

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Раушания Фаритовна Гайфуллина^{1}, Маргарита Николаевна Катина^{1,2},
Фарида Фаритовна Ризванова¹, Ольга Александровна Кравцова²,
Альберт Анатольевич Ризванов²*

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Казанский (Приволжский) федеральный университет

Реферат

Приведён обзор современной литературы, посвящённой основным генам, ответственным за формирование атеротромбоза сосудов головного мозга. Целью был анализ литературных данных по некоторым генетическим факторам, ответственным за развитие цереброваскулярных заболеваний, в частности ишемического инсульта. Выполнен электронный поиск полнотекстовых и тезисных версий статей, освещающих аспекты генетической предрасположенности к ишемическому инульту, по базам данных PUBMED, OMIM и GENE по следующим основным ключевым словам: «cerebrovascular disease», «ischemic stroke», «cerebral atherosclerosis», «gene polymorphism», «mutation».

Медицинская диагностика на сегодняшний день располагает современными технологиями генотипирования, позволяющими с высокой точностью определить генотип человека, что открывает широкие перспективы развития персонализированной медицины. Большинство генетических вариаций обусловлено заменами единичных нуклеотидов, приводящими к количественным изменениям экспрессии или затрагивающими биологические свойства белков. Известно около 10 млн однонуклеотидных полиморфизмов, однако их биологический смысл не всегда очевиден. В настоящее время активно изучается наследственная предрасположенность к атеросклерозу, идентифицируются генетические варианты генов метаболизма липидов крови, эндотелиальной дисфункции, системы гемостаза, белков, вовлечённых в агрегацию тромбоцитов и тромбоз.

Индивидуальный «генетический паспорт» позволяет определить факторы риска атеросклеротического поражения сосудов у конкретного человека задолго до развития заболевания. Актуальными остаются определение и исследование групп генов, ответственных за развитие атеросклероза у людей, населяющих конкретную местность. На основании данных исследований возможно создание специфических для Республики Татарстан тест-систем диагностики предрасположенности к развитию определённых форм атеросклероза, широкое внедрение которых позволит значительно снизить смертность и инвалидизацию населения, экономический и социальный ущерб.

Ключевые слова: ишемический инульт, полиморфизм генов, патофизиология системного атеросклероза.

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF CEREBROVASCULAR DISEASE

R.F. Gayfullina¹, M.N. Katina^{1,2}, F.F. Rizvanova¹, O.A. Kravtsova², A.A. Rizvanov². ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. Presented was a review of the most recent literature devoted to the main genes responsible for the formation of atherothrombosis of the cerebral vessels. The aim was to analyze the data in the literature regarding several genetic factors responsible for the development of cerebrovascular disease, particularly ischemic stroke. Conducted was an electronic search of full-text and abstract-only versions of articles, which cover the aspects of genetic susceptibility to ischemic stroke, according to the databases PUBMED, OMIM and GENE using the following main keywords: «cerebrovascular disease», «ischemic stroke», «cerebral atherosclerosis», «gene polymorphism», «mutation». Medical diagnostics today has modern technologies of genotyping, which make it possible to accurately determine the genotype of a person, thus opening up wide prospects for the development of personalized medicine. The majority of genetic variations is due to single nucleotide substitutions that lead to quantitative changes in expression or affect the biological properties of the proteins. Approximately 10 million single nucleotide polymorphisms are known, however their biological significance is not always obvious. Currently hereditary predisposition to atherosclerosis is being actively studied, identified were the genetic variants of genes of blood lipid metabolism, endothelial dysfunction, hemostatic system, and proteins involved in platelet aggregation and thrombosis. An individual «genetic passport» makes it possible to determine the risk factors for atherosclerotic lesions of blood vessels in a specific individual long before the development of the disease. Determination and investigation of groups of genes that are responsible for the development of atherosclerosis in people living in specific areas is still of utmost relevance. Based on these studies it is possible to establish specific test systems for the Republic of Tatarstan for diagnosing predisposition to the development of certain forms of atherosclerosis, the widespread introduction of which will significantly reduce the mortality and disability of the population, the economic and social damage. **Keywords:** ischemic stroke, gene polymorphism, pathophysiology of systemic atherosclerosis.

