомозиготами. Эти модели позволяют точнее определить, как генетические вариации влияют на изучаемые признаки.

После проведения генотипирования пациентов с неуточненным патогенетическим вариантом ИИ созданы подгруппы согласно носительствам одинаковых полиморфизмов изучаемых генов.

Результаты

С помощью технологии гидрогелевых биочипов генотипировано 196 пациентов с неуточненным ИИ согласно критериям TOAST. Далее проанализированы ассоциации носительства полиморфизма генов системы гемостаза (18 SNP в генах *ITGB3*, *GPIIb*, *TBXA2R*, *ITGA2*, *PLA2G7*, *HMOX1*, *PTGS1*, *PTGS2*, *ADRA2A*, *ABCB1*, *PEAR1* и межгенной области *9p21.3*) с клинико-лабораторными показателями (включая параметры тромбоцитарного гемостаза). Затем проведено сравнение показателей индуцированной АТ у пациентов с носительством выявленных генотипов исследуемых генов.

Носительство генотипа G/G rs1062535 гена *ITGA2* ассоциировалось с достоверно более низкими показателями спонтанной АТ (ОП %) по сравнению с пациентами с генотипами G/A+A/A — 1,73 [0,53; 2,29] и 2,75 [0,49; 3,21] соответственно ($p = 0,039$) (табл. 2).

Таблица 2

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGA2* (rs1062535) с показателями спонтанной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Спонтанная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	G/G	70	1,73 [0,53; 2,30]	0,051
	G/A	100	2,56 [0,48; 2,29]	
	A/A	26	3,46 [0,80; 5,84]	
Доминантная	G/G	70	1,73 [0,53; 2,29]	0,0039
	G/A+A/A	126	2,75 [0,49; 3,21]	
Рецессивная	G/G+G/A	170	2,22 [0,47; 2,32]	0,067
	A/A	26	3,46 [0,80; 5,84]	
Овердоминантная	G/G+A/A	96	2,22 [0,47; 2,32]	0,470
	G/A	100	2,56 [0,48; 2,29]	

Другим генетическим маркером, оказывающим влияние на спонтанную АТ, является полиморфизм rs1051931 с.1136T>C (Val379Ala) в гене *PLA2G7* (липопротеин-ассоциированная фосфоорилаза А2). У пациентов с генотипом С/С уровень спонтанной АТ (ОП %) являлся значимо более низким по сравнению с пациентами с генотипами Т/С+Т/Т — 2,06 [0,49; 2,34] и 3,05 [0,68; 3,13] соответственно ($p = 0,041$) (доминантная модель) (табл. 3).

Таблица 3

Ассоциации полиморфизмов гена *PLA2G7* (rs1051931) с показателями спонтанной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Спонтанная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	С/С	132	2,06 [0,49; 2,34]	0,086
	Т/С	59	3,16 [0,76; 3,23]	
	Т/Т	5	1,71 [0,60; 2,98]	

Окончание табл. 3

Модель	Генотип	<i>n</i>	Спонтанная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Доминантная	C/C	132	2,06 [0,49; 2,34]	0,041
	T/C+T/T	64	3,05 [0,68; 3,13]	
Рецессивная	C/C+T/C	191	2,40 [0,51; 2,44]	0,021
	T/T	5	1,71 [0,60; 2,98]	
Овердоминантная	C/C+T/T	137	2,05 [0,49; 2,35]	0,760
	T/C	59	3,16 [0,76; 3,23]	

У пациентов с генотипом C/C rs4523 гена *TBXA2R* уровень АДФ-индуцированной АТ (ОП %) достоверно ниже по сравнению с пациентами с генотипами C/T+T/T — 37,73 [18,77; 53,32] и 44,42 [14,54; 48,86] соответственно ($p = 0,035$) (доминантная модель). Таким образом, аллель Т является фактором риска развития резистентности к «Аспирину». Полиморфизм rs4523 представляет собой замену цитозина на тимин с.924 C>T ($p.$ Tyr308=) (табл. 4).

