

Для цитирования: Королёва А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Молекулярно-генетические факторы риска развития ишемического инсульта у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 66–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-66-73

For citation: Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Molecular genetic risk factors for ischemic stroke in patients with thoracoabdominal malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 66–73. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-66-73

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А.А. Королёва¹, С.С. Герасимов¹, Л.Н. Любченко²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 115448, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: anna.korolyova@hotmail.com¹

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,

г. Москва, Россия²

Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3²

Аннотация

Актуальность. Ишемический инсульт занимает одно из первых мест среди причин послеоперационной летальности у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. В настоящее время не решен вопрос о роли молекулярно-генетических факторов сердечно-сосудистого риска в развитии данного осложнения у онкологических пациентов. Выявление генетических детерминант артериального тромбоза позволит прогнозировать повышенный риск развития ишемического инсульта и создаст возможность патогенетически обоснованной его профилактики среди носителей генетических маркеров тромбофилии. **Цель исследования** – сравнить частоту носительства прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза у онкологических больных, перенесших ишемический инсульт, и у онкологических пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. **Материал и методы.** В нерандомизированное обсервационное пилотное исследование включено 105 больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, оперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018–19 гг. Исследуемую группу составили 24 пациента с перенесенным ишемическим инсультом в анамнезе или в периоперационном периоде. В контрольную группу включен 81 больной без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в семейном анамнезе. Молекулярно-генетическое исследование с целью определения полиморфизмов генов системы гемостаза выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** У пациентов, перенесших ишемический инсульт, в сравнении с больными без сердечно-сосудистой патологии определена статистически значимая разница в частоте носительства гетерозиготного варианта (GA) мутации в гене *F2* ($\chi^2=6,881$, $p=0,009$), гомозиготной формы (TT) мутации гена *ITGA2* ($\chi^2=15,724$, $p<0,001$), гетерозиготного варианта (TC) мутации в гене *ITGB3* ($\chi^2=3,861$, $p=0,05$), а также общей частоте носительства генетических aberrаций в указанных генах. **Заключение.** По результатам проведенного генотипирования факторов, ассоциированных с высоким тромбогенным риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфизмов генов *F2*, *ITGA2*, *ITGB3* у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний. Роль генетического фактора в развитии ишемического инсульта у онкологических пациентов требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: полиморфизмы генов, ишемический инсульт, система гемостаза, тромбофилия, генотипирование.

MOLECULAR GENETIC RISK FACTORS FOR ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL MALIGNANT TUMORS

A.A. Korolyova¹, S.S. Gerasimov¹, L.N. Lyubchenko²

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia¹

23, Kashirskoe shosse, 115448, Moscow, Russia. E-mail: anna.korolyova@hotmail.com¹

Moscow P.A. Hertzen Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²

3, 2nd Botkinsky proezd, 125284, Moscow, Russia²

Abstract

Background. Ischemic stroke is one of the most frequent causes of postoperative death in patients with thoracoabdominal malignant tumors. The role of molecular genetic factors of cardiovascular risk in the development of this complication in cancer patients has not yet been studied properly. The identification of genetic determinants of arterial thrombosis will allow predicting an increased risk of ischemic stroke and will create the possibility of pathogenetically justified prevention among carriers of genetic markers of thrombophilia. **Aim.** To compare the frequency of carriage of procoagulant mutations in the genes of the hemostasis system in cancer patients who have suffered an ischemic stroke and in cancer patients without concomitant cardiovascular diseases. **Material and Methods.** The non-randomized observational pilot research included 105 patients with thoracoabdominal tumors treated at the Thoracoabdominal Department of N. N. Blokhin National Research Center of Oncology during the period 2018–2019. The study group (n=24) consisted of patients with a history of ischemic stroke or perioperative stroke. The control group (n=81) included patients without concomitant cardiovascular diseases, including a family history. The real time polymerase chain reaction technique was used to determine the gene polymorphisms of blood coagulation. **Results.** We found a statistically significant difference in the frequency of carriage of the heterozygous variant (GA) mutation of the *F2* gene ($\chi^2=6,881$, $p=0,009$), homozygous mutation (TT) of the of the *ITGA2* gene ($\chi^2=15,724$, $p<0,001$), the heterozygous variant (TC) mutation of the *ITGB3* gene ($\chi^2=3,861$, $p=0,05$) as well as the general frequency of genetic aberrations in these genes between patients with thoracoabdominal malignant tumors, who had ischemic stroke and patients with thoracoabdominal malignant tumors without cardiovascular pathology. **Conclusion.** Based on the results of the genotyping of factors associated with a high thrombogenic risk, a statistically significant difference in the frequency of occurrence of polymorphisms of hemostasis system genes *F2*, *ITGA2*, *ITGB3* was revealed between patients with thoracoabdominal malignant tumors, who had ischemic stroke and those without cardiovascular diseases. The role of the genetic factor in the development of ischemic stroke in cancer patients requires further study.