Сосудистые заболевания головного мозга оказывают значительное влияние на продолжительность жизни и смертность населения [22]. Около 25% больных с ишемическим инультумом погибают в течение первых 24 ч от начала заболевания, а к концу 3-й недели [острая стадия нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)] смертность достигает 32–42%. [38].

В последние годы всё более популярным становится составление «генетического паспорта пациента», а также изучение популяционных закономерностей — динамики частот генов в конкретных популяциях, этнических особенностей. Большинство генетических вариаций обусловлено заменами единичных нуклеотидов (англ. single nucleotide polymorphism — SNP), приводящими к количественным изменениям экспрессии или затрагивающими биологические свойства

белков. Известно около 10 млн однонуклеотидных полиморфизмов, однако их биологический смысл не всегда очевиден.

Цель настоящей работы — анализ литературных данных по некоторым генетическим факторам, ответственным за развитие цереброваскулярных заболеваний, в частности ишемического инсульта.

Основными источниками информации были базы данных PUBMED, OMIM и GENE. Были использованы как тезисы, так и полнотекстовые версии статей, найденных по следующим основным ключевым словам: «cerebrovascular disease», «ischemic stroke», «cerebral atherosclerosis», «gene polymorphism», «mutation». Также использованы поисковые системы Google.com и Google Scholar.

Гены, определяющие реологические свойства крови

F2 — ген, кодирующий протромбин. Будучи предшественником тромбина, он напрямую отвечает за образование тромба. Полиморфизм 20210 G/A приводит к повышенной экспрессии гена, а следовательно, к росту содержания протромбина и вероятности тромбоза. Может наследоваться по аутосомно-доминантному типу [36, 43]. Полиморфизм 20210 G/A ассоциирован с повышенным количеством протромбина в плазме, его считают значимым генетическим фактором риска тромбоза и дестабилизации сосудистой стенки [48].

F5 — ген, кодирующий коагуляционный фактор V (фактор Лейдена). Функция фактора Лейдена заключается в активизации образования тромбина из протромбина. Полиморфизм 1691 G/A (R506Q) гена F5 обуславливает устойчивость белка (фактора Лейдена), что приводит к гиперкоагуляции. Носители данного аллеля обладают повышенным риском тромбоза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. [4, 26, 34–35, 43].

F7 — ген, кодирующий фактор свёртывания VII. Активный фактор VII, взаимодействуя с фактором III, приводит к активации факторов свёртывания IX и X, что в конечном итоге ведёт к формированию кровяного сгустка. Аллели 353Gln (10976A) и 1289 G/A не оказывают очевидного влияния на развитие атеросклероза, их следует рассматривать как защиту от тромбозов и сердечно-сосудистых катастроф. [10, 39].

P2Y12 — ген, кодирующий пуринергический рецептор P2Y, который играет важную роль в изменении формы тромбоцитов и их агрегации. Вариант H1H2 полиморфизма H1/H2 ассоциирован с повышенной агрегацией тромбоцитов, а гаплотип H2 характеризуется максимально высоким уровнем агрегации тромбоцитов и связан с повышенным риском развития системного атеросклероза [7].

Гены, влияющие на ремоделирование сосудов

MMP1 — ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 1 (MMP1). MMP1 разрушает коллаген I, II и III типов, участвует в ремоделиро-

вании и заживлении сосудистой стенки, играет существенную роль в разрыве атеросклеротической бляшки. Основная функция MMP1 — разрушение коллагена. Наличие аллеля 2G полиморфизма 1607 1G/2G гена MMP1 ассоциируется с повышенной активностью данного фермента, особенно в присутствии цитокинов и факторов роста. Вариант 2G2G увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей и болезни Альцгеймера (в России чаще производят «Альцгеймера») [6].

