



В. С. МЕЛЬНИК¹, Л. І. СОКОЛОВА¹, О. М. САВЧУК²

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

²Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Алельний поліморфізм генів факторів II (20210 G/A) та V (Arg506Gln, 1691 G/A) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом

Мета — встановити частоту алельних варіантів генів фактора II (20210 G/A (rs1799963)) та фактора V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи. Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 116 хворих з гострим ішемічним інсультом (59 (50,9%) жінок та 57 (49,1%) чоловіків; середній вік — $(73,0 \pm 8,8)$ року). Генотипування для детекції G20210A гена FII та G1691A гена FV проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції. До групи контролю залучено 40 осіб, порівнянних за демографічними показниками з пацієнтами основної групи.

Результати. При порівнянні частоти поліморфізмів генів факторів II та V зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом та осіб групи контролю достовірної відмінності не виявлено: частота несприятливих генотипів G/A фактора II у хворих з ішемічним інсультом становила 5,2%, а фактора V — 2,6% (у групі контролю частота обох поліморфних варіантів — по 2,5%). Гетерозиготний варіант G/A фактора II частіше реєстрували серед хворих з атеротромботичним підтипом порівняно з кардіоемболічним (8,8 та 1,7% відповідно, $\chi^2 = 2,960$, $p = 0,095$), а гетерозиготний варіант G/A фактора V — лише серед хворих з кардіоемболічним підтипом ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,085$).

Висновки. Встановлено, що частота алельних варіантів генів факторів II та V зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом достовірно не відрізняється від середньопопуляційної. Гетерозиготний варіант G/A фактора II зсідання крові асоціюється з розвитком атеротромботичного підтипу ішемічного інсульту, а гетерозиготний варіант G/A фактора V — з розвитком кардіоемболічного підтипу.

Ключові слова: ішемічний інсульт, алельний поліморфізм факторів II (20210 G/A) та V (Arg506Gln, 1691 G/A) зсідання крові.

Інсульт — провідна причина смертності та інвалідності в світі. Рівень захворюваності й смертності від інсульту можна значно знизити за рахунок поліпшення організації лікування, зокрема внаслідок упровадження науково обґрунтованих настанов у клінічну практику і постійного поліпшення якості терапевтичних програм [5, 15]. Останнім часом у світі застосовують науково обґрунтовані підходи до профілактики інсульту, ведення гострого інсульту та відновлення втрачених функцій, з урахуванням яких створено низку рекомендацій та планів [3, 13, 16]. У США в 2008 р. після багаторічного перебування на третьому місці в структурі причин смерті інсульт посів четверте

місце [21] завдяки поліпшенню профілактики і терапії в перші години інсульту.

Дослідження останніх років засвідчили, що ймовірність розвитку та особливості клінічного перебігу більшості захворювань значною мірою залежать від генотипу пацієнта, який визначає особливості реагування ендогенних ферментативних систем. У відповідь на дію екзогенного пошкоджувального чинника в організмі людини одночасно запускається низка програм, які є компенсаторними, але також зумовлюють деякі патологічні процеси. Показано, що індивідуальну особливість універсальних захисних та самопошкоджувальних механізмів визначає алельний поліморфізм. Певний набір алельних варіантів генів в одних випадках визначає стійкість до низки захворювань, в ін-

© В. С. Мельник, Л. І. Соколова, О. М. Савчук, 2015

ших — спричиняє схильність до виникнення патологічних станів [9].

Алельний поліморфізм генів факторів системи зсідання крові відрізняється за своїм значенням від такого решти груп генів. Рідкісні варіанти генів, які кодують фактори зсідання крові, мають протективне значення при ішемічному інсульті та інфаркті міокарда оскільки негативно впливають на функцію відповідного білка. Активність системи зсідання крові знижується, і відповідно зменшується ризик виникнення тромбозів. Якщо рідкісні алельні варіанти інших генів частіше трапляються у хворих осіб, то рідкісні алельні варіанти генів, які кодують фактори зсідання крові V, VII і XIII, навпаки, — у здорових осіб. Метааналіз оцінки значення 7 поліморфізмів гемостатичних генів у патогенезі ішемічної хвороби серця засвідчив, що всі вони пов'язані з ризиком розвитку цієї патології, оскільки поліморфізм впливає або на вміст фактора в плазмі крові або на його функціональні властивості [24]. Так, алельний поліморфізм гена фактора V призводить до утворення білка, який є резистентнішим до активувальної дії активованого протеїну С. Поліморфізм гена фактора II (протромбіну) стричиняє підвищення концентрації відповідного білка в плазмі, хоча поліморфний сайт розташований в некодівній ділянці. Це призводить до підвищення тромбогенного потенціалу в організмі.