Таблица 4

Ассоциации полиморфизмов гена *TBXA2R* (rs4523) с показателями АДФ-индуцированной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	АДФ-индуцированная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	C/C	80	37,73 [18,77; 53,32]	0,100
	C/T	84	44,91 [29,43; 61,67]	
	T/T	32	43,14 [27,42; 59,10]	
Доминантная	C/C	80	37,73 [18,77; 53,32]	0,035
	C/T+T/T	116	44,42 [14,54; 48,86]	
Рецессивная	C/C+C/T	164	24,67 [15,55; 51,65]	0,610
	T/T	32	43,14 [27,42; 59,10]	
Овердоминантная	C/C+T/T	112	25,60 [12,54; 42,93]	0,086
	C/T	84	44,91 [29,43; 61,67]	

У пациентов с генотипом C/C rs5918 гена *ITGB3* выявлен достоверно более низкий показатель адреналин-индуцированной АТ (ОП %) по сравнению с пациентами с генотипами T/T+T/C — 24,51 [11,32; 39,18] и 39,83 [26,62; 48,54] соответственно ($p = 0,019$) (табл. 5).

Таблица 5

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGB3* (rs5918) с показателями адреналин-индуцированной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Адреналин-индуцированная АТ (ОП %) (Ме [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	T/T	130	38,71 [13,54; 50,21]	0,026
	T/C	57	42,39 [23,48; 55,65]	
	C/C	8	24,51 [11,32; 39,18]	
Доминантная	T/T	130	38,71 [13,54; 50,21]	0,560
	T/C+C/C	65	40,19 [24,91; 57,32]	
Рецессивная	T/T+T/C	187	39,83 [26,62; 48,54]	0,019
	C/C	8	24,51 [11,32; 39,18]	
Овердоминантная	T/T+C/C	138	37,88 [28,53; 45,38]	0,100
	T/C	57	42,39 [23,48; 55,65]	

У пациентов с генотипом A/A rs1062535 гена *ITGA2* показатель уровня ристомидин-индуцированной АТ достоверно выше по сравнению с пациентами с генотипами G/G+G/A — 70,25 [62,21; 84,49] и 57,14 [45,49; 74,62] соответственно ($p = 0,0025$) (рецессивная модель). Такие же результаты в нашем исследовании при анализе ассоциации этого маркера со спонтанной АТ (табл. 6).

Таблица 6

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGA2* (rs1062535) с показателями ристомидин-индуцированной АТ

Модель	Генотип	<i>n</i>	Ристомидин-индуцированная АТ (ОП%) (Me [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	G/G	70	60,57 [43,34; 70,45]	0,0029
	G/A	99	54,72 [37,53; 69,75]	
	A/A	26	70,25 [62,21; 84,49]	
Доминантная	G/G	70	60,57 [43,34; 70,45]	0,530
	G/A+A/A	125	57,95 [46,89; 68,95]	
Рецессивная	G/G+G/A	169	57,14 [45,49; 74,62]	0,0025
	A/A	26	70,25 [62,21; 84,49]	
Овердоминантная	G/G+A/A	96	63,19 [54,64; 73,86]	0,008
	G/A	99	54,72 [37,53; 69,75]	

При сравнении показателей NIHSS при поступлении и выписке выявлено, что пациенты с генотипами G/A+A/A гена *ITGA2* (rs1062535) имеют менее выраженную динамику NIHSS по сравнению с пациентами с генотипом G/G — 5,80 [2,50; 7,98] и 7,48 [4,35; 10,28] баллов соответственно ($p = 0,017$) (доминантная модель). Это согласуется с нашими данными по АТ (спонтанной и ристомидин-индуцированной), т. к. пониженная АТ у пациентов — носителей аллели G свидетельствует о большей эффективности терапии и ассоциировано с благоприятным клиническим исходом (табл. 7).

Таблица 7

Ассоциации полиморфизмов гена *ITGA2* (rs1062535) с показателями динамики баллов по шкале NIHSS при поступлении и при выписке

Модель	Генотип	<i>n</i>	Динамика баллов по шкале NIHSS при поступлении и выписке (Me [Q ₁ ; Q ₃])	<i>p</i>
Кодоминантная	G/G	60	7,48 [4,35; 10,28]	0,058
	G/A	92	5,76 [2,20; 8,76]	
	A/A	21	5,95 [3,02; 9,68]	
Доминантная	G/G	60	7,48 [4,35; 10,28]	0,0017
	G/A+A/A	113	5,80 [2,50; 7,98]	
Рецессивная	G/G+G/A	152	6,44 [3,20; 9,86]	0,640
	A/A	21	5,95 [3,02; 9,68]	
Овердоминантная	G/G+A/A	81	7,09 [5,03; 10,65]	0,050
	G/A	92	5,76 [2,20; 8,76]	

