

М.Ю.Гиляров<sup>1</sup>, Э.В.Генерозов<sup>2</sup>, М.У.Магомадова<sup>1</sup>, С.Ю.Морошкина<sup>2</sup>,  
Т.В.Погода<sup>2</sup>, П.А.Костин<sup>2</sup>, В.А.Сулимов<sup>1</sup>, А.Л.Сыркин<sup>1</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова,

<sup>2</sup>ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава

*С целью изучения распространенности генов, ассоциированных с тромбофилиями, методом минисеквенирования с последующим анализом продуктов на масс-спектрометре было обследовано 178 человек, у которых для выявления связи между носительством данных полиморфизмов и частотой инсульта собирали анамнез, проводили консультацию невролога и, при необходимости, магниторезонансную томографию головного мозга.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбообразование, тромбофилия, ишемический инсульт, генетический анализ, относительный риск.

*To evaluate the incidence of thrombophilia associated genes, 178 patients were examined using the mini-sequencing technique, with subsequent analysis of products using a mass spectrometer; in whom the medical history was collected, neurological assessment was performed, and, when deemed necessary, brain MRI were carried out.*

**Key words:** atrial fibrillation, thrombogenesis, thrombophilia, ischemic stroke, genetic analysis, relative risk.

Ишемический инсульт является одним из самых грозных осложнений фибрилляции предсердий (ФП). По данным многочисленных исследований частота возникновения инсульта у пациентов с ФП составляет в среднем 5% в год, что в 5-7 раз больше, чем у пациентов с синусовым ритмом [14, 18, 21]. Инсульты при ФП являются кардиоэмболическими и возникают вследствие повышенного тромбообразования в левом предсердии (ЛП) и/или его ушке (УЛП) [17]. При ФП имеют место все три условия образования тромба: повреждение и/или дисфункция эндотелия, стаз крови и нарушения в системе гемостаза и фибринолиза [22]. После выявления генетической природы ряда тромбофилий были сделаны попытки установить их роль в патогенезе тромбозов и эмболий у данной категории больных.

Одной из наиболее изученных является мутация гена, кодирующего фактор V, делающая его нечувствительным к активированному протеину С. Полиморфизм G1691A получил название «Лейденской мутации» и является одной из важных причин «идиопатических» венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии. Мутация обусловлена заменой гуанина на аденин в гене фактора V (G1691A), что приводит к замене аргинина в позиции 506 на глутамин (Arg506Gln или R506Q). По данным крупного мета-анализа носительство Лейденской мутации повышает риск инсульта в 1,33 раза (95% CI, 1,12-1,58; p=0,03) [10]. Данные о роли носительства гетерозиготного полиморфизма G1691A у пациентов с ФП весьма противоречивы. В большинстве исследований показано, что носительство Лейденской мутации у пациентов с ФП не является самостоятельным фактором риска развития тромбоза ЛП и инсульта [2, 6, 16, 26], однако, в ряде работ были выявлены тенденции к повышению частоты инсультов и рецидивов эпизодов нарушения мозгового кровообращения [15, 27, 29].

Повышение уровня гомоцистеина также может играть роль в увеличении риска развития тромбозов

[1]. Чаще всего повышению уровня гомоцистеина ведет распространенную мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) [1, 19, 23, 12]. В работе R. Magucci et al. показано, что гипергомоцистенемия повышает риск развития ФП и инсульта [23]. Такие же результаты продемонстрированы I. Panigrahi et al., 2006 на небольшой группе пациентов [25]. На сегодняшний день не полностью понятна важность носительства полиморфизма C677T в гене МТГФР с точки зрения повышения риска развития инсульта у пациентов с ФП.

