

doi : 10.52485/19986173_2022_4_107

УДК 616.831-005.4:575.174

Ма-Ван-дэ А.Ю., Витковский Ю.А.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ КАК ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита., ул. Горького, 39А.

Резюме. Ишемический инсульт является мультифакториальным заболеванием, патогенез которого тесно связан с генетической предрасположенностью. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о повышенном риске развития ишемического инсульта при наличии отягощённого семейного анамнеза. Установлено, что развитие острой церебральной ишемии в возрасте до 65 лет повышает риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у ближайших родственников в 4 раза. Также известно, что инсульт, возникший в молодом возрасте, в большей степени связан с носительством различных генетических полиморфизмов, нежели с наличием факторов сердечно-сосудистого риска. В обзоре литературы представлены современные данные по острой цереброваскулярной патологии и ее связи с носительством различными полиморфных вариантов генов: ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), генов, регулирующих функцию эндотелия, фолатный обмен, ионные каналы.

Ключевые слова. Цереброваскулярные заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ишемический инсульт, сердечно-сосудистая патология, эндотелиальная дисфункция, РААС, генетический полиморфизм, SNP, ионные каналы, фолатный обмен.

Ma-Van-de A. Yu., Vitkovsky Yu. A.

ISCHEMIC STROKE AS A GENETICAL DISEASE

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, Russia, 672000

Abstract. Ischemic stroke is a multifactorial disease, the pathogenesis of which is closely related to genetic predisposition. The results of the conducted studies indicate an increased risk of ischemic stroke in the presence of an aggravated family history. It has been established that the development of acute cerebral ischemia under the age of 65 increases the risk of acute cerebrovascular accident in the next of kin by 4 times. It is also known that stroke occurring at a young age is more associated with the carriage of various genetic polymorphisms than with the presence of cardiovascular risk factors.

The literature review presents current data on acute cerebrovascular pathology and its relationship with the carriage of various polymorphic variants of genes: the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), genes that regulate endothelial function, folate metabolism, and ion channels.

Keywords. Cerebrovascular diseases, acute stroke, ischemic stroke, cardiovascular disease, endothelial dysfunction, RAAS, genetic polymorphism, SNP, ion channels, folate metabolism.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности взрослого населения. [1]. Особое место среди сердечно-сосудистой патологии занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), одним из видов которого является ишемический инсульт (ИИ). Инфаркт мозга в различных сосудистых бассейнах проявляется вариабельной очаговой неврологической симптоматикой в виде двигательных, когнитивных, чувствительных, координаторных и других расстройств. У выживших пациентов в большинстве случаев сохраняется неврологический дефицит. [2]. Ежегодно почти 500 000 человек в Российской Федерации переносят ишемический инсульт. В структуре смертности данная нозология занимает второе место среди болезней системы кровообращения и первое среди неврологической патологии. [3]. Предполагается, что к 2030 году инсульт будет являться основной причиной смерти, достигая восьми миллионов случаев в год. [4].

Модификация известных факторов риска не всегда позволяет избежать возникновения ИИ. Поэтому в настоящее время актуальны исследования связанные с поиском связи между

носителем различных вариантов генов и развитием мозговой катастрофы. Исследование роли генетического профиля в развитии острой церебральной ишемии в настоящий период времени является приоритетным направлением в вопросах профилактики, лечения, прогноза исхода заболевания и реабилитации.

Генетический полиморфизм и ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ренин-ангиотензин альдостероновая система (РААС) играет ведущую роль в регуляции системного и локального кровотока, артериального давления, а также водно-электролитного баланса посредством коррекции секреции натрия почками. [5].

Одним из ведущих участников ренин-ангиотензин альдостероновой системы является ангиотензиноген (AGT). Ангиотензиноген синтезируется в печени, с помощью ренина преобразуется в ангиотензин I, который под действием ангиотензин превращающего фермента (АСЕ) конвертируется в ангиотензин II. Ангиотензин II обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повышает экспрессию тромбоцитарного фактора роста, ингибирует фибринолитическую активность и способствует тромбогенезу. Также установлено, что ангиотензин II способствует отложению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке и их дальнейшему окислению, что неминуемо приводит к образованию атеросклеротической бляшки. [6].

Ген ангиотензиногена имеет длину 12 т. п. н., расположен на плече 1q42.2 хромосомы, в кодирующей области гена имеется 4 интрона и 5 экзонов. Мутации в гене AGT в большинстве случаев возникают в результате замены тиминового нуклеотида (Т) на цитозинный нуклеотид (С) в положении +704 в экзоне 2. [7].

