



effect of this physical factor. It allows to consider the application of pulse low-frequency electromagnetic field like an effective method of treatment of disease, associated with immunodeficiency.

Key words: pulse low-frequency electromagnetic field, immunodeficiency, chronic inflammatory pathology.

КОНТАКТЫ

Иванова Алевтина Олеговна. Адрес: г. Москва, 121151, Кутузовский проспект, д. 20. тел. (499) 243 24 72; e-mail: ivanova_alevtina@list.ru

Кузнецова Елена Андреевна. Адрес: г. Москва, 117513, Ленинский проспект, д. 117 e-mail: lenoshka@mail.ru

Демидова Мария Юрьевна. Адрес: г. Москва, 121151, Кутузовский проспект, д. 20. тел. (499) 243 24 72; e-mail: demidova_maria@list.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСНОВНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРАХ ТРОМБОФИЛИИ

УДК 616-01/09

Литвинова М.М., Субботина Т.И., Маклыгина Ю.Ю.,
Жученко Н.А., Филиппова М.Г., Филиппова Т.В., Асанов А.Ю.

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Введение.

Современные требования к уровню медицинской и медико-профилактической помощи населению требуют нового понимания и в этой связи новых глубоких клинико-генетических исследований, связанных с молекулярно-генетическими основами этиологии и патогенеза многофакторных заболеваний (МФЗ), привносящих наибольший удельный вес в структуру инвалидизации и смертности населения промышленно развитых стран мира.

Среди МФЗ, приобретающих наибольшую медико-социальную значимость, патология гемостаза, в том числе и тромбофилия (повышенная склонность к гиперкоагуляции и тромбообразованию), занимает одно из ведущих мест. Тем не менее, несмотря на впечатляющие успехи в изучении проблем гемостаза, остается мало изученной роль тромбофилий в патогенезе, особенностях клинических проявлений, спектра возможных осложнений, успешности терапии и исходах многих заболеваний. Не выяснена роль конкретных форм тромбофилий в возникновении собственно тромбофилических состояний, неясно протективное значение некоторых генетических «тромбофилических» дефектов и их взаимодействие на уровне конечного фенотипа и т.д.

В России ежегодно регистрируется более 400 тысяч инсультов, из них 70–80% приходится на ишемический инсульт. От инфаркта миокарда из 100 тыс. человек в нашей стране ежегодно умирает 330 мужчин и 154 женщины. Острые тромбозы глубоких вен и тромбофлебиты поверхностных вен нижних конечностей встречаются у 10–20% населения, осложняя течение варикозной болезни в 30–50% случаев [1, 2]. Особое значение проблема тромбоза приобрела в акушерстве и гинекологии. Исследования последних лет показали, что наличие тромбофилии у женщины сопряжено с повышенным риском развития таких осложнений беременности, как привычное невынашивание, фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная задержка развития плода, поздний токсикоз (гестоз) и др.

Таким образом, высокая частота тромбозов и их осложнений обуславливает актуальность рассматриваемой темы и побуждает все большее число врачей и ученых изучать причины и искать пути профилактики данного вида патологии.

Материалы и методы исследования.

Генетические факторы системы гемостаза. В норме система гемостаза служит для поддержания нормальных реологических свойств крови, предупреждения и остановки кровопотери организмом. В физиологических условиях прокоагуляционные и противосвертывающие процессы в системе уравновешены. В случае смещения

равновесия в работе гемостаза в ту или иную сторону может наблюдаться склонность к кровоточивости (гемофилия) или, наоборот, к повышенному тромбообразованию, т.е. к тромбофилии.

Таким образом, тромбофилия представляет собой нарушение гемостаза, при котором повышается активность свертывающей компоненты системы крови, что в свою очередь ведет к развитию тромбозов в кровеносных сосудах. Функционирование системы гемостаза осуществляется посредством каскада биохимических реакций, схема которых в общем виде отображена на рисунке 1.

В настоящее время идентифицированы многие гены и их аллельные варианты всех основных звеньев системы гемостаза, ассоциированных со склонностью к тромбозам. Все они могут быть подразделены на несколько категорий: 1) гены, кодирующие факторы свертывания; 2) гены, кодирующие естественные антикоагулянты организма; 3) гены, кодирующие различные рецепторы на поверхности тромбоцитов; 4) гены, кодирующие компоненты фибринолиза; 5) гены, ответственные за состояние сосудистой стенки.