Key words: gene polymorphisms, ischemic stroke, hemostasis system, thrombophilia, genotyping.

Введение

Одной из перспективных тенденций в медицинской науке является персонализированное предиктивное лечение разнообразной патологии, в основе которого лежит оценка генетических показателей пациента. Возможность молекулярно-генетического исследования для прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистой патологии была показана еще в 1990-х гг. В частности, была определена роль полиморфного маркера *I/D* гена *ACE* (ангиотензин-превращающий фермент) в клинической реализации инфаркта миокарда, также отмечено, что среди пациентов с ишемическим инсультом дефицит протеинов С (коагуляционный фактор XIV, один из главных физиологических антикоагулянтов), S (кофактор для протеина С) и АТ III чаще встречается у тех, кто имеет генетическую предрасположенность к тромботическим состояниям [1–6].

Ведущей является теория совместного вклада различных ассоциаций генов в развитие того или иного сердечно-сосудистого заболевания [7–12]. Ключевое место в патогенезе тромбообразования занимает явление тромбофилии (нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в том числе и артерий различного калибра с последующей ишемией органов), которая может носить как генетически обусловленный, так и приобретенный характер. Причиной наследственной тромбофилии могут выступать: протромботические дефекты в генах системы фибринолиза, реакции коагуляции и антикоагулянтной системы, гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и др. [13].

Вместе с этим, ишемический инсульт наряду с инфарктом миокарда и ТЭЛА занимает одно из первых мест среди причин послеоперационной

летальности у онкологических больных, в том числе у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Активная форма рака, наряду с другими патологическими состояниями (инфекции, аутоиммунные нарушения и др.), рассматривается как приобретенная тромбофилия [14]. При наличии онкологического процесса в патогенезе гемостаза ведущую роль играют уровень фибринолитической и коагулянтной активности злокачественной клетки, процесс неопластического ангиогенеза, особенности лечения (операция, длительная иммобилизация пациентов, химио- и гормонотерапия), а также диспротеинемия, реакция воспаления, гемодинамические нарушения, очаговые некрозы [15–19]. Выявление генетических детерминант артериального тромбоза у онкологических больных позволит прогнозировать высокий риск развития ишемического инсульта и создаст возможность патогенетически обоснованной его профилактики среди носителей генетических маркеров тромбофилии.

Цель исследования – сравнить частоту носительства прокоагулянтных мутаций в генах системы гемостаза у онкологических больных, перенесших ишемический инсульт, и у онкологических пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы

Нерандомизированное наблюдательное исследование основано на данных 105 пациентов, оперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2018–19 гг.

Исследуемую группу составили 24 пациента (мужчин – 18 (75 %), женщин – 6 (25 %)), из них 15 (62,5 %) больных раком легкого, 9 (37,5 %) – раком желудка. Средний возраст – 68 лет. В послеоперационном периоде ОНМК по ишемическому типу возникло в 1 (4,2 %) случае, у 23 (95,8 %) пациентов ишемический инсульт отмечен в анамнезе.