При ФП возникают нарушения и в системе фибринолиза. Свой дополнительный вклад в этот патогенетический механизм могут вносить и генетические аномалии. Ингибитор активатора плазминогена (SERPINE-1 или PAI-1) является один из основных компонентов антисвертывающей системы крови. Этот белок регулирует тканевый/урокиназный активаторы плазминогена [5, 9, 11]. Промоторный полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-1 связан с повышением уровня PAI-1 и тромбоэмболизмом [13, 20, 27]. У лиц-носителей гомозиготной формы 4G/4G-мутации отмечается повышение количества и функциональной активности тромбоцитов и снижение фибринолитической активности крови [24]. Роль носительства гетерозиготной мутации в патогенезе тромбоэмболических осложнений не подтверждена.

По данным P-G. Wiklund et al. [30] у обладателей генотипа 4G/4G относительный риск инсульта был 1,87 (95% доверительный интервал 1,12-3,15) в одной обследованной популяции и 1,56 (95% доверительный интервал 1,12-2,16) в другой. В мета-анализе X. Xu et al. [31] показано, что среди населения Китая носительство гомозиготного полиморфизма 4G/4G увеличивало относительный риск инсульта в 1,79 раза (95% доверительный интервал 1,20-2,67). В тоже время в работах отечественных авторов [3, 8] и в мета-анализе A. Tsantes et al. [28] не было выявлено связи между носительством аллели 4G и риском развития инсульта при ФП.

Таким образом, данные о роли генов тромбофилий в патогенезе тромбозоболоческих осложнений при ФП остаются крайне противоречивыми. Это объясняется этническими различиями в обследованных популяциях, небольшим объемом выборки в большинстве исследований, а также различной методологией и дизайном работ. Поэтому дополнительные сведения о значении носительства этих полиморфизмов и, в особенности, о значении их сочетаний представляются весьма важными, что и послужило основанием к проведению нашего исследования.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения оценки распространенности генов, ассоциированных с тромбофилиями, было обследовано 178 человек. Данные по частоте носительства полиморфизма G1691A в гене фактора V были получены у 156 пациентов (средний возраст 67,8±9,40 лет, 46,8% - мужчины), по частоте носительства полиморфизма C677T в гене МТГФР - у 153 пациентов (средний возраст 67,4±9,41 лет, 47,7% - мужчины) и по частоте носительства полиморфизма 675 4G/5G в гене PAI-1 - у 158 пациентов (средний возраст 67,5±9,50 лет, 48,1% - мужчины). Для выявления связи между носительством данных полиморфизмов и частотой инсульта у пациентов собирали анамнез, проводили консультацию невролога и, при необходимости - магниторезонансную томографию головного мозга.

Для анализа генотипов у исследуемых лиц применялся метод минисеквенирования с последующим анализом продуктов на времяпролетном масс-спектрометре. Фрагменты генов, содержащих области анализируемых полиморфизмов получали в ходе полимеразой цепной реакции. Масс-спектры получали на приборе Reflex IV (Bruker Daltonics, Германия) MALDI-TOF в линейном режиме, положительной моде (регистрация положительно заряженных ионов), используя азотный лазер с длиной волны 337 нм и частотой импульса 9 Гц.

Частоты встречаемости полиморфизмов сравнивались с рассчитанными на основании равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки межгрупповых различий использовался тест Крускал-Уоллиса для множественных групп и тест Манна-Уитни. При оценке рисков в таблицах сопряженности использовался точный критерий Фишера.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота выявления различных генотипов в обследованной популяции представлена в табл. 1. По данным обследования встречаемость генотипа AA составила 20,6%, AG

- 45,9% и GG - 33,5%. Полученные данные достоверно не отличались, в основном, от рассчитанных по равновесию Харди-Вайнберга, кроме полиморфизма 675 4G/5G в гене PAI-1. В обследованной нами популяции гетерозиготный вариант встречался чаще, а гомозиготные варианты - реже.

При сопоставлении наших данных с результатами других отечественных авторов [2, 4, 6, 7] получены некоторые отличия (табл. 2). Отечественные авторы были выбраны в силу потенциальной этнической схожести обследованных популяций. Распространенность полиморфизма G1691A в гене фактора V достоверно не

Таблица 1.