В рамках настоящей статьи остановимся на двух категориях из вышеперечисленных, в которых рассмотрим наиболее значимые гены и мутации, влияющие на склонность человека к тромбофилии.

Гены, кодирующие факторы свертывания. На сегодняшний день выделяют 13 факторов свертывания, каждый из них кодируется определенным геном. Вместе с тем далеко не все из них связаны со склонностью к тромбофилии. В основном в этом ключе в литературе обсуждаются гены фибриногена (*FGA, FGB, FGG*), протромбина (*FII*), фактора Лейдена (*FV*), проконвертина (*FVII*) и фибринстабилизирующего фактора (*FXIIIa1*).

Наибольший интерес в отношении своего влияния на риск развития тромбофилии в этой группе представляют гены *F2* и *F5*.

Ген *F2* локализуется на 11-ой хромосоме (11p11-q12) и кодирует фактор коагуляции II – протромбин. По аналогии с другими генами, вовлеченными в работу системы гемостаза, в этом гене также описаны отдельные мутации, приводящие к гипо- и диспротромбинемии [3]. Однако наиболее значимой и обсуждаемой в литературе заменой ДНК в гене *F2* считается мутация G20210A. Мутация находится в 3' нетранслируемой области гена и за счет увеличения стабильности мРНК фактора 2 или повышения уровня его трансляции приводит к увеличению концентрации протромбина в плазме крови [4]. Частота аллеля 20210A в Европейской популяции составляет ~2%. Однако среди гетерозиготных носителей рискового аллеля уровень протромбина сильно варьирует, поэтому

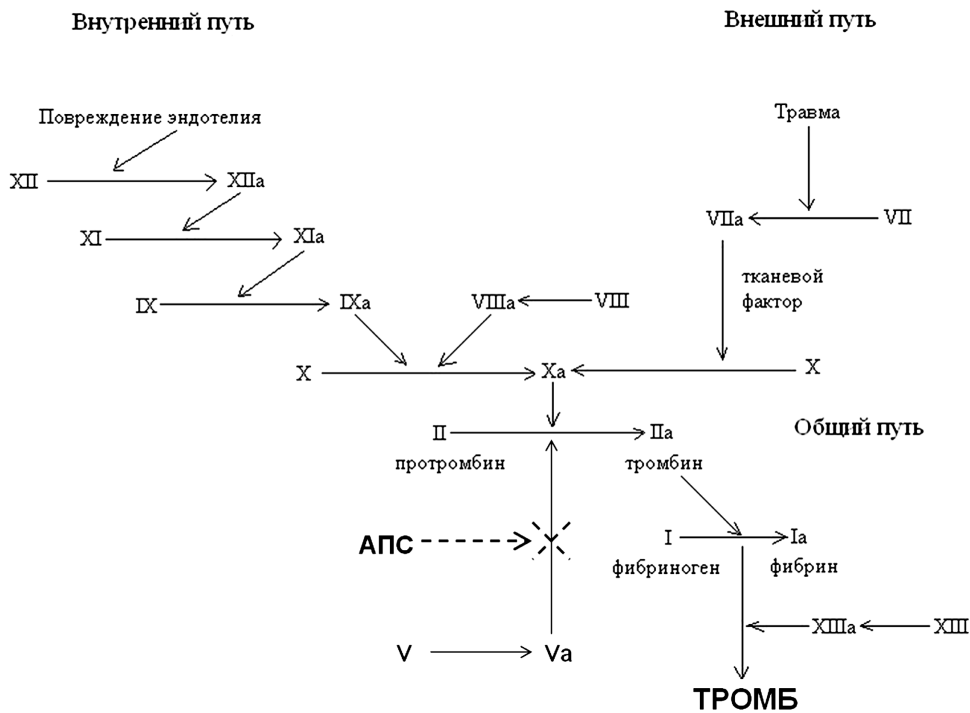


Рис. 1. Каскадно-комплексная схема свертывания крови

простое количественное определение этого маркера в крови не может быть использовано для диагностики протромбиновой тромбофилии. У людей, гетерозиготных носителей мутации G20210A (генотип G/A) и гомозигот по патологическому аллелю (генотип A/A), возрастает риск развития тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии,

ишемического инсульта [5, 6]; для женщин также возрастает риск невынашивания беременности, развития преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, задержки развития плода и пр.[7]. Относительные риски развития той или иной патологии у носителей аллеля 20210A гена F2 представлены в сводной таблице 1.