Таблица 1/Table 1

Полиморфизмы генов системы гемостаза Polymorphisms of hemostasis system genes

Ген/Gene	Полиморфный маркер/ Polymorphic marker	Нейтральный генотип/ Neutral genotype	Генотип тромбогенного риска/ Thrombogenic risk genotype	Биологические проявления при наличии мутации/ Biological manifestation of the mutation
<i>F2</i> , коагуляционный фактор II протромбин/ <i>F2</i> , coagulation factor II, prothrombin	<i>G20210A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Увеличение протромбина в плазме крови/ Increased prothrombin in blood
<i>F5</i> , коагуляционный фактор V, фактор Лейдена/ <i>F5</i> , coagulation factor V, Leiden factor	<i>G1691A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Резистентность к активированному протеину C/ Resistance to activated protein C
<i>F7</i> , коагуляционный фактор VII/ <i>F7</i> , coagulation factor VII	<i>G10976A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Снижение концентрации <i>F7</i> в крови, повышение риска гипокоагуляции/ Decreased <i>F7</i> level in blood, increased risk of hypocoagulation
<i>F13</i> , коагуляционный фактор XIII/ <i>F13</i> , coagulation factor XIII	<i>G103T</i>	<i>GG</i>	<i>GT, TT</i>	Нарушение структуры и свойств фибринового сгустка, повышение риска гипокоагуляции/ Abnormal structure and characteristics of the fibrin clot, increased risk of hypocoagulation
<i>FGB</i> , фибриноген/ <i>FGB</i> , fibrinogen	<i>G(-455)A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Повышение уровня фибриногена в крови/ Increased level of fibrinogen in blood
<i>ITGA2</i> , интегрин-альфа 2/ <i>ITGA2</i> , integrin alfa 2	<i>C807T</i>	<i>CC</i>	<i>CT, TT</i>	Увеличение адгезии тромбоцитов/ Increased platelet adhesion
<i>ITGB3</i> , тромбоцитарный рецептор фибриногена/ <i>ITGB3</i> , platelet fibrinogen receptor	<i>T1565 C</i>	<i>TT</i>	<i>TC, CC</i>	Повышенная адгезия клеток, высокое сродство к фибриногену, интенсивная ретракция фибринового сгустка/ Increased cell adhesion, high affinity to fibrinogen, intensive retraction of the fibrin clot
<i>PAI-1</i> , ингибитор активатора плазминогена/ <i>PAI-1</i> , plasminogen activator inhibitor	<i>4G(-675)5G</i>	<i>5G/5G</i>	<i>5G/4G, 4G/4G</i>	Снижение фибринолитической активности/ Decreased fibrinolytic activity

Средний возраст развития ОНМК у пациентов исследуемой группы – 57 лет. Контрольная группа представлена 81 пациентом (мужчин – 64, женщин – 17) без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе: 35 больных раком желудка, 34 – раком легкого, 12 – раком пищевода. Средний возраст в данной подгруппе – 67,5 года.

Исследование проведено в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения генетических полиморфизмов генов системы гемостаза (табл. 1) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применены реагенты «Кардиогенетика Тромбофилия» (ООО «ДНК-Технология», Россия, РУ №ФСР 2010/08414 от 22.11.16). В исследовании использована цельная периферическая венозная кровь. Оценка статистической значимости различий полученных результатов проведена по критерию χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Значимые различия в частоте носительства мутаций генов системы гемостаза в сравниваемых группах отмечены в отношении полиморфизма C/T гена *ITGA2*. В исследуемой группе данная

мутация отмечена более чем у половины больных – в 62,5 % (15/24), в контрольной группе – в 19,8 % (16/81), ($\chi^2=16,259$, $p<0,001$). Обладатели гомозиготного по неблагоприятному аллелю генотипа встречались в исследуемой группе в 6 раз чаще по сравнению с группой контроля – в 37,5 % (9/24) и в 6,2 % (5/81) соответственно ($\chi^2=15,724$, $p<0,001$).

Мутация фактора *F5* Лейдена, наиболее часто ассоциирующаяся с инсультами коагулопатия, в исследовании отмечена в 4,2 % случаев (1/24). В контрольной группе мутация в гене *F5* не встречалась ($\chi^2=3,407$, $p=0,065$).

Носители полиморфизма G/A протромбина склонны к более высокому риску не только венозной тромбоэмболии, но и артериального тромбоза. Среди пациентов исследуемой группы частота носительства гетерозиготной мутации в гене *F2* достигла 8,3 % (2/24), тогда как в контрольной группе данная генетическая aberrация не отмечена ни в одном случае ($\chi^2=6,881$, $p=0,009$). Гомозиготы не встречались ни в одной из групп.

У обладателей аллеля A гена *FGB* (фибриноген) отмечается патологически высокое содержание фибриногена в плазме, что определяет развитие атеросклероза и артериального тромбоза. У пациентов исследуемой группы данный полиморфизм отмечался в 1,6 раза чаще (10/24; 41,7 %), чем в

Таблица 2/Table 2

Частота полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями торакoабдоминальной локализации в исследуемой и контрольной группах
Frequency of polymorphisms of genes of the hemostasis system in patients with thoracoabdominal tumors in the study and control groups