У нашій попередній роботі показано, що алельний поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1) впливає на клінічний перебіг ішемічного інсульту. У пацієнтів з патологічним гомозиготним варіантом 4G/4G гена PAI, який зумовлює недостатню активність фібринолітичної системи, спостерігають вираженіший неврологічний дефіцит протягом перших 14 днів ішемічного інсульту, високу смертність (21,3%) та недостатній ступінь відновлення втрачених неврологічних функцій наприкінці другого тижня захворювання [2].

Фактор V — основний кофактор для активації протромбіну. У гені цього фактора зсідання крові виявлено низку функціонально значущих мутацій — одонуклеотидний поліморфізм Arg306Thr [23], одонуклеотидний поліморфізм Arg306Gln у положенні 306 поліпептидного ланцюга [8], амінокислотний поліморфізм Arg/Gln у положенні 506 поліпептидного ланцюга (Лейденівська мутація, rs6025). Показано, що останній поліморфізм асоціюється зі схильністю до венозних тромбозів. Унаслідок заміни аргініну на глутамін у позиції 506, зумовленої заміною гуаніну на аденін у позиції 1691, фактор V стає резистентним до дії активованого протеїну С. У нормі активований протеїн С розщеплює активовані фактори V і VIII, які в багато разів прискорюють ключові реакції зсідання крові, що призводить до переривання активації та розвитку гіпокоагуляції. Активований протеїн С розщеплює три пептидні зв'язки по залишках аргініну в положеннях 506, 306 і 679 важкого ланцюга активованого фактора V. Заміна аргініну на глутамін у

позиції 506 призводить до значного сповільнення інактивації V фактора та підвищення зсідання крові. В загальній популяції алель Gln поліморфного маркера Arg506Gln трапляється рідко, а максимальна його частота (7%) спостерігається серед греків-кіпріотів [18], проте в групі пацієнтів з венозними тромбозами вона досягає 60%, що в 10 разів перевищує сумарну частоту всіх відомих спадкових причин тромбофілії. Частота алеля Gln у пацієнтів з артеріальними тромбозами, зокрема з ішемічним інсультом, мало вивчена [17]. При дослідженні поширеності цієї мутації в жіночій популяції F. Rosendaal та співавт. отримали цікаві результати. Носіями мутації виявилися 4,1% здорових жінок з контрольної групи і 9,5% жінок, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) у молодому віці. У носіїв мутантного алеля ризик ІМ збільшувався в 2,5 рази. Ризик ІМ був вищим також у жінок, у яких носійство мутації поєднувалося з іншими чинниками ризику серцево-судинних захворювань. Так, у жінок із цією мутацією і одним метаболічним чинником ризику або більше ризик зростав у 25 разів порівняно з жінками, які не мали ані мутації, ані метаболічних чинників ризику [19].

Протромбін (фактор II зсідання крові) є попередником тромбіну — ключового ферменту, який забезпечує баланс між коагуляцією та антикоагуляцією, оскільки він потенціює коагуляцію шляхом позитивного зворотного зв'язку, а також сприяє антикоагуляції за рахунок протеїну С [19]. Описано поліморфний маркер гена протромбіну, який локалізується в 3'-нетрансльованій ділянці 11p11-q12 у позиції 20210, де відбувається заміна гуаніну (G) на аденін (A). Поліморфний маркер G20210A наявний у 1—2% осіб у загальній популяції. Носії цієї мутації мають підвищений рівень протромбіну в плазмі крові та пов'язаний із цим підвищений ризик тромбозів [11, 19].