*Встречаемость различных генотипов в обследованной популяции в сопоставлении с рассчитанной по равновесию Харди-Вайнберга*

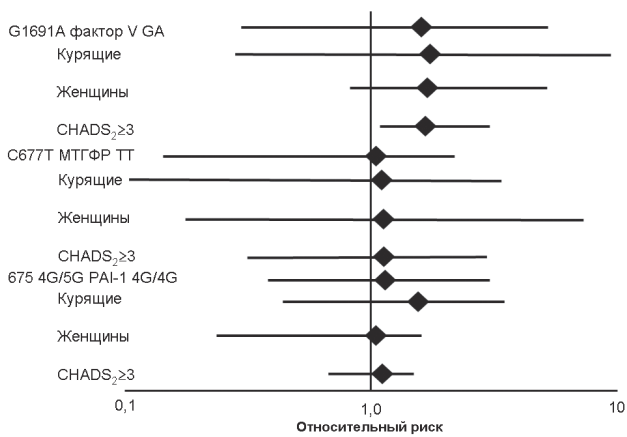
Ген/генотип	Число пациентов (%)		p
	Полученное	Ожидаемое	
<b>G1691A</b>			
GG	150(96.2%)	150(96.2%)	1,0
AG	6(3.8%)	6(3.8%)	
AA	0(0%)	0(0%)	
<b>C677T</b>			
CC	62(40.5%)	67(44,0%)	0,166
CT	79(51.6%)	68(44,7%)	
TT	12(7.8%)	17(11,3%)	
<b>675 4G/5G</b>			
5G/5G	17(10.8%)	26(16,2%)	0,015
4G/5G	93(58.9%)	76(48,1%)	
4G/4G	48(30.3%)	57(35,8%)	

Таблица 2.

*Встречаемость различных генотипов среди жителей Европейской части РФ по данным различных авторов*

Ген/ генотип	Встречаемость, %				
	СД	И.В.Зотова, 2008	Т.В.Козлова, 2005	Е.А.Калашникова, 2006	Л.А.Никитина, 2007
<b>G1691A</b>					
GG	96,2	97,4	98,4	-	-
AG	3,8	2,6	1,6	-	-
AA	0	0	0	-	-
p	-	0,738	0,309	-	-
<b>C677T</b>					
CC	40,5	-	60,3	52,4	48,8
CT	51,6	-	32,3	39,1	42,1
TT	7,8	-	7,4	8,5	9,1
p	-	-	0,0001	0,005	0,06
<b>675 4G/5G</b>					
5G/5G	10,8	23,9	-	-	28,4
4G/5G	58,9	54,9	-	-	50,2
4G/4G	30,3	21,2	-	-	21,4
p	-	0,001	-	-	0,004

где p - достоверность различий с собственными данными (СД)



**Рис. 1. Относительный риск развития инсульта у пациентов с ФП в целом и в отдельных подгруппах.**

отличалась от данных, полученных И.В.Зотовой, 2008 и Т.В.Козловой, 2005 [2, 6]. При оценке распространенности полиморфизма С677Т в гене МТГФР были получены существенные отличия. По нашим данным, в отличие от работ Е.А.Калашниковой, 2006 и Л.А.Никитиной, 2007, «дикий» вариант встречался реже, а гетерозиготный - чаще. Распространенность, имеющего клиническое значение, генотипа ТТ достоверно не различалась [6, 7]. Выявлены отличия и в распространенности по-

лиморфизма 675 4G/5G в гене PAI-1. Частота «дикого» варианта 5G/5G по нашим данным была существенно ниже, а частота имеющего клиническое значение варианта 4G/4G - выше, чем по данным И.В.Зотовой, 2008 и Л.А.Никитиной, 2007 [2, 7]. Носительство мутантных генов не оказывало достоверного влияния на риск развития инсульта у пациентов с ФП (рис. 1).