Группа/Group	<i>F2</i>	<i>F5</i>	<i>F7</i>	<i>F13</i>	<i>FGB</i>	<i>ITGA2</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PAI-1</i>
Частота гомозиготного носительства мутации/Frequency of homozygous mutations								
Исследуемая группа/ Study group	–	–	–	1 (4,2 %)	1 (4,2 %)	9 (37,5 %)	–	5 (20,8 %)
Контрольная группа/ Control group	–	–	1 (1,2 %)	3 (3,7 %)	–	5 (6,2 %)	–	16 (19,8 %)
<i>p</i>	–	–	0,585	0,918	0,065	<0,001	–	0,908
Частота гетерозиготного носительства мутации/Frequency of heterozygous mutations								
Исследуемая группа/ Study group	2 (8,3 %)	1 (4,2 %)	4 (16,7 %)	6 (25 %)	9 (37,5 %)	6 (25 %)	7 (29,2 %)	12 (50 %)
Контрольная группа/ Control group	–	–	14 (17,3 %)	34 (42 %)	21(25,9 %)	11(13,6 %)	10 (12,4 %)	39 (48,1 %)
<i>p</i>	0,009	0,065	0,944	0,133	0,271	0,183	0,05	0,874
Общая частота носительства полиморфизмов/Total frequency of genetic polymorphisms								
Исследуемая группа/ Study group	2 (8,3 %)	1 (4,2 %)	4 (16,7 %)	7 (29,2 %)	10(41,7 %)	15 (62,5 %)	7 (29,2 %)	17 (70,8 %)
Контрольная группа/ Control group	–	–	15(18,5 %)	37(45,7 %)	21(25,9 %)	16 (19,8 %)	10 (12,4 %)	55 (67,9 %)
<i>p</i>	0,009	0,065	0,837	0,150	0,138	<0,001	0,05	0,786

контрольной группе (21/81; 25,9 %), ($\chi^2=2,205$, $p=0,138$). Гомозиготное носительство аллеля *A*, связанное с высоким риском поражения крупных сосудов и развитием обширных инфарктов головного мозга, отмечено у 1 пациента (4,2 %) в исследуемой группе, в контрольной группе гомозиготы не выявлены ($\chi^2=3,407$, $p=0,065$).

В исследуемой группе наиболее часто встречался однонуклеотидный полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* – в 70,8 % (17/24) наблюдений. В контрольной группе этот показатель составил 67,9 % (55/81) ($\chi^2=0,074$, $p=0,786$). Гомозиготное носительство мутантного аллеля в исследуемой группе отмечено в 20,8 % (5/24), в контрольной – в 19,8 % (16/81) случаев ($\chi^2=0,014$, $p=0,908$).

Полиморфизм Т/С гена *ITGB3* более чем в 2 раза чаще отмечался в исследуемой группе по сравнению с контрольной – в 29,2 % (7/24) и в 12,4 % (10/81) соответственно ($\chi^2=3,861$, $p=0,05$). В гомозиготной форме носительство данной мутации не выявлено ни в одной из групп.

Полиморфные маркеры *G103T* гена *F13* и *G10976A* гена *F7* ассоциированы с пониженным риском развития тромботических осложнений. У пациентов исследуемой группы полиморфизм G/T гена *F13* встречался в 29,2 % случаев (7/24), что в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе, – 45,7 % (37/81) ($\chi^2=2,074$, $p=0,150$). Гомозиготы в исследуемой группе составили 4,2 % (1/24), в контрольной – 3,7 % (3/81) ($\chi^2=0,011$, $p=0,918$). Наряду с этим в сравниваемых группах мы также не отметили различия в частоте полиморфизма G/A гена *F7* ($\chi^2=0,043$, $p=0,837$).

В исследуемой группе в 91,7 % случаев (22/24) в генотипе отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, что значительно отличается от результатов контрольной группы (53 %), ($\chi^2=11,685$, $p<0,001$) (табл. 2).

Обсуждение

Считается, что протромбиновая тромбофилия встречается в 6 % случаев у европеоидов и крайне редко среди лиц азиатского или африканского происхождения. Носители полиморфного маркера *G20210A* гена *F2* протромбина склонны к высокому риску венозных и артериальных тромбозов с развитием ишемических инсультов и ИБС [20]. В конце 1990-х гг. было показано, что носительство генотипа *GA* гена *F2* протромбина увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Данная мутация в зависимости от возраста выявляется у перенесших ишемический инсульт в 1–7,6 % [21]. В нашем исследовании среди пациентов основной группы каждый двенадцатый (8,3 %) являлся носителем полиморфизма G/A гена *F2* ($\chi^2=6,881$, $p=0,009$).