MMP3 — ген, кодирующий MMP3, участвующую в деградации коллагена II, III, IV, IX и X типов, протеогликанов, фибронектина, ламинина и эластина, а также активирующую другие MMP (типов 1, 7 и 9). MMP3 служит ключевым ферментом в процессе ремоделирования соединительной ткани. Некоторые аллели MMP3 ассоциированы с прогрессированием атеросклероза, поражением сердца, головного мозга и нижних конечностей. [6, 19–20].

MMP9 — ген, кодирующий MMP9, разрушающую коллагены IV и V типов. T-аллель полиморфизма 1562 C/T ассоциируется с повышенным синтезом соответствующего фермента и системным атеросклерозом [6, 49].

MTHFR — ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу. Фермент необратимо преобразует 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат. Нарушение метаболизма MTHFR приводит к гомоцистеинемии, оказывает токсический эффект на эндотелиоциты, в которых усиливаются процессы перекисного окисления липидов и угнетается синтез оксида азота. Носительство аллеля T полиморфизма 677 C/T ассоциируется с пониженной активностью фермента, ростом содержания гомоцистеина в крови и повышенным риском атеросклеротического поражения сосудов [14–15, 37, 43].

NOS3 — ген, кодирующий кальцийзависимую NO-синтазу, которая регулирует сосудистый тонус и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Kullo и соавт. проанализировали связь между 14 полиморфизмами NOS3 и соотношением артериального давления на верхних и нижних конечностях и пришли к выводу, что два из них (rs891512 и rs1808593) оказывают существенное влияние на указанное соотношение [17, 44]. В другом исследовании полиморфизм генов NOS3 не был ассоциирован с развитием ишемического инсульта и толщиной комплекса «интима-медиа» [23].

CRP — ген, кодирующий С-реактивный белок — основной белок острой фазы воспаления, играющий одну из ключевых ролей в патогенезе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Полиморфизм CRP 1059 G/C ассоциирован с атеросклерозом [21] и развитием ишемического инсульта [30].

PON1 и PON2 — гены, кодирующие параоксоназу 1 и 2. Эти ферменты относятся к классу арилдиалкилфосфатаз, способных катализировать расщепление P-O-связей в молекуле

фосфорсодержащего соединения параоксона. В результате данного воздействия необратимо (ковалентно) связывается холинэстераза и блокируется её активность. PON1 и PON2 уменьшают воспалительное воздействие окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), подавляют хемотаксис моноцитов и тем самым замедляют прогрессирование атеросклероза. Полиморфизм PON1 (55 L/M, 192 Q/R и -107 C/T) ассоциирован с неальцхаймеровской деменцией [3] и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 18]. В другом исследовании была выявлена связь варианта гена PON1 L55 с содержанием гомоцистеина в плазме крови, а аллелей PON2 G148 и PON2 S311 — с концентрацией ЛПНП [40, 42].

IL1A и IL18. Интерлейкины 1a и 18 — важнейшие провоспалительные цитокины, синтезируемые в ответ на повреждение или гибель клеток. Служат медиаторами острого и хронического воспаления, активируя лимфоциты и нейтрофилы, индуцируя хемотаксис лейкоцитов и макрофагов, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Однонуклеотидные замены в гене IL18 677 C/A (rs1946518) и 137 G/C (rs187238) ассоциированы с возникновением ишемического инсульта и влияют на его тяжесть [50]. Полиморфизм в гене IL1A ассоциирован с пародонтитом и атеросклерозом [5, 16].

TNF — ген, кодирующий фактор некроза опухолей (цитокин, относящийся к провоспалительным белкам). Увеличение концентрации фактора некроза опухолей ассоциировано с воспалительным процессом, дестабилизацией атеросклеротической бляшки и развитием болезни Альцхаймера [24]. Полиморфизм TNF 93Q ассоциирован с развитием ишемического инсульта и коррелирует с толщиной комплекса «интима-медиа» сонных артерий у курящих [32].