Таблица 1. Относительный риск развития различной патологии при носительстве аллеля 20210A в гене F2

Патология	Относительный риск развития		Ссылка
	генотип G/A	комментарий	
Тромбоз глубоких вен	2-4	Наиболее часто поражаются глубокие вены нижних конечностей.	Bombeli T. et al., 2002 Vaya A. et al., 2003 Martinellil.etal., 2004
Тромбоз поверхностных вен	4		Martinellil. et al., 1999
Тромбоз церебральных вен	6-10		Martinellil. et al., 1998 Reuner K.H. et al., 1998
Рецидив тромбоза	2-5	В некоторых исследованиях связи не обнаружено.	Simioni P. Et al., 2000 Miles J.S. et al., 2001
Венозная тромбоэмболия на фоне приема женщиной оральных контрацептивов	16-59		Martinellil. et al., 1999 Legnani C. et al., 2002
Инсульт у молодых людей в отсутствии традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии	5		De Stefano V. Et al., 1998
Инфаркт миокарда у курящих женщин в возрасте до 50 лет	43	Риск инфаркта увеличивается в присутствии дополнительных факторов риска.	Rosendaal F.R. et al., 1997
Инфаркт миокарда у страдающих гипертонией женщин постменопаузального возраста, находящихся на заместительной гормональной терапии	11		Psaty B.M. et al., 2001
Невынашивание беременности	2-3		Martinellil. et al., 2000 Many A. et al., 2002
Отслойка плаценты	6-12	В нескольких исследованиях связь не обнаружена.	Kupferminc M.J. et al., 2000 FacchinettiF. etal., 2003
Внутриутробная задержка развития плода	2-3		Howley H.E. et al., 2005
Преэклампсия	2-7	Однако два мета-анализа не обнаружили связи.	Kupferminc M.J. et al., 2000 BenedettoC. et al., 2002

Еще одним часто встречающимся и клинически значимым генетическим дефектом, обуславливающим тромбофилию, является так называемая Лейденская мутация фактора V. Ген F5 локализуется на длинном плече 1-й хромосомы (1q23) и кодирует фактор коагуляции V (фактор Лейдена). FV представляет собой гликопротеин плазмы, циркулирующий в крови в неактивном состоянии. В норме в случае необходимости остановки кровотечения фактор V переводится в активную форму Va тромбином (F2) и участвует в формировании протромбинового комплекса, в том числе при участии фактора Ха выполняет функцию кофактора в реакции преобразования протромбина в тромбин. Таким образом, фактор Лейдена является одним из ключевых компонентов системы коагуляции [8]. В свою очередь, FVa инактивируется активированным протеином C [9]. В гене F5, состоящем из 25 экзонов, описаны мутации, приводящие к отсутствию и дисфункции активированного фактора V. Такие мутации ведут к геморрагической болезни и проявляются кровоточивостью [10]. Также известны мутации, приводящие к чрезмерному удлинению времени действия активного фактора Va, последнее, наоборот, сопровождается склонностью человека к тромбофилии [11].

Основной мутацией в гене F5, роль которой в развитии гиперкоагуляции общепризнанна, является замена гуанина на аденин в положении 1691 (G1691A), иначе называемая мутацией Лейдена. Мутация приводит к замене аминокислоты аргинина на глютамин в положении 506 белка-продукта гена (Arg506Gln). Вследствие такого изменения фактор коагуляции Va приобретает резистентность к ингибирующему влиянию активированного протеина C (рис. 1). В результате развивается так называемая АПС-резистентность. Последнее ведет к активации

свертывающей системы крови и склонности человека, носителя аллеля 1691A, к тромбозам, тромбоземболии, инфаркту миокарда, инсульту и др. [12, 13]. В Европе Лейденская мутация наблюдается с полиморфной частотой, достигая наибольших значений в северных популяциях, в то время как у коренных жителей Азии и Африки она практически не встречается. По данным ресурса SNPNCBI, в среднем частота встречаемости мутации Лейдена в европейской популяции составляет от 1 до 3% (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>).