Мутация коагуляционного фактора V (полиморфный маркер *G1691A* гена *F5*) является наиболее распространенной среди нарушений в генотипе, в отношении которых установлена взаимосвязь с инсультами. При анализе работ,

посвященных влиянию фактора *F5* на развитие ОНМК, можно отметить ассоциацию частоты встречаемости данной мутации с возрастом больных, перенесших ишемический инсульт: в исследованиях со средним возрастом пациентов 74 года частота носительства полиморфизма G/A гена *F5* составила 4,1 %, 64 года – 8 %, 39 лет – 14,9 %, 5 лет – 20,2 %. Имеются данные об увеличении риска возникновения инсульта у лиц с этой мутацией в 1,33–3 раза, при этом более высокий риск отмечен у женщин [22–29]. Т. Chiasakul et al. (2019) представили результаты метаанализа, проведенного на основании баз данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library, сформированных к момента создания до 2018 г. включительно [30]. Авторы оценили связь между наследственной тромбофилией по фактору Лейдена, протромбину *FII*, дефициту АТIII, дефициту белков C и S и риском развития ишемического инсульта у взрослых лиц, учитывая данные 68 исследований, в которые в совокупности было включено 11 916 пациентов с ишемическим инсультом и 96 057 здоровых лиц. Относительно группы контроля у пациентов с инсультом значительно чаще встречались полиморфизмы G/A гена *F5* и G/A гена *F2*, дефицит белков C и S. Статистическая значимость не достигнута в отношении дефицита АТIII [30]. В проведенном исследовании частота носительства мутации Лейдена в основной группе не достигла значимой разницы по сравнению с контролем ($\chi^2=3,407$, $p=0,065$).

Данные о влиянии мутаций, кодирующих тромбоцитарные белки, на артериальный тромбоз неоднозначны. Ген *ITGB3* (*GP11A*, тромбоцитарный рецептор фибриногена) кодирует $\beta 3$ -субъединицу рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецептора фибриногена. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови. В результате замены цитозина на тимидин в позиции 1565 гена *ITGB3* тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации. Считается, что носители данного полиморфизма склонны к повышенному риску тромбоза сосудов головного мозга [31–33]. В проведенном исследовании среди пациентов основной группы достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлены лица с мутантным гетерозиготным генотипом *TC* ($\chi^2=3,861$, $p=0,05$).

Ген *ITGA2* кодирует интегрин альфа-2, известный также как GPIa – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты, и образующий комплексы с тканевыми белками. Одновременно с этим комплекс GPIa и GPIIa служит одним из главных рецепторов коллагена, расположенных на клеточной мембране тромбоцитов и являющихся активатором агрегации тромбоцитов. Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю *T*, в то время как у гомозигот по аллелю *C* наблюдается снижение экспрессии рецепторов [34–37]. В нашем исследовании частота

носительства мутации в гомозиготной форме *TT* и общая суммарная частота структурных нарушений в гене *ITGA2* значимо выше у онкологических больных основной группы, чем у пациентов без ССЗ ($\chi^2=15,724$, $p<0,001$; $\chi^2=16,259$, $p<0,001$ соответственно).

В исследованиях PROCAM и PRIME показано многократное увеличение риска инфаркта головного мозга и миокарда в зависимости от уровня фибриногена [38, 39]. В некоторых исследованиях у пациентов с ишемическим инсультом и инфарктом миокарда продемонстрировано достаточно частое носительство тромбогенного аллеля *A* гена β -фибриногена. Вместе с этим, аллель *A* играет одну из главных ролей в развитии атероматоза. Кроме этого, у обладателей генотипа *AA* атеросклероз крупных артерий встречается чаще, чем в случаях гетерозиготного носительства мутантного аллеля. Также есть данные о повышении в 2,5 раза риска развития множественных лакунарных инфарктов при наличии в генотипе аллеля *A*. По данным литературы, рост уровня фибриногена, в основе которого лежат генетические нарушения, индуцирует тромбообразование прежде всего в артериях малого диаметра. Также установлена связь аллеля *A* с артериальной гипертензией и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. Согласно литературным данным, у носителей мутации в гене *FGB* риск развития инсульта в 2,6 раза выше, чем в общей популяции, и возрастает более чем в 4 раза при артериальной гипертензии [40–42]. В нашем исследовании в основной группе полиморфизм G/A гена *FGB* отмечен в 1,6 раза чаще, чем у больных контрольной группы, но значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2=2,205$, $p=0,138$).