При дослідженні генетичного варіанта G20210A фактора зсідання II та ІМ у групі жінок віком від 18 до 44 років заміна G на A у позиції 20210 частіше траплялася у жінок з ІМ (5,1%), ніж у контрольній групі (1,6%). У носіїв патологічного алеля ризик ІМ збільшувався в 4 рази [19]. У дослідженні C. J. Doggen та співавт. з 560 пацієнтів з першим ІМ, перенесеним у віці до 70 років, 10 (1,8%) були гетерозиготними носіями мутації в алелі 20210 гена протромбіну. У контрольній групі із 646 осіб частота генотипу A/G становила 1,2%. Гомозигот за алелем A не виявлено. Ризик ІМ у носіїв алеля A зростав на 50%, у носіїв Лейденівської мутації фактора V — на 40%. За наявності одного із зазначених коагуляційних дефектів (A/G генотип гена фактора II або Лейденівська мутація фактора V) ризик ІМ у його носіїв збільшувався в 1,4 рази. Ризик істотно зростав у разі наявності таких значущих серцево-судинних чинників ризику, як тютюнокуріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет або ожиріння, при цьому відносний ризик становив від 3 до 6 [10].

Відомо, що частота алеля А гена фактора II G20210A в європейській популяції становить від 0,015 (серед іспанців) до 0,039 (серед кіпріотів), алеля G — від 0,985 до 0,961 [7, 20]. Частота алеля А гена фактора V — від 0,003 (серед басків, які мешкають на території Іспанії та Франції) до 0,072 (серед кіпріотів) [6], алель G — від 0,997 до 0,928. У російській популяції алель А гена фактора II G20210A трапляється з частотою 0,009, а алель G — 0,991, алель А гена фактора V — 0,013, алель G — 0,987 [1].

Гетерозиготний алельний варіант гена фактора V (Лейденівська мутація) в індійській популяції незначною мірою асоціюється з ризиком ішемічного інсульту [12]. В дослідженні, проведеному в Лівані, показано, що наявність цієї мутації підвищує ризик ішемічного інсульту головного мозку в осіб молодого та середнього віку (до 50 років), а наявність мутації фактора II — ризик розвитку спінального ішемічного інсульту в цих вікових категоріях [4]. В дослідженні, проведеному в Ірані, не встановлено асоціації між ризиком інсульту та наявністю Лейденівської мутації [14]. Словацькі дослідники показали важливу синергічну роль поєднання декількох патологічних варіантів генів факторів II та V у збільшенні ризику ішемічного інсульту серед осіб молодого та середнього віку (до 55 років) за умови наявності інших традиційних чинників ризику інсульту ($p < 0,01$; відношення шансів — 2,307; 95% довірчий інтервал (ДІ) — 1,638—3,250) [22].

Мета роботи — встановити частоту алельних варіантів генів фактора II (20210 G/A (rs1799963)) та фактора V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом.

Матеріали і методи

Проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 116 хворих на гострий ішемічний інсульт (59 (50,9%) жінок та 57 (49,1%) чоловіків, середній вік — $(73,0 \pm 8,8)$ року). Хворі проходили лікування в неврологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 4 і отримували базисну та диференційовану терапію згідно з локальним клінічним протоколом. До групи контролю залучено 40 осіб, порівнянних за демографічними показниками з пацієнтами основної групи, однак без гострих порушень мозкового кровообігу (транзиторна ішемічна атака, ішемічний або геморагічний інсульт) в анамнезі.

Матеріалом для дослідження ДНК була венозна кров пацієнтів. Генотипування для детекції G20210A гена FII та G1691A гена FV проводили методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в автоматичному режимі на термоциклері iCycler (Bio-Rad, США) з використанням діагностичних наборів для виявлення поліморфних варіантів у геномі людини методом ПЛР «SNP-експрес» (Літех, Росія) з електрофоретичною детекцією продуктів.

Статистичний аналіз проведено з використанням пакета SPSS 20.0. Вірогідність відмінностей визначали за χ^2 -тестом.