В тоже время, можно отметить, что в подгруппах с повышенным риском развития инсульта (среди курящих, женщин и среди лиц с числом баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> более 3) наблюдалась тенденция к усилению влияния носительства мутантных генов, связанных с тромбофилиями по сравнению с группой в целом. Создается впечатление, что носительство определенных мутаций генов фактора V, МТГФР и PAI-1 может быть дополнительным фактором риска развития инсульта среди тех пациентов, у которых он уже повышен, особенно у имеющих несколько факторов риска по шкале CHADS<sub>2</sub>. Полученные нами данные совпадают с результатами работ как отечественных, так и зарубежных авторов, в большинстве из которых не было показано самостоятельной роли этих полиморфизмов при ФП. Таким образом, на сегодняшний день нет необходимости в рутинном определении носительства мутаций в генах, связанных с тромбофилиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Клиническое значение гомоцистеинемии (обзор литературы) // Consilium Medicum, 2001; 3: 133-137.
2. Зотова И.В. Предикторы образования тромба в левом предсердии у больных с персистирующей формой мерцательной аритмии. Автореф. дисс....канд. мед. наук. М., 2008.
3. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Предикторы внутрисердечного тромбоза у больных с мерцательной аритмией: факторы гемостаза, маркеры воспалений и генетические факторы // Кардиология, 2007; 47: 46-54.
4. 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 (С677Т) у русских // Медицинская генетика, 2006; 7: 23-24.
5. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Патрушева Н.Л. et al. Мутации генов, сочетающиеся с тромбозами, при ишемическом инсульте у больных с первичным антифосфолипидным синдромом // Тер. архив, 2005; 77: 49-53.
6. Козлова Т.В. Значимость генетических нарушений в системе гемокоагуляции и гипергомоцистеинемии как причинного фактора цереброваскулярных осложнений у больных с фибрилляцией предсердий // Неврологический вестник им. В.М.Бехтерева, 2005; 1-2: 35-40.
7. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Садекова О.Н. и др. Роль некоторых генетических полиморфизмов в невынашивании беременности // Проблемы репродукции, 2007; 6: 83-89.
8. Сердечная Е.В. Фибрилляция предсердий: особенности клинического течения и выбор стратегии лечения. Автореф. дисс....докт. мед. наук. Архангельск, 2008.
9. Attia J., Thakkinstian A., Wang Y et al. The PAI-1 4G/5G Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: An Association Study and Meta-Analysis // Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2007; 16: 173-179.
10. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L. E. et al. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18 000 Cases and 58 000 Controls // Archives of Neurology, 2004; 61: 1652-1661.
11. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders // Blood, 2008; 112: 19-27.
12. Engbersen AM, Franken DG, Boers GH et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia // Am J Hum Genet, 1995; 56: 142-150.
13. Feinberg WM, Macy E, Cornell ES et al. Plasmin-a2-antiplasmin Complex in Patients with Atrial Fibrillation // Thromb Haemost., 1999; 82: 100-103.
14. Flegel K.M., Shipley M.J., Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation // Lancet, 1987; 329: 526-529.
15. Go A.S., Reed G.L., Hylek E.M. et al. Factor V Leiden and Risk of Ischemic Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2003; 15: 41-46.
16. Gokce M., Ucar F., Kucukosmanoglu M. et al. Factor V Leiden Mutation and Its Relation to Left Atrial Thrombus in Chronic Nonrheumatic Atrial Fibrillation // Japanese Heart Journal, 2003; 44: 481-491.
17. Heppell R.M., Berkin K.E., McLenachan J.M. et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrilla-



tion // Heart, 1997; 77: 407-411.

18. Hughes M., Lip G.Y. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data // Throm. Haemost., 2008; 99: 295-304.

19. Kawamoto R., Kohara K., Oka Y. at al. An association of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gene polymorphism and ischemic stroke // Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2005; 14: 67-74.