В мировой литературе представлены данные о влиянии на развитие ишемического инсульта полиморфного маркера *4G(-675)5G* в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена). P. Wiklund et al. на примере двух популяций показали, что у гомозигот по мутантному аллелю *4G* вероятность ОНМК выше в 1,87 раза в одной из них и в 1,56 раза – в другой, по сравнению с общей популяци-

ей [43]. В китайской популяции с гомозиготным носительством аллеля *4G* связывают повышение риска ишемического инсульта в 1,79 раза [44]. У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм *4G/5G* в гене *PAI-1* встречался наиболее часто как в исследуемой, так и в контрольной группах (70,8 и 67,9 % соответственно). Вместе с этим, ассоциация полиморфного маркера *4G(-675)5G* с развитием ОНМК в нашем исследовании не достигла статистической значимости ($\chi^2=0,074$, $p=0,786$).

Полиморфные маркеры *G10976A* гена *F7* и *G103T* гена *F13* ассоциированы с пониженным риском развития тромботических состояний. В проведенном исследовании разница в частоте встречаемости данных мутаций в исследуемой и контрольной группах была незначительной ($\chi^2=0,043$, $p=0,837$, $\chi^2=2,074$, $p=0,150$ соответственно).

В литературе значительное место занимает вопрос влияния синергизма прокоагулянтных генов на клиническую реализацию генетически обусловленного тромбоза [12, 45–47]. В проведенном исследовании в 91,7 % случаев среди пациентов основной группы отмечено наличие в генотипе нескольких прокоагулянтных полиморфизмов, в контрольной группе данный показатель составил 53 %, разница в группах статистически достоверна, ($\chi^2=11,685$, $p<0,001$).

Заключение

По результатам генотипирования факторов, ассоциированных с высоким тромбогенным риском, выявлены значимые различия в частоте полиморфизмов генов системы гемостаза (полиморфный маркер *G20210A* гена *F2*, полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2*, полиморфный маркер *T1565C* гена *ITGB3*) у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний. Роль генетического фактора в развитии ишемического инсульта у онкологических пациентов требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gladson C.L., Scharrer I., Hach V., Beck K.H., Griffin J.H. The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1988; 59(1): 18–22.
2. Hach-Wunderle V., Scharrer I. Prävalenz des hereditären Mangels an Antithrombin III, Protein C und Protein S. *Dtsche Med Wochenschr.* 1993; 118: 187–90.
3. Long G.L., Marshall A., Gardner J.C., Naylor S.L. Genes for human vitamin K-dependent plasma proteins C and S are located on chromosomes 2 and 3, respectively. *Somat Cell Mol Genet* 1988; 14: 1: 93–8.
4. Moster M.L. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol.* 2003; 23(1): 63–71. doi: 10.1097/00041327-200303000-00012.
5. Patrachini P., Aiello V., Palazzi P., Calzolari E., Bernardi F. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-q14. *Hum Genet.* 1989; 81(2): 191–2. doi: 10.1007/BF00293902.
6. Tran T.H., Duckert F. Influence of heparin cofactor II (HCII) on the determination of antithrombin III (AT). *Thromb Res.* 1985; 40(4): 571–6. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(85\)90294-4](https://doi.org/10.1016/0049-3848(85)90294-4).
7. Barkagan Z.S. The doctrine of thrombophilia at the present stage. *Konsilium [Concilium]*. 2000; (6): 61–5.
8. den Heijer M., Koster T., Blom H.J., Bos G.M., Briet E., Reitsma P.H., Vandenbroucke J.P., Rosendaal F.R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996; 334(12): 759–62. doi: 10.1056/NEJM199603213341203.
9. Labropoulos N. Diagnosis of deep venous thrombosis. *Vascular Surgery Highlights*. Ed. A.H. Davies. Oxford: Health Press Limited, 2004. 45–52.
10. Lu Y., Zhao Y., Liu G., Wang X., Liu Z., Chen B., Hui R. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Thromb Res.* 2002; 106(1): 7–12. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00064-6.
11. Satra M., Samara M., Wozniak G., Tzavara C., Kontos A., Valotassiou V., Vamvakopoulos N.K., Tsougos I., Aleporou-Marinou V., Patrinos G.P., Kollia P., Georgoulas P. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(2): 195–203. doi: 10.2217/