Обсуждение

Ген *ITGA2*, расположенный на хромосоме 5q23–31, кодирует белок интегрин $\alpha 2$ (известный также как GPIa) — мембранный GP, экспрессирующийся на поверхности разных кле-

ток, в т. ч. тромбоцитов. На мембране тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIa (*ITGB1*), представляющий собой один из рецепторов коллагена. Комплекс GPIa/IIa (интегрины $\alpha 2b1$) гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов связывается с экспонированным при повреждении эндотелия коллагеном, способствуя стабильной адгезии и активации тромбоцитов [20]. Эти соединения запускают мощные сигнальные каскады, приводящие к тромбозу. Существующие данные свидетельствуют о том, что уровень рецептора $\alpha 2b1$ коррелирует с адгезивной способностью и степенью адгезии тромбоцитов к коллагену в кровотоке [21].

Полиморфизм G873A (rs1062535) в гене *ITGA2* находится в интроне и представляет собой нуклеотидную замену G>A. В работе С. Ли и др. (англ. X. Li et al.; 2023)¹ наблюдалось повышение риска неблагоприятных клинических исходов (повторного инсульта, инфаркта миокарда) у китайских пациентов с аллелью G по сравнению с больными с аллелью A. В других исследованиях это опровергается — указывается отсутствие влияния полиморфизма локуса 873 A на неблагоприятные сердечно-сосудистые или цереброваскулярные инциденты [22]. Также следует иметь в виду возможные межэтнические различия при оценке клинической значимости генетических маркеров.

Тем не менее наши результаты хорошо согласуются с данными PharmGKB², где этот полиморфизм рассматривается в качестве фармакогенетического маркера при назначении антиагрегантной терапии «Аспирином» или клопидогрелом. Считается, что у пациентов с генотипом GG может быть понижен риск остаточной реактивности тромбоцитов при указанном лечении по сравнению с больными с генотипом AG или AA.

Систематический скрининг гена *PLA2G7* выявил изменение основания A на G в позиции 1136 экзона 11, что приводит к замене валина на аланин в остатке 379 [23]. Примечательно, что предковой аллелью в этом положении является основание A, но частота встречаемости мутантного основания G существенно выше и достигает примерно 80 % [24]. Хотя мутация V379A распространена в европейских и африканских популяциях, ее влияние на активность Lp-PLA2 в плазме крови до недавнего времени оставалось неясным. Ранее Х. Касас и др. (англ. J. Casas et al.) [25], а также Х. Граллерт и др. (англ. Grallert et al.) [26] провели 2 крупных метаанализа среди лиц европейского происхождения и обнаружили аддитивное влияние мутации на активность Lp-PLA2 в плазме крови, обусловленное аллелью V379. В 2014 г. Дж. С. Че и др. (англ. J.S. Chae et al.) [27] установили, что аллель V379 ассоциирована с повышенной активностью Lp-PLA2 и у корейцев. Увеличение активности Lp-PLA2 в плазме крови в вышеупомянутых исследованиях может быть обусловлено аллелью V379 дикого типа, хотя и в незначительной степени (<10 %), т. е. умеренное снижение активности Lp-PLA2 в плазме крови может быть обусловлено мутантной аллелью A379. Действительно, недавнее крупномасштабное исследование показало, что активность Lp-PLA2 может быть снижена на 2,7 % для каждого A379 (средняя процентная разница: -2,74 %; 95 % доверительный интервал: от -3,51 до -1,98) [24]. В то же время в нескольких исследованиях сообщалось, что влияния аллели V379 на активность Lp-PLA2 не наблюдается. Ю. Ци и др. (англ. Y. Qi et al.) [28] выявили отсутствие статистически значимого влияния полиморфизма V379A на активность Lp-PLA2 в китайской популяции. Интересно, что 2 исследования продемонстрировали повышенную активность Lp-PLA2 у носителей

¹ Association of *ITGA2* dual site variants with recurrent ischemic events in patients undergoing stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis / Y. Dong, J. Ye, S. Cheng [et al.] // Authorea. 2023. DOI: <https://doi.org/10.22541/au.169408447.76041182/v1>.