Аллель 1691A выявляют у 30–40% больных с венозными тромбозами и тромбоземболиями. Гетерозиготное состояние приводит к 3–7-кратному увеличению риска развития тромботических осложнений, а у гомозигот относительный риск повышен в 80–100 раз. В ряде исследований показано, что оценки риска тромботических осложнений у носителей Лейденской мутации могут возрастать при воздействии провоцирующих факторов, таких как хирургические вмешательства, прием оральных контрацептивов, гормонозаместительной терапии и пр. Приведенные данные свидетельствуют о мультифакториальной природе тромботических осложнений при носительстве мутаций гена F5, что позволяет разрабатывать своевременные эффективные приемы профилактической направленности.

Большое практическое значение носительство Лейденской мутации приобретает в акушерско-гинекологической практике в связи с ее ассоциацией с невынашиванием беременности, отслойкой нормально расположенной плаценты, возникновением преэклампсии и пр. [14, 15]. Относительный риск развития некоторых патологий при носительстве мутации Лейдена представлен в таблице 2.

Таблица 2. Относительный риск развития различной патологии при носительстве аллеля 1691A в гене F5

Патология	Относительный риск развития		Ссылка
	генотип G/A	комментарий	
Тромбоз поверхностных вен	6		Martinelli et al., 1999.
Тромбоз церебральных вен	3-4	Возможны и другие локализации тромбозов.	Dentali et al., 2006
Тромбоз вен верхних конечностей	6		Martinelli et al., 2004
Тромбоземболия	5	Наиболее часто поражаются глубокие вены нижних конечностей.	Gohiletal., 2009
Рецидив тромбоза	1,4	Есть работы, опровергающие наличие такой связи.	Ho et al., 2006
Тромбоз на фоне приема женщиной оральных контрацептивов	16	При генотипе A/A относительный риск увеличивается в 100 раз.	Wu et al., 2005
Инсульт в присутствии одного дополнительного фактора риска	11	Дополнительные факторы риска: гипертонзия, диабет, гиперхолестеринемия.	Margaglione et al., 1999
Инсульт у молодых женщин, принимающих гормональные контрацептивы	10-13		Slooter et al., 2005, Martinelli et al., 2006
Инфаркт миокарда у молодых курящих женщин	30		Rosendaal et al., 1997
Невынашивание беременности I триместра	2,1		Rey et al., 2003
Невынашивание беременности II триместра	2	Риск тромбоза сосудов плаценты.	Robertson et al., 2006
Отслойка плаценты	5	В нескольких исследованиях связь не обнаружена.	Robertson et al., 2006
Внутриутробная задержка развития плода	3-5	В нескольких исследованиях связь не обнаружена.	Dudding & Attia 2004, Howley et al., 2005
Преэклампсия	2	В нескольких исследованиях связь не обнаружена.	Robertson et al., 2006

Носительство мутации Лейдена в гене фактора FV можно предполагать у людей с историей венозной тромбоземболии, манифестировавшей в виде тромбоза глубоких вен или ТЭЛА, а также у женщин, анамнез которых

осложнен случаем тромбоземболии на фоне беременности или при использовании оральных контрацептивов, и у лиц с отягощением индивидуального или семейного анамнеза повторными случаями тромбоза. В таком слу-

чае может быть проведен либо тест на наличие АПС-резистентности, либо ДНК-диагностика на носительство мутации G1691A в гене *F5*. Последняя процедура проводится чаще и более доступна для исполнения.