Результати та обговорення

Середній бал вихідного неврологічного дефіциту у хворих з ішемічним інсультом становив $(10,6 \pm 4,0)$ бала за шкалою NIHSS: у 43 (37,1%) пацієнтів діагностовано легкі неврологічні порушення ($(6,7 \pm 1,5)$ бала, 95% ДІ 6,3—7,2), у 42 (36,2%) — середнього ступеня тяжкості ($(10,7 \pm 1,2)$ бала, 95% ДІ 10,3—11,1), у 13 (11,2%) — тяжкий неврологічний дефіцит ($(13,7 \pm 0,6)$ бала, 95% ДІ 13,3—14,1), у 18 (15,4%) — вкрай тяжкий неврологічний дефіцит ($(17,5 \pm 2,1)$ бала, 95% ДІ 16,4—18,6).

У 57 (49,1%) хворих діагностовано атеротромботичний, у решти — кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту. Середній вік хворих з атеротромботичним підтипом становив $(71,3 \pm 9,5)$ року та достовірно відрізнявся від такого у хворих з кардіоемболічним підтипом — $(74,8 \pm 7,8)$ року ($p = 0,032$). За іншими показниками (співвідношення статей, частота артеріальної гіпертензії та цукрового діабету) групи пацієнтів достовірно не відрізнялися.

Дані щодо частоти алельних варіантів генів факторів II та V зсідання крові у пацієнтів досліджуваних груп наведено в табл. 1.

При порівнянні частоти варіантів генів факторів II та V зсідання крові у хворих на ішемічний інсульт та групи контролю (див. табл. 1) достовірної відмінності не виявлено, частота несприятливих генотипів G/A фактора II у хворих на ішемічний інсульт становила 5,2%, а фактора V — 2,6%, у групі контролю частота обох поліморфізмів — по 2,5%.

З огляду на різний патогенез атеротромботичного та кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту ми провели порівняння частоти алельних варіантів факторів II та V зсідання крові у хворих з різними підтипами інсульту (табл. 2). Гетерозиготний варіант G/A фактора II частіше реєстрували серед хворих з

Т а б л и ц я 1
Кількість носіїв поліморфних варіантів генів факторів II та V зсідання крові

Генотип	Основна група	Контрольна група
Фактор II 20210 G/A (rs1799963)		
GG	110 (94,8%)	39 (97,5%)
GA	6 (5,2%)	1 (2,5%)
AA	—	—
Фактор V Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)		
GG	113 (97,4%)	39 (97,5%)
GA	3 (2,6%)	1 (2,5%)
AA	—	—

Таблиця 2

Частота поліморфних варіантів факторів генів II та V зсідання крові у хворих з атеротромботичним та кардіоемболічним підтипами ішемічного інсульту

Генотип	Атеротромботичний	Кардіоемболічний	p
Фактор II 20210 G/A (rs1799963)			
GG	52 (91,2%)	58 (98,3%)	0,095
GA	5 (8,8%)	1 (1,7%)	
AA	—	—	
Фактор V Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)			
GG	57 (100%)	56 (94,9%)	0,085
GA	—	3 (5,1%)	
AA	—	—	

атеротромботичним підтипом порівняно з кардіоемболічним (8,8 та 1,7% відповідно, $\chi^2 = 2,960$, $p = 0,095$), а гетерозиготний варіант G/A фактора V — лише серед хворих з кардіоемболічним підтипом ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,085$).

Більша частка пацієнтів з гетерозиготним алельним варіантом G/A гена фактора II 20210

G/A (rs1799963) серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту дає підставу для припущення про те, що у пацієнтів з цим алельним варіантом та атеросклеротичним ураженням магистральних артерій збільшується ризик розвитку ішемічного інсульту. Носії алеля A мають підвищений рівень протромбіну в плазмі крові, що призводить до посилення коагуляції. На нашу думку, цю категорію пацієнтів необхідно віднести до групи підвищеного ризику розвитку як першого, так і повторного ішемічного інсульту, для призначення антитромботичної терапії в профілактичних дозах.

Висновки

Частота різних алельних варіантів генів факторів II (20210 G/A (rs1799963)) та V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) зсідання крові у хворих з ішемічним інсультом достовірно не відрізняється від середньопопуляційної. Гетерозиготний варіант G/A фактора II зсідання крові частіше реєструють серед хворих з атеротромботичним підтипом ішемічного інсульту порівняно з кардіоемболічним (8,8 та 1,7% відповідно, $\chi^2 = 2,960$, $p = 0,095$), тоді як гетерозиготний варіант G/A фактора V — лише серед хворих з кардіоемболічним підтипом ($\chi^2 = 2,975$, $p = 0,085$).