Гены, отвечающие за артериальное давление

ACE — ген, кодирующий ангиотензин-превращающий фермент, который преобразует ангиотензин I в ангиотензин II. Анализ ассоциаций полиморфизма гена ACE I/D среди турецкого населения, живущего около Чёрного моря, не выявил прямой корреляции с развитием гипертонической болезни и ишемического инсульта [46]. Однако в других исследованиях аллель DD был ассоциирован с ишемическим инсультом, солезависимой гипертонической болезнью, сосудистой деменцией и инфарктом миокарда [13, 33, 41].

AGT — ген, кодирующий ангиотензиноген, из которого образуются ангиотензин I и ангиотензин II. Эти продукты влияют на сосудистое сопротивление, приводя к повышению артериального давления. Ген AGT расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q42-43) и состоит из пяти экзонов и четырёх интронов. Полиморфизм AGT 235 M/T ассоциирован с риском развития лакунарных ишемических поражений головного мозга у мужчин, однако не связан с показателями артериального давления [29].

Гены, влияющие на обмен липидов

ABCG8 — ген, кодирующий белок семейства ABC-транспортёров, основная функция которого заключается в удалении клеточных липидов. Данный белок отвечает за связывание различных биологических молекул и их транспорт через плазматические и внутриклеточные мембраны. Основная функция ABCG8 — регуляция всасывания из кишечника холестерина и предотвращение всасывания других стероидов. Мутации в данном гене могут приводить к накоплению стероидов и развитию атеросклероза. Влияние на трансмембранный ток холестерина обуславливает повышение содержания липидов в плазме крови. Однако сравнительное исследование частоты аллелей гена ABCG8 (19D/H, 54Y/C, 400T/K, 632A/V) не выявило достоверных различий у пациентов с ОНМК и без него. Носительство аллеля ABCG8 54YY можно расценивать как предрасполагающий фактор развития ОНМК [45].

OLR1 — ген, кодирующий рецептор I окисленных ЛПНП. Действие данного белка опосредовано через циклический аденозинмонофосфат и усиливает окисление ЛПНП. Полиморфизм гена OLR1 VS4-14A/G и IVS4-73C был изучен у пациентов, перенёвших ОНМК. Варианты G/G и A/G ассоциировались с развитием ОНМК и коррелировали с содержанием ЛПНП, причём у гомозигот отмечено тяжёлое течение ишемического инсульта [47].

APOE — ген, кодирующий аполипопротеин E, который входит в состав хиломикронов, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности. Активно участвует в захвате и удалении из крови жировых частиц, оказывая антиатеросклеротическое действие. Существует три изоформы-полиморфизма белка — APOE2, APOE3 и APOE4. Вариант E2 (Arg158Cys) ассоциирован с более низким содержанием общего холестерина в плазме крови, в то время как E4 (Cys112Arg) — с повышением количества холестерина и риском болезни Альцхаймера, ОНМК и острого инфаркта миокарда [28]. В другой работе показано, что некоторые аллели гена APOE (полиморфизмы 219G/T и 113G/C) влияют на обширность и тяжесть течения ишемического инсульта, однако прямых ассоциаций с предрасположенностью к развитию ОНМК не выявлено [2].

Гены внутриклеточного регулирования

PDE4 — ген, кодирующий фосфодиэстеразу, фермент, относящийся к семейству металлофосфогидролаз, регулирующий внутриклеточное соотношение циклических аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата за счёт их расщепления до 5'-монофосфатного нуклеотида. Исследование полиморфизмов гена PDE4D SNP41 (rs152312) и SNP87 (rs2910829) продемонстрировало ассоциацию аллелей AA и AC с повышенным риском развития ишемического инсульта. Ассоциаций по полиморфизму SNP83 выявлено не было [9, 12]. Однако у индийского населения при изучении ассоциации

SNP32 (rs456 009), 83 (rs966221) и 87 (rs2910829) гена PDE4D установлена прямая зависимость SNP83 с ишемическим инсультом, в отличие от SNP87 и 32. Кроме того, была установлена взаимосвязь SNP83 с локализацией, размерами ишемического инсульта и тяжестью течения ОНМК у курящих больных сахарным диабетом [27].