Особого внимания заслуживает совместное наследование вышеописанных мутаций в генах *F2* и *F5* у одного человека. Риск развития тромбоза, тромбоэмболии и других осложнений тромбоза у таких людей повышается в еще большей степени. По мутациям генов *F2* и *F5* двойная гетерозиготность была обнаружена в 1–5% случаев среди взрослых лиц с историей венозной тромбоэмболии, в то время как среди людей контрольной группы данный показатель не превышал 0–1% [16]. Среди детей с историей тромбоэмболии двойная гетерозиготность по мутациям G20210A протромбина и G1691A фактора Лейдена наблюдалась в 2,5% случаев, тогда как в контрольной группе вообще не была зафиксирована [17, 18]. Если относительный риск развития венозной тромбоэмболии при гетерозиготности отдельно по мутации гена *F2* либо по мутации *F5* составляет 4 и 5, соответственно, то относительный риск развития указанного состояния у двойных гетерозигот возрастает в 20 раз. При этом тромбоз у таких людей развивается в более раннем возрасте и чаще имеет необычную локализацию (вены печени, брыжейки, мозга) [19].

Таким образом, за счет серьезного вклада в увеличение риска заболевания, мутации G20210A гена *F2* и G1691A гена *F5* упоминаются практически во всех обзорах и базах данных, посвященных предрасположенности к тромбофилии. В связи с этим целесообразно включать эти гены в перечень обследования на наследственную предрасположенность к тромбофилии.

Гены, ответственные за состояние сосудистой стенки. К генам, определяющим состояние сосудистой стенки, относят гены ферментов фолатного цикла. Побочным продуктом биохимических реакций этого цикла является гомоцистеин. Наряду с другими нарушениями обмена, гипергомоцистеинемия (ГГЕ) представляет собой независимый фактор риска развития атеросклероза и тромботических состояний [20].

Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови более 15 мкмоль/л оказывает токсическое действие на эндотелий сосудов, а также способствует возникновению резистентности к активированному протеину С (АПС) из-за ковалентного соединения с активированным фактором коагуляции V. Оба эффекта ГГЕ опосредованно способствуют активации свертывающей системы крови [21].

Большинство случаев значительной ГГЕ (более 100 мкмоль/л) (~90–95%) связано с редким гомозиготным дефектом фермента цистатионин-β-синтазы (*CBS*), сопровождающимся олигофренией, эктопией хрусталика, нарушением скелета, развитием сердечнососудистых заболеваний в молодом возрасте. Гетерозиготная форма дефекта гена *CBS*, встречается с частотой 0,3–1% и характеризуется развитием ГГЕ средней степени. Остальные случаи ГГЕ (~5–10%) связаны с дефектами в других генах ферментов фолатного цикла. К ним относятся: 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*), редуктаза метионин синтетазы (*MTRR*), метионин синтаза (*MTR*). В основном в случае наличия дефекта в перечисленных генах наблюдается ГГЕ умеренной степени (15–30 мкмоль/л). Во всех перечисленных генах описаны многочисленные уникальные мутации [22]. Вместе с тем в этих генах также описаны распространенные в популяциях однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), влияющие на уровень гомоцистеина в крови.

Наибольшее значение в отношении развития ГГЕ имеет фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*). Ген *MTHFR*, кодирующий выработку этого фермента, локализуется в коротком плече 1-й хромосомы (1p36.3). Фермент *MTHFR* участвует в превращении 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, являющийся косубстратом для реметилирования гомоцистеина в метионин. Наиболее значимыми полиморфными аллелями гена *MTHFR*, ведущими к уменьшению ак-

тивности работы соответствующего фермента фолатного цикла и, как следствие, к ГГЕ, признаны 677T (С677Т или Ala222Val) и 1286C (A1286C) [23]. При гомозиготности по полиморфизму С677Т (генотипТ/Т) и компаундной гетерозиготности по обоим полиморфизмам С677Т и А1286С (генотипС/Т; А/С) активность фермента снижается на ~65%, при гомозиготности по А1286С (генотип С/С) соответствующий показатель снижается на ~40% [24]. По данным ресурса SNPNCBI частота встречаемости аллелей 677Т и 1286С гена *MTHFR* в Европейской популяции составляет 24 и 36% соответственно (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>). Т/Т генотип по полиморфному участку С677Т особенно часто встречается среди жителей Северного Китая (20%), Южной Италии (26%) и Мексики (32%); реже всего его можно встретить у лиц африканского происхождения [25].

Носительство полиморфизма С677Т ассоциировано с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [26]. Гомозиготность по полиморфизму С677Т ассоциирована с трехкратным увеличением относительного риска развития сердечнососудистой патологии [27]. В крупном мета-анализе выявлена связь указанного полиморфизма с гипертензией. Авторы приходят к выводу, что С677Т является независимым фактором риска развития заболевания. Связь обнаружена для лиц европейского и азиатского происхождения [28].