² Clinical Annotation for rs1062535 (*ITGA2*); Aspirin; Myocardial Infarction (Level 3 Efficacy) // PharmGKB. URL: <https://clck.ru/3GcHrr> (date of access: 25.02.2025).

аллели A379. В небольшом исследовании описано резкое повышение активности у гомозиготных носителей AA ($28,9 \pm 6,9$ нмоль/мл) по сравнению с гомозиготными носителями VV ($5,6 \pm 2,3$ нмоль/мл) ($p < 0,001$), в то время как в крупном обнаружено лишь умеренное повышение активности [29, 30]. Однако функциональные исследования показали, что Val379 снижает сродство к субстрату (более высокая константа Михаэлиса — Ментен, K_m) и увеличивает максимальную скорость (V_{max}) in vitro [29]. Следовательно, влияние мутации V379A на активность Lp-PLA2 в плазме крови до сих пор остается спорным.

В других работах показано, что пациенты с полиморфизмом TBXA2R-924TT имели более высокие уровни АТ и метаболита 11-DH-TXB в моче, что позволило рассматривать аллель Т как предиктор высокого риска развития резистентности к «Аспирину» [31]. Синонимичная мутация 924TT не влияет непосредственно на функцию рецептора, но может влиять на стабилизацию матричной рибонуклеиновой кислоты и эффективность трансляции или, возможно, существует неравновесие по сцеплению с мутацией, связанной с функцией, соседствующей с этим SNP.

Ген *ITGB3* кодирует белок интегрин $\beta 3$ — мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный GPIIb (англ. Platelet GPIIb). На мембране тромбоцитов GPIIb образует комплекс с GPIIb, представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена, а также фактора фон Виллебранда и фибронектина. При повреждении стенки сосуда тромбоциты благодаря присутствию на мембране этого рецептора взаимодействуют с фибриногеном плазмы крови, в результате чего происходит их агрегация и формируется тромб. Участок дезоксирибонуклеиновой кислоты гена *ITGB3*, в котором тимин замещается на цитозин в положении 1596 обозначается как генетический маркер с.176T>C (p.Leu59Pro). Аллель С широко распространена в европейской популяции и встречается у 13 % населения. В результате меняются биохимические свойства белка GPIIb, где происходит замещение аминокислоты лейцина на пролин в позиции 59 (Leu59Pro). Рецептор IIb/IIIa играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбоциты носителей аллели С имеют повышенную склонность к агрегации, что может являться причиной увеличения риска тромбообразования, приводящего к сердечно-сосудистой патологии (инфаркту миокарда), тромбоэмболии и раннему прерыванию беременности вследствие тромботического поражения плаценты. Показано увеличение частоты аллели С в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 60 лет, в 2 раза по сравнению с контрольной. При изучении полиморфизма гена *ITGB3* в группе здоровых мужчин, некурящих студентов-медиков в возрасте 21–24 лет, обнаружено, что аллель С ассоциирована с повышенной выработкой тромбина и нарушением антитромботического действия «Аспирина» на месте микрососудистых травм [32]. У пациентов с генотипом Т/С и С/С эффективность применения в качестве антиагрегантов такого препарата, как «Аспирин», снижена.

Исследование агрегации с адреналином используется в рамках комплексной диагностики функционирования тромбоцитов у пациентов с выраженными кровотечениями или склонностью к тромбообразованию. На мембране тромбоцитов находятся $\alpha 2$ -адренергические рецепторы, через которые адреналин снижает содержание циклического аденозинмонофосфата внутри клетки и повышает проницаемость клеточных мембран для кальция, что приводит к активации тромбоцитов.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании выявлены ассоциации носительства генотипов с показателями индуцированной и спонтанной АТ, а также динамики неврологического де-

фицита (по шкале NIHSS) у пациентов с неуточненным характером ИИ согласно критериям TOAST. К ним относятся генотипы G/A+A/A гена *ITGA2*, T/C+T/T гена *PLA2G7*, C/T+T/T гена *TBXA2R*, A/A гена *ITGA2*.

Эти показатели могут быть использованы как потенциальные маркеры течения ИИ неуточненного патогенетического варианта согласно критериям TOAST.