Локус 9p21.3. В последние годы идут дебаты на предмет ассоциации генов-ингибиторов циклинзависимых киназ с прогрессированием атеросклеротического процесса. В частности, наиболее изученный эпигенетический механизм, регулирующий структуру хромосом, — метилирование цитозина в дезоксирибонуклеиновой кислоте, прешествующего гуанозину (CpG-сайты). В 2007 г. была определена ассоциация локуса 9p21.3 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [25]. Однако в другом сравнительном исследовании у пациентов, перенёвших ОНМК и транзиторные ишемические атаки, не выявлено прямых ассоциаций между частотой носительства аллеля rs10757278 гена 9p21.3 по сравнению со здоровыми людьми. Все это обуславливает неуклонный интерес к локусу 9p21.3 и перспективу дальнейших поисков его ассоциаций с атеросклерозом и риском ОНМК [31].

Индивидуальный «генетический паспорт» позволяет определить факторы риска атеросклеротического поражения сосудов у конкретного человека задолго до развития заболевания. Поскольку население различных территорий имеет неодинаковый генетический состав, необходимы определение и исследование групп генов, ответственных за развитие атеросклероза у людей, населяющих конкретную местность. На основании данных исследований возможно создание специфических для Республики Татарстан тест-систем диагностики предрасположенности к развитию определённых форм атеросклероза, широкое внедрение которых позволит значительно снизить смертность и инвалидизацию населения, экономический и социальный ущерб.

Благодарности.

Работа частично финансировалась грантами Российского фонда фундаментальных исследований 12-04-01028-а, государственным контрактом ФЦП Министерства образования и науки Российской Федерации 16.552.11.7008 и Научно-образовательным центром фармацевтики Казанского (Приволжского) федерального университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пузырёв В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генет. — 2003. — Т. 2, №12. — С. 498–508.
2. Abboud S., Viiri L.E., Lutjohann D. et al. Associations of apolipoprotein E gene with ischemic stroke and intracranial atherosclerosis // Eur. J. Hum. Genet. — 2008. — Vol. 16, N 8. — P. 955–960.
3. Abdullah L., Ait-Ghezala G., Crawford F. et al. The

cyclooxygenase 2 -765 C promoter allele is a protective factor for Alzheimer's disease // Neurosci. Lett. — 2006. — Vol. 395, N 3. — P. 240–243.

4. Colaizzo D., Fofit L., Tiscia G. et al. The COX-2 G/C -765 polymorphism may modulate the occurrence of cerebrovascular ischemia // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 93–96.

5. D' Aiuto F., Parkar M., Andreou G. et al. Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? // J. Clin. Periodontol. — 2004. — Vol. 31, N 5. — P. 402–411.

6. Flex A., Gaetani E., Angelini F. et al. Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia // J. Intern. Med. — 2007. — Vol. 262, N 1. — P. 124–130.

7. Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study // Circulation. — 2003. — Vol. 108, N 24. — P. 2971–2973.

8. Fortunato G., Rubba P., Panico S. et al. A paraoxonase gene polymorphism, PON1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 167, N 1. — P. 141–148.

9. Giovannoni M.P., Cesari N., Graziano A. et al. Synthesis of pyrolo[2,3-d]pyridazinones as potent, subtype selective PDE4 inhibitors // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. — 2007. — Vol. 22, N 3. — P. 309–318.

10. Girelli D., Russo C., Ferraresi P. et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, N 11. — P. 774–780.

11. Gudmundsson G., Matthiasson S.E., Arason H. et al. Localization of a gene for peripheral arterial occlusive disease to chromosome 1p31 // Am. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 70, N 3. — P. 586–592.