Установлено, что гомозиготность по полиморфизму С677Т гена *MTHFR* также способствует развитию многих осложнений беременности, например гестоза, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, невынашивания беременности, внутриутробной задержки развития плода, увеличивает риск развития гипертензии при беременности и рождения ребенка с дефектом нервной трубки (ДНТ) [21]. Так, в исследовании матерей детей с ДНТ показано, что уровень гомоцистеина в крови таких женщин повышен [29]. Общеизвестным считается, что прием фолиевой кислоты способствует уменьшению уровня гомоцистеина в крови. Прием женщинами препаратов фолиевой кислоты незадолго до и на протяжении первых месяцев беременности значительно (на 50% и более) уменьшает риск рождения ребенка с ДНТ [30]. Показано, что оба полиморфизма гена *MTHFR* (С677Т и А1286С) ассоциированы с увеличенным риском рождения больных детей [31]. В отношении ассоциации наличия полиморфизма С677Т с риском рождения ребенка с несиндромальной расщелиной губы и/или неба данные противоречивы [32–34].

Помимо полиморфизма *MTHFR* для физиологического протекания реакций фолатного цикла большое значение имеют аллельные варианты генов *MTRR* (5p15.3-r15.2) и *MTR* (1q43), в которых наиболее значимыми являются полиморфизмы А66G и А2756G соответственно. Частота аллеля 66G гена *MTRR* в Европейской популяции составляет 45%, аллеля с.2756G гена *MTR* – 17% (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>). В результате замен А66G и А2756G активность ферментов редуктазы метионин синтетазы иметионин синтазы снижается. Синергическое действие полиморфных аллелей генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* способствует увеличению в крови уровня гомоцистеина и ведет к повышению риска развития тромбофилии и ее осложнений.

Вместе с тем известно, что уровень гомоцистеина в крови зависит, в том числе, и от различных факторов негенетической природы. К таким факторам относят курение, употребление кофе, уровень физической активности, количество употребляемых фолатов с пищей, пол и возраст человека [35]. Так, у некурящих людей с редким употреблением кофе и высоким уровнем поступления фолатов с пищей гомоцистеин плазмы был на 3–4 мкмоль/л ниже по сравнению с аналогичным показателем у лиц, курящих, пьющих много кофе и употребляющих мало фолатов. Между тем повышение уровня гомоцистеина всего на 1 мкмоль/л ассоциировано с ~10%-м риском развития сердечно-сосудистой патологии [36].

Как было сказано выше, в ходе реакций фолатного

цикла образуются метильные группы, которые важны, в частности, для процесса метилирования ДНК, обеспечивающее нормальное развитие эмбриона. Показано, что наличие полиморфизмов в этих генах может увеличивать риск возникновения определенных пороков у плода (дефекты нервной трубки, расщелина губы/неба и др.) [37].

Кроме того, для некоторых полиморфных маркеров генов ферментов фолатного цикла показана связь с риском рождения ребенка с хромосомной патологией. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна у носительниц полиморфизма С677Т в гене *MTHFR*, одновременно являющихся гомозиготами по А66G в гене *MTRR*, возрастает в 3 раза по сравнению с женщинами без А66G [38, 39]. Вместе с тем показано, что носительство полиморфизмов С677Т и А1286С в *MTHFR*, не сочетающееся с полиморфизмами других генов фолатного цикла, не влияет на риск рождения ребенка с синдромом Дауна [40].