- pgs.10.180. Erratum in: Pharmacogenomics. 2011; 12(4): 596. Wosniak, Greta [corrected to Wozniak, Greta].
12. Ye Z., Liu E.H., Higgins J.P., Keavney B.D., Lowe G.D., Collins R., Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006; 367(9511): 651–8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9.
 13. Kapustin S.I., Blinov M.N., Kargin V.D., Filanovskaia L.I., Saltykova N.B., Beliazo O.E., Golovina O.G., Shmeleva V.M., Panshina A.M., Papaian L.P. Genetic determinants of hereditary thrombophilia in pathogenesis of venous thrombosis. *Ter Arkh*. 2003; 75(10): 78–80.
 14. Heit J.A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. Consultative Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013.
 15. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Бицадзе В.О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. М., 2008. 650 с. [Makatsariya A.D., Vorobev A.V., Bitsadze V.O. Malignant neoplasms, thrombophilia, thrombosis. Moscow, 2008. 650 p. (in Russian)].
 16. Borsig L., Wong R., Feramisco J., Nadeau D.R., Varki N.M., Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(6): 3352–7. doi: 10.1073/pnas.061615598.
 17. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis*. 1998; 28(S3): 50–60. doi: 10.1159/000022405.
 18. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol*. 2001; 106(1–2): 33–42. doi: 10.1159/000046587.
 19. Воробьев А.В. Злокачественные заболевания и тромбозы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7(2): 18–25. [Vorobyov A.V. Malignant diseases and thrombosis. Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2008; 7(2): 18–25. (in Russian)].
 20. Пузова Н.В. Наследственные тромбофилии и инсульт. Журнал неврологии и психиатрии. 2013; (8): 76–80. [Pizova N.V. Hereditary thrombophilia and stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; (8): 76–80. (in Russian)].
 21. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K., Casorelli I., Rossi E., Molinari M., Servidei S., Tonali P.A., Leone G. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998; 91(10): 3562–5.
 22. Aznar J., Mira Y., Vayá A., Corella D., Ferrando F., Villa P., Estellés A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2004; 91(5): 1031–4. doi: 10.1160/TH03-11-0690.
 23. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004; 61(11): 1652–61. doi: 10.1001/archneur.61.11.1652.
 24. Catto A., Carter A., Ireland H., Bayston T.A., Philippou H., Barrett J., Lane D.A., Grant P.J. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(6): 783–5. doi: 10.1161/01.atv.15.6.783.
 25. Lalouschek W., Aull S., Series W., Zeiler K., Mannhalter C. The prothrombin G20210A mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood*. 1998; 92(2): 704–5.
 26. Mahmoodi B.K., Brouwer J.L., Veeger N.J., van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation*. 2008; 118(16): 1659–67. doi: 10.1161/circulationaha.108.780759.
 27. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N., Brancaccio V., De Lucia D., Grandone E., De Stefano V., Tonali P.A., Di Minno G. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(7): 1751–6. doi: 10.1161/01.atv.19.7.1751.
 28. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J., Koopman M.M., van Pampus E.C., Hamulyák K., Prins M.H., Büller H.R., van der Meer J. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol*. 2002; 116(3): 625–31. doi: 10.1046/j.0007-1048.2001.03303.x.
 29. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A., Junker R., Koch H.G., Schuierer G., von Eckardstein A. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*. 1999; 94(11): 3678–82.
 30. Chiasakul T., De Jesus E., Tong J., Chen Y., Crowther M., Garcia D., Chai-Adisaksoha P., Messé S.R., Cuker A. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(19). doi: 10.1161/JAHA.119.012877.
 31. Bennett J.S., Catella-Lawson F., Rut A.R., Vilaire G., Qi W., Kapoor S.C., Murphy S., FitzGerald G.A. Effect of the PI(A2) alloantigen on the function of beta(3)-integrins in platelets. *Blood*. 2001; 97(10): 3093–9. doi: 10.1182/blood.v97.10.3093.
 32. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(12): 2606–11. doi: 10.1161/01.str.30.12.2606.
 33. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W., Pera J., Glodzik-Sobanska L., Szermer P., Malecki M.T., Figlewicz D.A., Szczudlik A. A2 allele of GpIIb gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. *Stroke*. 2004; 35(7): 1589–93. doi: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d.
 34. Furuta K., Nugent D.J., Kunicki T.J. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126(3): 305–9. doi: 10.5858/2002-126-0305-IOPCRP.
 35. Kunicki T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(1): 14–20. doi: 10.1161/hq0102.100458.
 36. Lu J.X., Lu Z.Q., Zhang S.L., Zhi J., Chen Z.P., Wang W.X. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals. *Balkan Med J*. 2014; 31(1): 55–9. doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7993.