12. Houslay M.D., Adams D.R. PDE4 cAMP phosphodiesterases: modular enzymes that orchestrate signalling cross-talk, desensitization and compartmentalization // Biochem. J. — 2003. — Vol. 370, N 1. — P. 1–18.

13. Keavney B., McKenzie C., Parish S. et al. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators // Lancet. — 2000. — Vol. 355, N 9202. — P. 434–442.

14. Khandanpour N., Willis G., Meyer F.J. et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: a case-control study and meta-analysis // J. Vasc. Surg. — 2009. — Vol. 49, N 3. — P. 711–718.

15. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // Am. Heart J. — 2003. — Vol. 146, N 6. — P. 948–957.

16. Kratka Z., Bartova J., Krejsa O. et al. Interleukin-1 gene polymorphisms as assessed in a 10-year study of patients with early-onset periodontitis // Folia Microbiol. (Praha). — 2007. — Vol. 52, N 2. — P. 183–188.

17. Kullo I.J., Greene M.T., Boerwinkle E. et al. Association of polymorphisms in NOS3 with the ankle-brachial index in hypertensive adults // Atherosclerosis. — 2008. — Vol. 196, N 2. — P. 905–912.

18. Lazaros L., Markoula S., Kyritsis A. et al. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity // Eur. J. Neurol. — 2010. — Vol. 17, N 5. — P. 757–759.