Все вышесказанное говорит о важности проведения профилактических мер при обнаружении генетических факторов риска развития ГТЭ. На сегодняшний день с этой целью назначается фолиевая кислота и витамины группы В (В1, В6, В12), являющиеся кофакторами ферментов реакций фолатного цикла. Подобная терапия, наряду со здоровым образом жизни (занятие спортом, отсутствие

вредных привычек, в частности курения и чрезмерного употребления алкоголя, отказ от употребления кофе и пр.), хорошо корректирует данное состояние и в значительной степени способствуют снижению риска развития тромбоза и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение. К настоящему времени идентифицированы десятки полиморфных вариантов генов всех этапов системы контроля свертывания крови. Для многих из них твердо установлена положительная ассоциативная связь с повышенным тромбообразованием. Именно «рисковые» полиморфизмы рассматриваются в качестве генетической компоненты предрасположенности к развитию феномена тромбофилии. Доклиническое выявление полиморфных вариантов предрасположенности к тромбофилии может способствовать не только своевременной диагностике, эффективной терапии наследственных тромбофилий, но и успешной профилактике осложнений основного заболевания и течения беременности, связанных с наследственными тромбофилиями. Поскольку полиморфизмы генов факторов свертывания *F2и F5* и генов ферментов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) являются существенными факторами риска тромбофилии, их следует включать в панель генетического обследования для оценки предрасположенности к развитию тромбозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ, Информационный бюллетень №317, Сентябрь 2009 г.
2. Золкин В.Н., Тищенко И.С. Антикоагулянтная терапия в лечении острых тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей // Трудный пациент, Архив. – 2007. – №15–16. – С. 35–39.
3. Rouy S., Vidaud D., Alessandri J.-L. et al. Prothrombin Saint-Denis: a natural variant with a point mutation resulting in asp to glu substitution at position 552 in prothrombin // Brit. J. Haemat. – 2006. – Vol. 132. – P. 770–773.
4. Gehring N. H., Frede U., Neu-Yilik G. et al. Increased efficiency of mRNA 3-prime end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia // Nature Genet. – 2001. – Vol. 28. – P. 389–392.
5. Martinelli L., Battaglioli T., Bucciarelli P. et al. // Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 566–70.
6. Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V. et al. // Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. // Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 736–41.
7. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. – Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 105. – P. 182–92.
8. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины, раздел «наследственная тромбофилия». – Санкт-Петербург. Издательство Н-Л. – 2009. – 528с.
9. Cripe L.D., Moore K.D., Kane W.H. Structure of the gene for human coagulation factor V // Biochemistry. – 1992. – Vol.31. – P. 3777–3785.
10. van Wijk R., Nieuwenhuis K., van den Berg M. et al. Five novel mutations in the gene for human blood coagulation factor V associated with type I factor V deficiency // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 358–367.
11. Mumford A.D., McVey J.H., Morse C.V. et al. Factor V I359T: a novel mutation associated with thrombosis and resistance to activated protein C // Brit. J. Haemat. – 2003. – Vol. 123. – P. 496–501.
12. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. – J Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 7, Suppl1. – P.301–304.
13. Ehrenforth S., Nemes L., Mannhalter C. et al. Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1691A. // J Thromb Haemost. – 2004. – Vol. 2. – P. 430–436.
14. Kist W.J., Janssen N.G., Kalk J.J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome – A confounded problem! //Thromb Haemost.– 2008. – Vol. 99. – P. 77–85.
15. Dudding T., Heron J., Thakkinian A. et al. Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis // J Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 6. – P. 1869–1875.
16. Simioni P., Prandoni P., Lensing A.W. et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 3329–3333.
17. Junker R., Koch H.G., Auberger K. et al. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2568–2572.
18. Schobess R., Junker R., Auberger K. et al. Factor V G1691A and prothrombin G20210A in childhood spontaneous venous thrombosis-evidence of an age-dependent thrombotic onset in carriers of factor V G1691A and prothrombin G20210A mutation // Eur J Pediatr. – 1999. – Vol. 158, – Suppl3. – P. S105–108.
19. Ehrenforth S., von Depka Prondsinski M., Aygoren-Pursun E. et al. Study of the prothrombin gene 20201 GA variant in FV: Q506 carriers in relationship to the presence or absence of juvenile venous thromboembolism // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 276–280.
20. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Пузырев В.П., Степанов В.А. Структура гаплотипов локуса метилентетрагидрофолатредуктазы: популяционная специфичность и ассоциация с атеросклерозом коронарных артерий // Медицинская генетика. – 2009. – №1. – С.39–46.
21. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Глотов А.С. и др. Тромбофилии в акушерской практике: Методические рекомендации / под ред. Айла-мазяна Э.К. и Баранова В.С. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Изд-во Н-Л. – 2009. – С.56.
22. Kluijtmans L.A.J., Wendel U., Stevens E.M.B. et al. Identification of four novel mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency // Europ. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 6. – P. 257–265.
23. Moll S. Thrombophilias-practical implications and testing caveats // J Thromb Thrombolysis. – 2006. – Vol.21, №1. – P.7–15.
24. Hustad S., Midttun O., Schneede J. et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T polymorphism as a modulator of a B vitamin network with major effects on homocysteine metabolism // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 80. – P.846–855.
25. Wilcken B., Bamforth F., Li Z. et al. Geographical and ethnic variation of the 677C-T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide // J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 40. – P.619–625.
26. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. MTHFR Studies Collaboration Group MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2023–2031.
27. Kluijtmans L.A.J., van den Heuvel L.P.W.J., Boers G.H.J. et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol.58. – P.35–41.
28. Qian X., Lu Z., Tan M. et al. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension // Europ. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 15. – P. 1239–1245.
29. Mills J.L., McPartlin J.M., Kirke P.N. et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects // Lancet. – 1995. – Vol.345. – P.149–151.
30. Motulsky A.G. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 58. – P. 17–20.
31. Reyes-Engel A., Munoz E., Gaitan M.J. et al. Implications on human fertility of the 677C-T and 1298A-C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection // Molec. Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 8. – P. 952–957.