Література

1. Калашникова Е. А., Кокаровцева С. Н., Коваленко Т. Ф. и др. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Мед. генетика. — 2006. — № 7 (5). — С. 27—29.
2. Соколова Л. И., Мельник В. С., Савчук А. Н. Особенности клинической картины ишемического инсульта у пациентов с полиморфизмом 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена первого типа // Междунар. мед. журн. — 2014. — № 3. — С. 35—39.
3. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога та медична реабілітація)», затверджений наказом МОЗ України № 602 від 03.08.2012 р.
4. Araj A. A., Sawaya H. R., Sawaya R. A. Gene mutations and stroke in the young adult // J. Stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2014. — Vol. 23 (10). — P. 2554—2558.
5. Ayis S. A., Coker B., Bhalla A. et al. Variations in acute stroke care and the impact of organised care on survival from a European perspective: the European Registers of Stroke (EROS) investigators // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2013. — Vol. 84. — P. 604—612.
6. Brown R. J., Rowold D., Tahir M. et al. Distribution of the HLA-DQA1 and polymarker alleles in the Basque population of Spain // Forensic Sci. Int. — 2000. — Vol. 108. — P. 145—151.
7. Cariolou M. A., Manoli P., Demetriou N. et al. Allele distribution of 15 STR loci used for human identity purposes in the Greek Cypriot population of the island of Cyprus // Forensic Sci Int. — 2006. — Vol. 164. — P. 75—78.
8. Chan W. P., Lee C. K., Kwong Y. L. et al. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong chinese // Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 1135—1139.
9. Dichgans M., Malik R., König L. et al. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease // Stroke. — 2014. — Vol. 45.
10. Doggen C. J., Cats V. M., Bertina R. M., Rosendaal F. R. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1037—1041.
11. Doggen C. J., Visser T., Bertina R. M. et al. Prothrombin 20210 G>A as a moderate risk factor for myocardial infarction // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 77. — P. 379.
12. Ghalaut P. S., Duhan J., Chaudhary V. et al. Ischemic stroke in a patient with heterozygous factor V Leiden mutation: an uncommon association // Ind. J. Hematol. Blood Transfus. — 2014. — Vol. 30 (suppl 1). — P. 335—337.
13. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. European Stroke Organization, 2008.
14. Kheradmand E., Pourhossein M., Amini G., Saadatnia M. Factor V Leiden does not have a role in cryptogenic ischemic stroke among Iranian young adults // Adv. Biomed. Res. — 2014. — Vol. 28, N3. — P. 80.
15. Langhorne P., de Villiers L., Pandian J. D. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries // Lancet. — 2012. — Vol. 11. — P. 341—348.
16. Lindsay P., Furie K., Davis S., Donnan G., Norrving B. World Stroke Organization Global Stroke Services Guidelines and Action Plan // Int. J. Stroke. — 2014. — Vol. 9. — P. 4—13.
17. Nicolaes G. A. F., Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease. Description of a Janus-Faced Protein // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2002. — P. 530—538.
18. Rees D. C., Cox M., Clegg J. B. World distribution of factor V Leiden // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1133—1134.
19. Rosendaal F. R., Siscovick D. S., Schwartz S. M. et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women // Blood. — 1997. — Vol. 90. — P. 1747—1750.
20. Saiz M., Alvarez-Cubero M. J., Martinez-Gonzalez L. J. et al. Population genetic data of 38 insertion-deletion markers in South East Spanish population // Forensic. Sci. Int. Genet. — 2014. — Vol. 13. — P. 236—238.
21. Stroke drops to fourth leading cause of death in 2008 [news release]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention;

- December 9, 2010. <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r101209.html>. Accessed June 20, 2011.
22. Supanc V., Sonicki Z., Vukasovic I. et al. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 23 (3). — P. e171—176.
23. Williamson D., Brown K., Luddington R. et al. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306@Thr) associated with resistance to activated protein C // *Blood.* — 1998. — Vol. 91, N 4. — P. 1140—1144.
24. Ye Z., Liu E. H.C., Higgins J. P.T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367. — P. 651—658.