20. Kucukarabaci B., Gunes H.V., Ozdemir G. at al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke // Genetic Testing, 2008; 12: 443-451.

21. Lakshminarayan K., Solid C. A., Collins A. J. at al. Atrial Fibrillation and Stroke in the General Medicare Population: A 10-Year Perspective (1992 to 2002) // Stroke, 2006; 37: 1969-1974.

22. Lip G.Y. The prothrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions, and clear answers needed // American heart journal, 2000; 140: 348-350.

23. Marcucci R., Betti I., Cecchi E. at al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: New risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? // American heart journal, 2004; 148: 456-461.

24. Marin F., Roldan V., Monmeneu J. at al. Prothrombotic state and elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in mitral stenosis with and without atrial fibrillation //

The American journal of cardiology, 1999; 84: 862-864.

25. Panigrahi I., Chatterjee T., Biswas A. at al. Role of MTHFR C677T polymorphism in ischemic stroke // Neurology India, 2006; 54: 48-50.

26. Poli D, Antonucci E, Cecchi E at al. Thrombophilic mutations in high-risk atrial fibrillation patients: high prevalence of prothrombin gene G20210A polymorphism and lack of correlation with thromboembolism // Thromb Haemost, 2003; 90: 1158-1162.

27. Slavik L, Krcova V, Hlusi A at al. Molecular pathophysiology of thrombotic states and their impact to laboratory diagnostics // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2009; 153: 19-25.

28. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G. at al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis // Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2007; 18: 497-504.

29. Varga E. Genetics in the context of thrombophilia // Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2008; 25: 2-5.

30. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. at al. 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: 1661-1665.

31. Xu X., Li J., Sheng W. at al. Meta-Analysis of Genetic Studies from Journals Published in China of Ischemic Stroke in the Han Chinese Population // Cerebrovascular Diseases, 2008; 26: 48-62.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*М.Ю.Гильяров, Э.В.Генерозов, М.У.Магомадова, С.Ю.Морошкина,  
Т.В.Погода, П. А.Костин, В.А.Сулимов, А.Л.Сыркин<sup>1</sup>*

С целью оценки распространенности генов, ассоциированных с тромбофилиями, было обследовано 178 человек. Данные по частоте носительства полиморфизма G1691A в гене фактора V были получены у 156 пациентов (средний возраст  $67,8 \pm 9,40$  лет, 46,8% - мужчины), по частоте носительства полиморфизма C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) - у 153 пациентов (средний возраст  $67,4 \pm 9,41$  лет, 47,7% - мужчины) и по частоте носительства полиморфизма 675 4G/5G в гене PAI-1 - у 158 пациентов (средний возраст  $67,5 \pm 9,50$  лет, 48,1% - мужчины). Для выявления связи между носительством данных полиморфизмов и частотой инсульта у пациентов собирали анамнез, проводили консультацию невролога и, при необходимости - магниторезонансную томографию головного мозга. Применялся метод минисеквенирования с последующим анализом продуктов на масс-спектрометре. Фрагменты генов, содержащих области анализируемых полиморфизмов получали в ходе полимеразой цепной реакции. Частоты встречаемости полиморфизмов сравнивались с рассчитанными на основании равновесия Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки межгрупповых различий использовался тест Крускал-Уоллиса для множественных групп и тест Манна-Уитни. При оценке рисков в таблицах сопряженности использовался точный критерий Фишера.