Список источников | References

1. Ramazanov GR, Magomedov TA, Khamidova LT, Rybal'ko NV, Petrikov SS, Shamalov NA. Etiology of cryptogenic stroke. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2019;8(3):302–314. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314>.
2. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: A systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48(4):867–872. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.016414>.
3. Vinogradov OI, Yablonskiy MA, Kuznetsov AN. Embolic stroke of undetermined source. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12–2):42–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012242>.
4. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nature Reviews Neurology*. 2022;18(8):455–465. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00663-4>.
5. Diener HC, Bernstein R, Hart R. Secondary stroke prevention in cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(9):64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0775-5>.
6. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, 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(1):35–41. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>.
7. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864–870. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.20.7.864>.
8. Gschwendtner A, Bevan S, Cole JW, Plourde A, Matarin M, Ross-Adams H, et al. Sequence variants on chromosome 9p21.3 confer risk for atherosclerotic stroke. *Annals of Neurology*. 2009;65(5):531–539. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.21590>.
9. Gryadunov DA, Zimenko DV, Mikhailovich VM, Nasedkina TV, Dement'eva EI, Rubina AY, et al. Technology of hydrogel biochips and its application in medical laboratory diagnostics. *Medical Alphabet*. 2012;1(2):58–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OYPVWX>
10. Bentley P, Peck G, Smeeth L, Whittaker J, Sharma P. Causal relationship of susceptibility genes to ischemic stroke: Comparison to ischemic heart disease and biochemical determinants. *PLoS One*. 2010;5(2): e9136. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009136>.
11. Liang X, Zhou Y, Li S. Association of *TBXA2R*, *P2Y12* and *ADD1* genes polymorphisms with ischemic stroke susceptibility: A metaanalysis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2020;43(3): E33–E43. DOI: <https://doi.org/10.25011/cim.v43i3.34597>.
12. Meschia JF, Nalls M, Matarin M, Brott TG, Brown RD Jr, Hardy J, et al. Siblings with ischemic stroke study investigators. Siblings with ischemic stroke study: Results of a genome-wide scan for stroke loci. *Stroke*. 2011;42(10):2726–2732. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.620484>.
13. Liu X, Zhu RX, Tian YL, Li Q, Li L, Deng SM, et al. Association of *PLA2G7* gene polymorphisms with ischemic stroke in northern Chinese Han population. *Clinical Biochemistry*. 2014;47(6):404–408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.01.010>.
14. Batra N, De Souza C, Batra J, Raetz AG, Yu AM. The *HMOX1* pathway as a promising target for the treatment and prevention of SARS-CoV-2 of 2019 (COVID-19). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6412. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176412>.
15. Cai H, Cai B, Sun L, Zhang H, Zhou S, Cao L, et al. Association between *PTGS1* polymorphisms and functional outcomes in Chinese patients with stroke during aspirin therapy: Interaction with smoking. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;376:211–215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.014>.
16. Oh SH, Min KT, Jeon YJ, Kim MH, Kim OJ, Shin BS, et al. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ -, and $\alpha 2C$ -adrenergic receptors and ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(1):26–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.002>.
17. Kim YO, Kim DY, Yun DH, Lee SW. Association between *ABCB1* polymorphisms and ischemic stroke in Korean population. *Experimental Neurobiology*. 2012;21(4):164–171. DOI: <https://doi.org/10.5607/en.2012.21.4.164>.