В. С. МЕЛЬНИК¹, Л. І. СОКОЛОВА¹, О. М. САВЧУК²

¹ Національний медичний університет ім. А. А. Богомольця, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Алельний поліморфізм генів факторів II (20210 G/A) і V (Arg506Gln, 1691 G/A) свертывания крови у больных с ишемическим инсультом

Цель — установить частоту алельных вариантов генів фактора II (20210 G/A (rs1799963)) и фактора V (Arg506Gln, 1691 G/A (Leiden mutation, rs6025)) свертывания крови у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинично-неврологическое обследование 116 больных с острым ишемическим инсультом (59 (50,9%) женщин и 57 (49,1%) мужчин; средний возраст — (73,0±8,8) года). Генотипирование для детекции G20210A гена FII и G1691A гена FV проводили методом алельспецифической полимеразной цепной реакции. В группу контроля привлечено 40 лиц, сопоставимых по демографическим показателям с пациентами основной группы.

Результаты. При сравнении частоты полиморфизмов генів факторів II и V свертывания крови у больных с ишемическим инсультом и лиц группы контроля достоверных различий не выявлено: частота неблагоприятных генотипов G/A фактора II у больных с ишемическим инсультом составляла 5,2%, а фактора V — 2,6%, в контрольной группе частота обоих полиморфных вариантов — по 2,5%. Гетерозиготный вариант G/A фактора II чаще регистрировали среди больных с атеротромботическим подтипом, чем с кардиоэмболическим (8,8 и 1,7% соответственно, $\chi^2=2,960$, $p=0,095$), а гетерозиготный вариант G/A фактора V — лишь среди больных с кардиоэмболическим подтипом ($\chi^2=2,975$, $p=0,085$).

Выводы. Установлено, что частота алельных вариантов генів факторів II и V свертывания крови у больных с ишемическим инсультом достоверно не отличается от среднепопуляционной. Гетерозиготный вариант G/A фактора II свертывания крови ассоциируется с развитием атеротромботического подтипа ишемического инсульта, а гетерозиготный вариант G/A фактора V — с развитием кардиоэмболического подтипа.

Ключевые слова: ишемический инсульт, алельный полиморфизм факторів II (20210 G/A) и V (Arg506Gln, 1691 G/A) свертывания крови.

V. S. MELNIK¹, L. I. SOKOLOVA¹, O. M. SAVCHUK²

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Taras Shevchenko National University of Kyiv

Allelic polymorphism genes factors II (20210 G/A) and V (Arg506Gln, 1691 G/A) blood coagulation in patients with ischemic stroke

Objective — to set up the frequency of allelic variant of genes factors (20210 G/A) and factor V (Arg506Gln, 1691 G/A) (Leiden mutation, rs6025) of blood coagulation in patients with ischemic stroke.

Methods and subjects. Complex clinical and neurological examination was carried out for 116 patients with acute ischemic stroke (59 (50.9%) female and 57 (49.1%) male; mean age — (73.0±8.8) years). Genetic typing for G20210A gene FII and G1691A gene FV was conducted by means of allelic specific polymerase chain reaction. Control group comprised 40 people of appropriate age and gender.

Results. No significant difference was determined while comparing the gene factor II and V of blood coagulation in patients with IS and people from control group: unfavorable genotypes G/A factor II frequency constituted 5.2%, factor V — 2.6%, frequency of both variants in control group was 2.5%. Heterozygote type G/A factor II was evidenced more often in patients with atherothrombotic subtype than with cardioembolic (8.8 and 1.7% accordingly, $\chi^2=2.960$, $p=0.095$), and heterozygote variant G/A/ factor V was only in patients with cardioembolic subtype ($\chi^2=2.975$, $p=0.085$).

Conclusions. It is evidenced that allelic polymorphism factors II and V of blood coagulation frequency in patient with IS does not differentiate from average population data. Heterozygote variant G/A factor II of blood coagulation is associated with the development of IS atherothrombotic subtype but heterozygote type of variant G/A factor V of blood coagulation is associated with the development of cardioembolic subtype.

Key words: ischemic stroke, allelic polymorphism genes factors II (20210 G/A) and V (Arg506Gln, 1691 G/A) blood coagulation.