Нарушение на любом этапе функционирования РААС приводит к развитию таких патологических состояний как артериальная гипертензия, сердечная и почечная недостаточность, нарушение липидного обмена, системы гемостаза. В свою очередь возникновение выше указанных состояний является фактором риска развития острой церебральной ишемии [8].

По результатам проведенного мета-анализа установлено, что среди жителей Китайской Народной Республики чаще выявляется ассоциация M235T-полиморфизма гена AGT с риском возникновения ишемического инсульта среди различных половозрастных групп. [9]. Аналогичное исследование проводилось в Египте, где также была выявлена связь между носительством полиморфизма T235T гена AGT и риском возникновения ишемического инсульта среди взрослого населения [10]. В работе Эль Альфи М. с соавторами было установлено, что среди мексиканцев молодого возраста до 44 лет, которые перенесли ишемический инсульт неуточненной этиологии, чаще, чем в контрольной группе условно здоровых людей выявляется носительство полиморфизма гена AGT M235T и T174M [7].

Активно ведутся работы в области различных генетических полиморфизмов гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ). На сегодняшний день установлено более 160 различных генетических вариантов гена АСЕ, которые могут быть ассоциированы с риском возникновения ишемического инсульта. [11].

Ангиотензин-превращающий фермент играет ведущую роль в развитии артериальной гипертензии, атеросклероза. Установлено, что наличие D\I (делеционного\инсерционного) полиморфизма в интроне 16 гена АСЕ предрасполагает к раннему возникновению ишемического инсульта. [12]. Исследование, проведенное в 2021 году индийскими учеными, показало, что сам факт носительства аллели D повышает риск развития инсульта в несколько раз. [13].

Генетический полиморфизм и эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальной дисфункции, как одному из звеньев в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, уделяется особое внимание. В ответ на поступающие извне сигналы эндотелиальные клетки синтезируют биологически активные молекулы. Благодаря данному механизму эндотелий принимает участие в таких процессах как пролиферация клеток, регуляция сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости. [14].

Эндотелин 1 (ЭТ-1) – бициклический полипептид, состоящий из 21 аминокислоты, продуцируемый эндотелиальными клетками, обладает мощным вазоконстрикторным эффектом. Помимо вазоконстрикции эндотелин участвует в процессах воспаления, активации свободных радикалов и тромбоцитов, клеточной пролиферации. [15]. Оказывая непосредственное влияние на сосудистую стенку, ЭТ-1 вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии. По данным нескольких исследований установлено, что у лиц с ишемическим инсультом уровень эндотелина в плазме крови резко повышен. [16]. Исследования полиморфизма гена эндотелина среди мужского населения Китая выявили, что пациенты, перенесшие ИИ, чаще являются носителями аллели T rs5370 и аллели G rs2070699. [17].

Оксид азота (NO) также участвует в регуляции функций эндотелия. Различные гены синтезируют несколько его форм: NOS1 (нейрональная NOS), NOS2 и NOS3 (эндотелиальная NOS). Механизм его действия осуществляется путем снижения уровня внутриклеточного кальция, что в свою очередь ингибирует агрегацию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток, также установлено, что оксид азота снижает адгезивную способность лейкоцитов. В синтезе оксида азота принимает участие синтаза окиси азота (eNOS), участвующая в процессах тромбообразования и атерогенеза. [18]. Установлены различные полиморфные варианты гена, которые несут ответственность за развитие таких заболеваний и состояний как гипертензивная болезнь, ишемическая болезнь сердца, гипергомоцистеинемия, тромбозы различной локализации [19]. В ряде исследований выявлена ассоциация носительства полиморфных вариантов гена eNOS (G894T, VNTR, T786C) с повышенной вероятностью развития ишемического инсульта. [20].