18. Li Z, Jiang H, Ding Y, Zhang D, Zhang X, Xue J, et al. Platelet endothelial aggregation receptor 1 polymorphism is associated with functional outcome in small-artery occlusion stroke patients treated with aspirin. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:664012. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.664012>.
19. Gryadunov DA, Shaskol'skiy BL, Nasedkina TV, Rubina AY, Zasedatelev AS. Technology of hydrogel biochips of IMB RAS: 30 years later. *Acta Naturae*. 2018;10(4):4–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2018-10-4-4-18>.
20. Jackson SP. Arterial thrombosis — insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011;17:1423–1436. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.2515>.
21. Kunicki TJ, Orzechowski R, Annis D, Honda Y. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets. *Blood*. 1993;82(9):2693–2703. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V82.9.2693.2693>.
22. Liu H, Wang Y, Zheng J, Li G, Chen T, Lei J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493016672085>.
23. Bell R, Collier DA, Rice SQ, Roberts GW, MacPhee CH, Kerwin RW, et al. Systematic screening of the LDL-PLA2 gene for polymorphic variants and case-control analysis in schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;241(3):630–635. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7741>.
24. Gregson JM, Freitag DF, Surendran P, Stitzel NO, Chowdhury R, Burgess S, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: Large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(5):492–504. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487316682186>.
25. Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, Palmen J, Cooper JA, Ricketts SL, et al. PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10,494 cases and 15,624 controls of European ancestry. *Circulation*. 2010;121(21):2284–2293. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923383>.
26. Grallert H, Dupuis J, Bis JC, Dehghan A, Barbalic M, Baumert J, et al. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: Meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *European Heart Journal*. 2012;33(2):238–251. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr372>.
27. Chae JS, Kwak JH, Kim M, Shin KH, Lee SH, Jeong TS, et al. Effects of A379V variant of the Lp-PLA2 gene on Lp-PLA2 activity and markers of oxidative stress and endothelial function in Koreans. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38(4):477–484. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1074-5>.
28. Qi Y, Zhao D, Jia Z, Wang W, Wang M, Sun J, et al. A previously unreported impact of a PLA2G7 gene polymorphism on the plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass. *Scientific Reports*. 2016;6:37465. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep37465>.
29. Yeo A, Li L, Warren L, Aponte J, Fraser D, King K, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of baseline risk factors, pharmacodynamic, efficacy and tolerability endpoints from two large global cardiovascular outcomes trials for darapladib. *PLoS One*. 2017;12(7): e0182115. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182115>.
30. Liu PY, Li YH, Wu HL, Chao TH, Tsai LM, Lin LJ, et al. Platelet-activating factor-acetylhydrolase A379V (exon 11) gene polymorphism is an independent and functional risk factor for premature myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(5):1023–1028. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01895.x>.
31. Wang Z, Gao F, Men J, Yang J, Modi P, Wei M. Polymorphisms and high on-aspirin platelet reactivity after off-pump coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2013;47(4):194–199. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2013.800640>.
32. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik PL. PI (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation*. 2001;27;104(22):2666–2672. DOI: <https://doi.org/10.1161/hc4701.099787>.

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Галкин — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; невролог отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Кирилл Владимирович Анисимов — кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского, Москва, Россия;

невролог, научный сотрудник института цереброваскулярной патологии и инсульта, Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Россия.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Анастасия Сергеевна Гунченко — кандидат медицинских наук, невролог, Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве, Москва, Россия.

E-mail: dr.nevrolog@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3322-9357>

Анна Юрьевна Иконникова — кандидат медицинских наук, ведущий инженер лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия.

E-mail: anyuik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>

Михаил Алексеевич Шапкин — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, региональный сосудистый центр, Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: Mihailshapkin6230@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6570-7786>

Анастасия Вячеславовна Анисимова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, институт нейронаук и нейротехнологий, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия; невролог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, региональный сосудистый центр, Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Татьяна Васильевна Наседкина — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия.

E-mail: tanased06@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Information about the authors

Sergei S. Galkin — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Neurologist of the Department for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

E-mail: ser.62@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-945X>

Kirill V. Anisimov — Candidate of Sciences (Medicine), Endovascular Radiologist, I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Neurologist, Researcher of the Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia.

E-mail: anisimov.org@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-4434>

Anastasia S. Gunchenko — Candidate of Sciences (Medicine), Neurologist, Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow, Moscow, Russia.

E-mail: dr.nevrolog@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3322-9357>

Anna Yu. Ikonnikova — Candidate of Sciences (Medicine), Leading Engineer of the Laboratory of Biological Microarrays, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

E-mail: anyuik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8434-5916>

Mikhail A. Shapkin — Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Intensive Care Unit for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Regional Vascular Center, Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia.

E-mail: Mihailshapkin6230@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6570-7786>

Anastasia V. Anisimova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Institute of Neuroscience and Neurotechnology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Neurologist Intensive Care Unit for Patients with Acute Cerebrovascular Accident, Regional Vascular Center, Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia.

E-mail: gssh@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-9121>

Tatyana V. Nasedkina — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Biological Microarrays, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

E-mail: tanased06@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

Рукопись получена: 13 января 2025. Одобрена после рецензирования: 24 февраля 2025. Принята к публикации: 24 февраля 2025.

Received: 13 January 2025. Revised: 24 February 2025. Accepted: 24 February 2025.