32. Zhu J., Ren A., Hao L. et al. Variable contribution of the MTHFR C677T polymorphism to non-syndromic cleft lip and palate risk in China // *Am. J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 140A. – P. 551-557.
33. Mostowska A., Hozyasz K.K., Jagodzinski P.P. Maternal MTR genotype contributes to the risk of non-syndromic cleft lip and palate in the Polish population // *Clin. Genet.* – 2006. – Vol. 69. – P. 512-517.
34. Gaspar D.A., Matioli S.R., de Cassia Pavanello R. et al. Maternal MTHFR interacts with the offspring's BCL3 genotypes, but not with TGFA, in increasing risk to nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate // *Europ. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 12. – P. 521-526.
35. Nygard O., Vollset S.E., Refsum H. et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1526-33.
36. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1049-1057.
37. Botto L.D. & Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review // *Am J Epidemiol* – 2000. – Vol. 151, № 9. – P. 862-877.
38. O'Leary V.B., Parle-McDermott A., Molloy A.M. et al. MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 107. – P. 151-155.
39. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P. et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 67. – P. 623-630.
40. Boduroglu K., Alanay Y., Koldan B., Tuncbilek E. Methylenetetrahydrofolate reductase enzyme polymorphisms as maternal risk for Down syndrome among Turkish women // *Am. J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 127A. – P. 5-10.

РЕЗЮМЕ

Многофакторные заболевания (МФЗ) привносят наибольший удельный вес в структуру инвалидизации и смертности населения промышленно развитых стран мира. Среди МФЗ, приобретающих наибольшую медико-социальную значимость, патология гемостаза, в том числе и тромбофилия (повышенная склонность к гиперкоагуляции и тромбообразованию), занимает одно из ведущих мест.

Поскольку полиморфизмы генов факторов свертывания *F2* и *F5* и генов ферментов фолатного цикла (*MTHFR*, *MTRR*, *MTR*) являются существенными факторами риска тромбофилии, их следует включать в панель генетического обследования для оценки предрасположенности к развитию тромбозов.

Ключевые слова: многофакторные заболевания (МФЗ), тромбофилия, тромбоз, полиморфизмы генов.

ABSTRACT

Multi-factorial diseases (IFPI), brings the greatest share in the structure of the disability and mortality in industrialized countries. Most buyers of FISALUD medical and social significance, pathology of hemostasis, including trombofilib (enhanced propensity to thrombosis and giperkoagulvicii), occupies one of leading places. Since F2 coagulation factor gene polymorphisms and F5 and enzyme gene folatnogo cycle (*MTHFR* *MTRR*, *MTR*) are significant risk factors for trombofilii, they should be included in the survey to assess genetic predisposition to the development of thrombosis.

Keywords: multi-factorial diseases (IFPI), trombofilib, thrombosis, polymorphisms of genes.

КОНТАКТЫ

Литвинова М.М.; e-mail: mariya.litvinova@gmail.com