Генетический полиморфизм и нарушение фолатного обмена. Одним из факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе и ишемического инсульта, является гипергомоцистеинемия. [21]. Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота с сульфгидриловым основанием, синтезирующаяся из метионина. Образование данной аминокислоты происходит несколькими путями: 1) перенос сульфатной группы при помощи пиридоксина; 2) реметилирование при участии цианокобаламина и фолиевой кислоты (ФК). Обмен гомоцистеина регулируется при помощи активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолат) под действием фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). При снижении активности данного фермента уровень гомоцистеина в крови достоверно повышается [22]. На основании результатов проведённых исследований установлено, что гипергомоцистеинемия имеет генетическую предрасположенность. [23]. Повышенный уровень гомоцистеина в крови неминуемо ведет к повреждению эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции, на фоне чего возрастает риск тромбозов. [24]. В проведённом метаанализе П. Кумаром с соавторами, включавшем 67 исследований, установлено, что носительство генетического полиморфизма C677T гена MTHFR связано с повышенным шансом возникновения ишемического инсульта, в особенности у лиц молодого возраста без фоновой патологии. [25]. Так же известно, что риск развития ишемического инсульта связан с носительством генетического полиморфизма A1298C гена MTHFR. Вероятностькратно возрастает при межгенном взаимодействии с C677T. [26].

Генетический полиморфизм кальциевых каналов. Кальциевые каналы представлены в различных органах и системах, где присутствует гладкомышечная мускулатура: сосудистое русло, кардиомиоциты, железы внешней и внутренней секреции, органы дыхания и. т. д. Ca^{2+} - каналы обеспечивают регуляцию поступления ионов Ca^{2+} в клетку, что в свою очередь влияет на процессы её возбуждения и покоя. Среди изучаемых генов, ответственных за функционирование кальциевых каналов, наиболее исследованным является CACNA1C. Ген CACNA1C расположен на 12-й хромосоме в локусе 12q13.3. Установлено, что данный ген экспрессируется в миокарде, в ткани головного мозга, легких, сосудах и в органах репродуктивной системы. [27]. В настоящий момент проводятся исследования, целью которых является изучение генетического полиморфизма кальциевых каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма,

эпилепсии, синдрома дефицита внимания, аутизма, шизофрении, биполярном аффективном расстройстве, онкопатологии [28, 29, 30, 31, 32].

Также необходимо отметить, что носительство полиморфных вариантов генов кальциевых каналов рассматривается в патогенезе ишемического инсульта. В исследовании Корте Н. с соавторами было установлено, что повышенная экспрессия гена TMEM16A приводит к увеличению содержания внутриклеточного Ca^{2+} в стенке микроциркуляторного русла головного мозга при острой церебральной ишемии, тем самым провоцируя ангиоспазм в зоне ишемической полутени (пенумбры). В следствии ангиоспазма закономерно увеличивается очаг поражения, что неминуемо приводит к более выраженному неврологическому дефициту и менее благоприятному прогнозу восстановления. [33].

Заключение. В настоящий момент активно проводятся исследования с целью выявления различных генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием ишемического инсульта среди различных групп населения. Благодаря данным работам стало возможным выявление мутации генов, наличие которых повышает шансы развития острой церебральной ишемии у пациента. Отдельно необходимо отметить исследования, направленные на изучение генетических полиморфизмов ионных каналов, в том числе кальциевых. Дальнейшая работа в данном направлении является перспективной и будет способствовать более глубокому пониманию этиопатогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Достижения в области исследования генетической предрасположенности к инсульту открывают новые возможности в вопросах ранней профилактики заболевания, в особенности у населения трудоспособного, молодого возраста.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Ма-Ван-дэ А.Ю. – 80% (разработка концепции и дизайна обзора литературы, подбор и анализ литературы по теме, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Витковский Ю.А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Написание обзора литературы не имело финансовой поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (дата обращения: 11.10.2022).
2. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidental vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau. Romanian. 2018.
3. Гусев Е. И., Коновалов А.Н., Гехт А. Б. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019.
4. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova. 2019.
5. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. Hypertens Res. 2009. 32(7). 533-536.
6. Wang S. Q., Wu Y. Q., Cheng X. S., Cheng K. C. Relationship between angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism and coronary artery disease. Journal of Nanchang University (Medical Science). 2010. 50(8). 8–11.
7. El Alfy M. S., Ebeid F., Kamal T. M., Eissa D. S., Ismail E. A. R., Mohamed S. H. Angiotensinogen M235T gene polymorphism is a genetic determinant of cerebrovascular and cardiopulmonary morbidity in adolescents with sickle cell disease. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2019. 28(2). 441–449.