 37. Rivera J., Lozano M.L., Navarro-Núñez L., Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica*. 2009; 94(5): 700–11. doi: 10.3324/haematol.2008.003178.
 38. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H., Assmann G., van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14(1): 54–9. doi: 10.1161/01.atv.14.1.54. Erratum in: *Arterioscler Thromb* 1994; 14(8): 1392.
 39. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P., Dos Santos C., Evans A., Luc G., Ferrières J., Juhan-Vague I.; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis*. 2003; 166(1): 103–9. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00309-x.
 40. Гусев Е.И., Фаворова О.О., Судомоина М.А., Мартынов М.Ю., Сердюк И.Е., Парфенов М.Г., Никонова А.А. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 108(4): 91–8. [Gusev E.I., Favorova O.O., Sudomoina M.A., Martynov M.Yu., Serdyuk I.E., Parfyonov M.G., Nikonova A.A. Fibrinogen genes polymorphism in patients with ischemic stroke. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2008; 108(4): 91–8. (in Russian)].
 41. Mäkitaskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J., Mäntylä R., Kunnas T., Laippala P., Ilveskoski E., Kaste M., Karhunen P.J., Erkinjuntti T. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke*. 2003; 34(4): 886–91. doi: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55.
 42. Fu Y., Wei X., Ni P.H., Ying Y.Y., Song Y.Y., Chen S.D. [The relationship between the five beta-fibrinogen gene polymorphisms and cerebral infarction]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005; 44(12): 914–7.
 43. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N., Eriksson P., Johansson L., Stegmayr B., Hamsten A., Holmberg D., Asplund K. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke*. 2005; 36(8): 1661–5. doi: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24.
 44. Xu X., Li J., Sheng W., Liu L. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26(1): 48–62. doi: 10.1159/000135653.
 45. Agirbasli M., Guney A.I., Ozturhan H.S., Agirbasli D., Uluhan K., Sevinç D., Kirac D., Ryckman K.K., Williams S.M. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18(6): 803–9. doi: 10.1177/1741826711398806.
 46. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M., Olivieri O., Sandri M., Friso S., Pizzolo F., Bozzini C., Caruso P.P., Cavallari U., Cheng S., Pignatti P.F., Bernardi F., Corrocher R., Girelli D. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis. *PLoS One*. 2008; 3(2). doi: 10.1371/journal.pone.0001523.
 47. Mosley J.D., Van Driest S.L., Larkin E.K., Weeke P.E., Witte J.S., Wells Q.S., Karnes J.H., Guo Y., Bastarache L., Olson L.M., McCarty C.A., Pacheco J.A., Jarvik G.P., Carrell D.S., Larson E.B., Crosslin D.R., Kullo I.J., Tromp G., Kuivaniemi H., Carey D.J., Ritchie M.D., Denny J.C., Roden D.M. Mechanistic phenotypes: an aggregative phenotyping strategy to identify disease mechanisms using GWAS data. *PLoS One*. 2013; 8(12). doi: 10.1371/journal.pone.0081503.

Поступила/Received 08.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 23.01.2023

Принята к публикации/Accepted 06.02.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Королёва Анна Анатольевна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: anna.korolyova@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-8501-7917.

Герасимов Сергей Семенович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0833-6452.

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9589-9057.

ВКЛАД АВТОРОВ

Королёва Анна Анатольевна: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи.

Герасимов Сергей Семенович: разработка концепции исследования, анализ данных исследования, научное редактирование статьи.

Любченко Людмила Николаевна: разработка концепции исследования, анализ данных исследования, научное редактирование статьи.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Korolyova, Postgraduate, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). E-mail: anna.korolyova@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-8501-7917.

Sergey S. Gerasimov, MD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0833-6452.

Liudmila N. Lyubchenko, MD, DSc, Head of the Department of Molecular Genetics and Cell Technologies, Moscow P.A. Hertzen Cancer Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna A. Korolyova: performing molecular genetic research, analysis and statistical processing of the data obtained, writing of the manuscript.

Sergey S. Gerasimov: development of the research concept, analysis of research data, scientific editing of the manuscript.

Lyudmila N. Lyubchenko: development of the research concept, analysis of research data, scientific editing of the manuscript.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.