19. Liu P.Y., Li Y.H., Tsai W.C. et al. Stromelysin-1

- promoter 5A/6A polymorphism is an independent genetic prognostic risk factor and interacts with smoking cessation after index premature myocardial infarction // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3, N 9. — P. 1998-2005.
20. Liu P.Y., Lin C.C., Tsai W.C. et al. Treatment with dextromethorphan improves endothelial function, inflammation and oxidative stress in male heavy smokers // *J. Thromb. Haemost.* — 2008. — Vol. 6, N 10. — P. 1685-1692.
21. Liu Z.Z., Lv H., Gao F. et al. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, serum concentrations of CRP, and the difference between intracranial and extracranial atherosclerosis // *Clin. Chim. Acta.* — 2008. — Vol. 389, N 1-2. — P. 40-44.
22. Lopez M.F., Sarracino D.A., Prakash A. et al. Discrimination of ischemic and hemorrhagic strokes using a multiplexed, mass spectrometry-based assay for serum apolipoproteins coupled to multi-marker ROC algorithm // *Proteomics. Clin. Appl.* — 2012. — Vol. 6, N 3-4. — P. 190-200.
23. Markus H.S., Ruigrok Y., Ali N. et al. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease, and carotid atheroma // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29, N 9. — P. 1908-1911.
24. McCusker S.M., Curran M.D., Dynan K.B. et al. Association between polymorphism in regulatory region of gene encoding tumour necrosis factor alpha and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a case-control study // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357, N 9254. — P. 436-439.
25. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // *Science.* — 2007. — Vol. 316, N 5830. — P. 1488-1491.
26. Mueller T., Marschon R., Dieplinger B. et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations are not associated with chronic limb ischemia: the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) study // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41, N 5. — P. 808-815.
27. Munshi A., Babu M.S., Kaul S. et al. Phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene variants and the risk of ischemic stroke in a South Indian population // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — Vol. 285, N 1-2. — P. 142-145.
28. Mustafina O.E., Shagisultanova E.I., Tuktarova I.A. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and the risk of myocardial infarction // *Mol. Biol. (Mosk.)* — 2002. — Vol. 36, N 6. — P. 978-984.
29. Nakase T., Mizuno T., Harada S. et al. Angiotensinogen gene polymorphism as a risk factor for ischemic stroke // *J. Clin. Neurosci.* — 2007. — Vol. 14, N 10. — P. 943-947.
30. Pandey P., Pradhan S., Mittal B. Presenilin gene predisposes to late-onset degenerative but not vascular dementia: a comparative study of PS1 and ApoE genes in a North Indian Cohort // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2007. — Vol. 24, N 3. — P. 151-161.
31. Plant S.R., Samsa G.P., Shah S.H. et al. Exploration of a hypothesized independent association of a common 9p21.3 gene variant and ischemic stroke in patients with and without angiographic coronary artery disease // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 31, N 2. — P. 117-122.
32. Poirier O., Nicaud V., Garipey J. et al. Polymorphism R92Q of the tumour necrosis factor receptor 1 gene is associated with myocardial infarction and carotid intima-media thickness — the ECTIM, AXA, EVA and GENIC Studies // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 213-219.
33. Purandare N., Oude Voshaar R.C., Davidson Y. et al. Deletion/insertion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and white matter hyperintensities in dementia: a pilot study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54, N 9. — P. 1395-1400.
34. Renner W., Koppel H., Brodmann M. et al. Factor II G20210A and factor V G1691A gene mutations and peripheral arterial occlusive disease // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 83, N 1. — P. 20-22.
35. Remy J.L., Athen-Gelas M., Fontana P. et al. The factor II G20210A gene polymorphism, but not factor V Arg506Gln, is associated with peripheral arterial disease: results of a case-control study // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2, N 8. — P. 1334-1340.
36. Ridker P.M., Stampfer M.J., Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285, N 19. — P. 2481-2485.
37. Sabino A., Fernandes A.P., Lima L.M. et al. Polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene and homocysteine levels: a comparison in Brazilian patients with coronary arterial disease, ischemic stroke and peripheral arterial obstructive disease // *J. Thromb. Thrombolysis.* — 2009. — Vol. 27, N 1. — P. 82-87.
38. Samaniego E.A., Tari-Capone F., Linfante I. et al. Wingspan experience in the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic disease after antithrombotic failure // *J. Neurointerv. Surg.* — 2012 Apr. 27. [Epub. ahead of print.]
39. Serve E., Remy J.L., Akhavan S. et al. A two adenine insertion polymorphism in the 3' untranslated region of factor VII gene is associated with peripheral arterial disease but not with venous thrombosis. Results of case-control studies // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 98, N 4. — P. 733-737.
40. Shin B.S., Oh S.Y., Kim Y.S. et al. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile // *Acta Neurol. Scand.* — 2008. — Vol. 117, N 4. — P. 237-243.
41. Slowik A., Turaj W., Dziedzic T. et al. DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage // *Neurology.* — 2004. — Vol. 63, N 2. — P. 359-361.
42. Slowik A., Wloch D., Szermer P. et al. Paraoxonase 2 gene C311S polymorphism is associated with a risk of large vessel disease stroke in a Polish population // *Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 23, N 5-6. — P. 395-400.
43. Sofi F., Lari B., Rogolino A. et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41, N 2. — P. 255-260.
44. Sticchi E., Sofi F., Romagnuolo I. et al. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers // *J. Vasc. Surg.* — 2010. — Vol. 52, N 1. — P. 97-102.
45. Szilvasi A., Andrikovics H., Pongracz E. et al. Frequencies of four ATP-binding cassette transporter G8 polymorphisms in patients with ischemic vascular diseases // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* — 2010. — Vol. 14, N 5. — P. 667-672.
46. Tascilar N., Dursun A., Ankarali H. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism has no effect on the risk of atherosclerotic stroke or hypertension // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — Vol. 285, N 1-2. — P. 137-141.
47. Vietri M.T., Molinari A.M., Boggia M. et al. IVS4-14 A/G and IVS4-73 C/T polymorphisms in OLR1 gene in patients with ischemic cerebrovascular diseases // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* — 2010. — Vol. 14, N 1. — P. 9-11.
48. Ye Z., Liu E.H., Higgins J.P. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367, N 9511. — P. 651-658.
49. Zhang B., Ye S., Herrmann S.M. et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99, N 14. — P. 1788-1794.
50. Zhang N., Yu J.T., Yu N.N. et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke // *Brain Res. Bull.* — 2010. — Vol. 81, N 6. — P. 590-594.