8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2018). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. <http://www.healthdata.org/policy-report/findings-global-burden-disease-study-2017>. (Accessed 27. 04. 2022).
9. Qiu X. J., Liu X., et al. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis. *Gene*. 2013. 529 (1). 73-79.
10. Isordia-Salas I., Santiago-Germán D., Cerda-Mancillas M.C., et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene*. 2019. 688. 163-170.
11. Bhushan S., Xiao Z., Gao K., et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders. *Curr Probl Cardiol*. 2022. 2:101162.
12. Shin B.S., Oh S.Y., Kim Y.S., Kim K.W. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta Neurol Scand*. 2008. 117. 237-243.
13. Goyal A., Saluja A., Saraswathy KN., Bansal P., Dhamija RK. Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke. *Neurol India*. 2021. 69(5). 1217-1221.
14. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. *Артериальная Гипертензия*. 2008. 14(4). 315-319.
15. Musa A., Abir R. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Current Clinical Pharmacology*. 2016. 11(3). 191-210.
16. Kumar A., Vivekanandhan S., Srivastava A., Tripathi M., Padma Srivastava M.V., Saini N., et al. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: A case-control study and meta-analysis. *Neurol Res*. 2014. 36. 786-794.
17. Estrada V., Egido J., Fernández-Durango R., Fernández Cruz, A., Moya, J., Téllez, M. J. High plasma levels of endothelin-1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *American Journal of Hypertension*. 1994. 7(12). 1085–1089.
18. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biol*. 2018. 14 (4). 618-625.
19. Ko N. U., Rajendran P., Kim H., et.al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (-786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008. 39 (4). 1103-1108.
20. An, L., Shen, Y., Chopp, M., Zacharek, A. Deficiency of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Exacerbates Brain Damage and Cognitive Deficit in A Mouse Model of Vascular Dementia. *Aging and disease*. 2021. 12(3). 732–746.
21. Huang L.W, Li L.L, Li J., Chen X.R, Yu M. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischemic stroke: a case-control study in the southwest of China. *J Int Med Res*. 2022. 50(2):3000605221081632.
22. Malinow M.R., Bostom A.G., Kraus R.M. *Circulation*. 1999. 99. 178–182
23. Zaric B.L., Obradovic M., V Bajic., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovi E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr. Med. Chem*. 2019. 26 (16). 2948–2961.
24. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019. 34–41.
25. Kumar P., Mishra A., Prasad MK., Verma V., Kumar A. Relationship of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Variation With Susceptibility of Patients With Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022. 14(8):e28218.
26. Wei. L.K., Au A., Menon S., et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017. 26(11). 2482-2493.
27. Смольнова Т.Ю., Нечаева Г.И., Логинова Е.Н. Роль снижения экспрессии гена CACNA1C в развитии некоторых состояний в практике врача. *Клиническая медицина*. 2020. 13-19.
28. Rodan L.H., Spillmann R.C., Kurata H.T. Phenotypic expansion of CACNA1C-associated

- disorders to include isolated neurological manifestations. *Genet Med.* 2021. 23(10). 1922-1932.
29. Smedler E., Pålsson E., Hashimoto K., Landén M. Association of CACNA1C polymorphisms with serum BDNF levels in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2021. 218(2). 77-79.
 30. Chen M., Jiang Q., Zhang L. CACNA1C Gene rs1006737 Polymorphism Affects Cognitive Performance in Chinese Han Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022.18. 1697-1704.
 31. Zhang H., Pushkarev B., Zhou J., et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore).* 2021. 100(8):e24825.
 32. Korte N., Ilkan Z., Pearson CL., et al. The Ca²⁺-gated channel TMEM16A amplifies capillary pericyte contraction and reduces cerebral blood flow after ischemia. *J Clin Invest.* 2022. 132(9):e154118.
 33. Maiques O., Macià A., Moreno S., et al. Immunohistochemical analysis of T-type calcium channels in acquired melanocytic naevi and melanoma. *Br J Dermatol.* 2017.176 (5). 1247–1258.

References:

1. WHO publishes statistics on the leading causes of death and disability worldwide for the period 2000–2019. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. (date of access: 10.11.2022). In Russian.
2. Groppa S., Zota E., Crivorucica I. Accidentul vascular cerebral ischemic: Protocol clinic instituțional. Chisinau. Romanian. 2018.
3. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. Neurology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. In Russian.
4. Groppa S. In the Republic of Moldova there is an epidemic of cerebral vascular diseases. Moldova. 2019.
5. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT1 receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res.* 2009. 32(7). 533-536.
6. Wang S.Q., Wu Y.Q., Cheng X.S., Cheng K.C. Relationship between angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism and coronary artery disease. *Journal of Nanchang University (Medical Science).* 2010. 50(8). 8–11.
7. El Alfy M.S., Ebeid F., Kamal T.M., Eissa D.S., Ismail E.A.R., Mohamed S.H. Angiotensinogen M235T gene polymorphism is a genetic determinant of cerebrovascular and cardiopulmonary morbidity in adolescents with sickle cell disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2019. 28(2). 441–449.
8. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) (2018). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. <http://www.healthdata.org/policy-report/findings-global-burden-disease-study-2017>. (date of access: 27. 04. 2022).
9. Qiu X.J., Liu X., et al. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis. *Gene.* 2013. 529 (1). 73-79.
10. Isordia-Salas I., Santiago-Germán D., Cerda-Mancillas M.C., et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene.* 2019. 688. 163-170.
11. Bhushan S., Xiao Z., Gao K., et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders. *Curr Probl Cardiol.* 2022. 2:101162.
12. Shin B.S., Oh S.Y., Kim Y.S., Kim K.W. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta Neurol Scand.* 2008. 117. 237-243.
13. Goyal A., Saluja A., Saraswathy KN., Bansal P., Dhamija RK. Role of ACE Polymorphism in Acute Ischemic Stroke. *Neurol India.* 2021. 69(5). 1217-1221.
14. Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction and arterial hypertension. Arterial hypertension. 2008.14(4). 315-319. In Russian.
15. Musa A., Abir R. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview. *Current Clinical Pharmacology.* 2016. 11(3). 191-210.

16. Kumar A., Vivekanandhan S., Srivastava A., Tripathi M., Padma Srivastava M.V., Saini N., et al. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: A case-control study and meta-analysis. *Neurol Res.* 2014. 36. 786-794.
17. Estrada V., Egido J., Fernández - Durango R., Fernández Cruz, A., Moya, J., Téllez, M. J. High plasma levels of endothelin - 1 and atrial natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *American Journal of Hypertension.* 1994. 7(12). 1085–1089.
18. Bartesaghi S, Radi R. Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biol.* 2018. 14 (4). 618-625.
19. Ko N. U., Rajendran P., Kim H., et.al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (-786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008. 39 (4). 1103-1108.
20. An L., Shen, Y., Chopp, M., Zacharek, A. Deficiency of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Exacerbates Brain Damage and Cognitive Deficit in A Mouse Model of Vascular Dementia. *Aging and disease.* 2021. 12(3). 732–746.
21. Huang L.W, Li L.L, Li J., Chen X.R, Yu M. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischemic stroke: a case-control study in the southwest of China. *J Int Med Res.* 2022. 50(2):3000605221081632.
22. Malinow M.R., Bostom A.G., Kraus R.M. *Circulation.* 1999. 99. 178–182
23. Zaric B.L., Obradovic M., V Bajic., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovi E.R. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia. *Curr. Med. Chem.* 2019. 26 (16). 2948–2961.
24. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic value (literature review). *Clinical laboratory diagnostics.* 2019. 34–41. In Russian.
25. Kumar P., Mishra A., Prasad M.K., Verma V., Kumar A. Relationship of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Variation with Susceptibility of Patients with Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2022. 14(8):e28218.
26. Wei. L.K., Au A., Menon S., et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017. 26(11). 2482-2493.
27. Smolnova T.Yu., Nechaeva G.I., Loginova E.N. The role of reduced CACNA1C gene expression in the development of certain conditions in physician practice. *Clinical medicine.* 2020. 13-19. In Russian.
28. Rodan L.H., Spillmann R.C., Kurata H.T. Phenotypic expansion of CACNA1C-associated disorders to include isolated neurological manifestations. *Genet Med.* 2021. 23(10). 1922-1932.
29. Smedler E., Pålsson E., Hashimoto K., Landén M. Association of CACNA1C polymorphisms with serum BDNF levels in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2021. 218(2). 77-79.
30. Chen M., Jiang Q., Zhang L. CACNA1C Gene rs1006737 Polymorphism Affects Cognitive Performance in Chinese Han Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022.18. 1697-1704.
31. Zhang H., Pushkarev B., Zhou J., et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore).* 2021. 100(8):e24825.
32. Korte N., Ilkan Z., Pearson C.L., et al. The Ca²⁺-gated channel TMEM16A amplifies capillary pericyte contraction and reduces cerebral blood flow after ischemia. *J Clin Invest.* 2022. 132(9):e154118.
33. Maiques O., Macià A., Moreno S., et al. Immunohistochemical analysis of T-type calcium channels in acquired melanocytic naevi and melanoma. *Br J Dermatol.* 2017.176 (5). 1247–1258.