Встречаемость генотипа AA составила 20,6%, AG - 45,9% и GG - 33,5%. Полученные данные достоверно не отличались, в основном, от рассчитанных по равновесию Харди-Вайнберга, кроме полиморфизма 675 4G/5G в гене PAI-1. В обследованной нами популяции гетерозиготный вариант встречался чаще, а гомозиготные варианты - реже. Распространенность полиморфизма G1691A в гене фактора V и имеющего клиническое значение генотипа TT достоверно не отличалась от данных, полученных другими авторами. При оценке распространенности полиморфизма C677T в гене МТГФР были получены существенные отличия от литературных данных: «дикий» вариант встречался реже, а гетерозиготный - чаще. В тоже время, в подгруппах с повышенным риском развития инсульта (среди курящих, женщин и среди лиц с числом баллов по шкале CHADS<sub>2</sub> более 3) наблюдалась тенденция к усилению влияния носительства мутантных генов, связанных с тромбофилиями по сравнению с группой в целом. Создается впечатление, что носительство определенных мутаций генов фактора V, МТГФР и PAI-1 может быть дополнительным фактором риска развития инсульта среди тех пациентов, у которых он уже повышен, особенно у имеющих несколько факторов риска по шкале CHADS<sub>2</sub>. Полученные нами данные совпадают с результатами работ как отечественных, так и зарубежных авторов, в большинстве из которых не было показано самостоятельной роли этих полиморфизмов при фибрилляции предсердий. Таким образом, на сегодняшний день нет необходимости в рутинном определении носительства мутаций в генах, связанных с тромбофилиями.

HEREDITARY THROMBOPHILIAS AND THEIR INFLUENCE ON THE RISK OF STROKE  
IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

*M.Yu. Gilyarov, E.B. Generozov, M.U. Magomadova, S.Yu. Moroshkina,  
T.V. Pogoda, P.A. Kostin, V.A. Sulimov, A.L. Syrkin*

To evaluate the incidence of thrombophilia associated genes, 178 patients were examined. The data on incidence of the G1691A polymorphism in the Factor V gene were obtained in 156 patients (age  $67.8 \pm 9.40$  years, males: 46.8%), of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate (MTHF) reductase (age  $67.4 \pm 9.41$  years, males: 47.7%), of the 675 4G/5G polymorphism in the PAI 1 gene, in 158 patients (age  $67.5 \pm 9.50$  years, males: 48.1%). To reveal correlation between the presence of the above polymorphisms and the incidence of stroke, the medical history was collected, neurological assessment was performed, and, when deemed indicated, brain MRI were carried out. The technique of mini-sequencing with the subsequent product analysis with the aid of mass-spectrometer was used. Fragments of genes containing area of polymorphisms under study were obtained using the polymerase chain reaction. The incidence of polymorphisms was compared with that calculated on the basis of the Hardy-Weinberg equilibrium with the aid of  $\chi^2$  criterion. For evaluation of inter-group differences, the Kruskal-Wallis test for multiple groups and the Mann-Whitney test were used. When assessing risks in connection tables, the Fisher's exact test was applied.

The incidence of the AA genotype was 20.6%, of the AG genotype, 45.9%, and of the GG genotype, 33.5%. In general, the data obtained did not significant differ form those calculated using the Hardy-Weinberg equilibrium, except for the 675 4G/5G polymorphism in the PAI 1 gene. In the study population, the heterozygous variant was more widespread than the homozygous ones. Incidence of the G1691A polymorphism in the Factor V gene and the genotype TT, which was of clinical importance, did not significantly differ from those reported by other authors. When assessing the C677T polymorphism in the MHTF reductase gene, a considerable difference with the literature data was revealed: the "wild" variant was less widespread than the heterozygous one. At the same time, patient subgroups with an increased risk of stroke (smokers, female patients, and subjects with CHADS2 score exceeding 3) were characterized by a tendency to an increased influence of carriage of the mutant genes associated with thrombophilia as compared with the whole group. Carriage of certain mutations of Factor V, MHTF reductase, and PAI 1 genes seems to be a complementary risk factor of stroke in the patients with other risk factors of stroke, particularly in those with several risk factors as per the CHADS2 scale.

The data obtained correlate with the data of other authors; the data, in their majority, did not show independent role of the polymorphisms in atrial fibrillation. Thus, no actual necessity exists to determine routinely mutations in the thrombophilia associated genes.