

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© Т.А. Зыкова, Л.Ю. Владимирова, О.В. Кательницкая, А.А. Маслов, Е.А. Шевякова, И.Б. Лысенко, Н.А. Абрамова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, К.А. Новоселова, Н.М. Тихановская, А.А. Лянова, Л.А. Рядинская, А.В. Тишина, И.С. Тищенко, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Изучить частоту носительства полиморфных аллельных вариантов генов факторов свертывания крови у онкологических больных.

Материалы и методы. Обследовано 213 больных с морфологически подтвержденными онкологическими заболеваниями. Исследовали образцы геномной ДНК из периферической крови больных. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени изучали полиморфные сайты генов системы гемостаза: F2 (G20210A, rs1799963), F5 (G1691A, rs6025), F7 (G10976A, rs6046), F13 (G226A, rs5985), FGB G(-455)A (rs1800790), ITGA2- α 2 (C807T, rs1126643), ITGB3-b (T1565C, rs5918), PAI-1 4G(-675)5G, rs1799889).

Результаты. Частота носительства альтернативного аллеля полиморфного локуса F2 (G20210A) в исследуемой группе составила 1,6%, F5 (G1691A) – 3,5%, F7 (G10976A) – 13,4%, F13 (G226A) – 28,2%, FGB G(-455)A – 24,9%, ITGA2- α 2 (C807T) – 41,5%, ITGB3-b (T1565C) – 15,5%, PAI-1 4G(-675)5G – 56,6%. Установлено статистически значимое превышение частоты распространенности «аллелей риска» полиморфных локусов F5 G1691A ($p=0,0169$), F13 G226A ($p=0,0007$), FGB G(-455)A ($p<0,0001$) и ITGA2- α 2 C807T ($p=0,0201$) у онкологических больных по сравнению с общей популяцией. В тех же локусах, за исключением ITGA2- α 2 (C807T), выявлены статистически значимые различия частоты распространенности альтернативных аллелей при различных локализациях онкологического процесса. У 92,0% больных определена комбинация SNP в различных звеньях системы гемостаза.

Заключение. Учитывая высокую частоту выявления «аллелей риска» во всех звеньях свертывающей системы гемостаза, целесообразно проведение дополнительных исследований для определения необходимости добавления антиагрегантов к антитромботической терапии у онкологических больных.

Ключевые слова: полиморфные сайты; гены факторов свертывания крови; тромботические осложнения; онкология.

A STUDY OF PREVALENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF GENES OF BLOOD COAGULATION FACTORS IN ONCOLOGICAL PATIENTS

T.A. Zykova, L.Yu. Vladimirova, O.V. Katelnitskaya, A.A. Maslov,
E.A. Shevyakova, I.B. Lysenko, N.A. Abramova, A.E. Storozhakova, I.L. Popova,
K.A. Novoselova, N.M. Tikhonovskaya, A.A. Lyanova, L.A. Ryadinskaya,
A.V. Tishina, I.S. Tishchenko, S.N. Kabanov, E.A. Kalabanova

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Aim. To study the prevalence of carriage of polymorphic allele variants of genes of blood coagulation factors in oncological patients.



Materials and Methods. 213 Patients with morphologically confirmed oncological diseases were examined. Samples of genomic DNA of peripheral blood of the patients were examined. Using polymerase chain reaction (PCR), polymorphic sites of genes of hemostatic system were studied in real time: F2 (G20210A, rs1799963), F5 (G1691A, rs6025), F7 (G10976A, rs6046), F13 (G226A, rs5985), FGB G(-455)A (rs1800790), ITGA2- α 2 (C807T, rs1126643), ITGB3-b (T1565C, rs5918), PAI-1 4G(-675)5G, rs1799889).

Results. The prevalence of carriage of alternative allele of F2 (G20210A) polymorphic locus in the studied group was 1.6%, of F5 (G1691A) – 3.5%, of F7 (G10976A) – 13.4%, of F13 (G226A) – 28.2%, of FGB G(-455)A – 24.9%, of ITGA2- α 2 (C807T) – 41.5%, of ITGB3-b (T1565C) – 15.5%, of PAI-1 4G(-675)5G – 56.6%. A statistically significant increase in the frequency of ‘risk alleles’ of F5 G1691A ($p=0.0169$), F13 G226A ($p=0.0007$), FGB G(-455)A ($p<0.0001$) and ITGA2- α 2 C807T ($p=0.0201$) polymorphic loci was found in oncological patients as compared to the general population. In the same loci, except ITGA2- α 2 (C807T), statistically significant differences in the frequency of alternative alleles were found in different localizations of the oncological process. In 92.0% of patients, SNR combination was determined in different components of hemostatic system.

Conclusion. Taking into account a high frequency of identification of ‘risk alleles’ in all components of hemostatic system, it is reasonable to carry out additional research to determine the necessity of addition of antiaggregants to antithrombotic therapy in oncological patients.

Keywords: *polymorphic sites; genes of blood coagulation factors; thrombotic complications; oncology.*

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), проявляющиеся обычно как тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), являются мультифакториальными заболеваниями, в основе которых лежат как приобретенные, так и генетические факторы риска. В современных представлениях о патогенезе ВТЭО существенное значение придается наследственным нарушениям системы свертывания крови [1]. ВТЭО возникают с возрастной частотой от одного до трех человек на 1000 в год. Частота летальных исходов составляет более 5%, в основном из-за ТЭЛА [2]. Оба пола одинаково часто страдают от первого венозного тромбоза, но риск рецидивирующего тромбоза у мужчин выше, чем у женщин [2,3].

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что у больных с онкологическими заболеваниями ВТЭО возникают значительно чаще, а мигрирующий венозный тромбоз является проявлением паранеопластического синдрома [4]. Механизмы гемостаза, участвующие в тромбообразовании, также вовлечены в прогресси-

рование опухоли, ангиогенез и метастазирование [5]. По разным данным, риск ВТЭО у больных раком увеличен по сравнению с неонкологическими больными от четырех [6] до семи и более раз [4]. По одним оценкам, от ТГВ или ТЭЛА страдают 15-20% больных раком [7]. В более поздних публикациях было выявлено около 11% случаев тромбоза в течение года [8], F. Horsted, et al. показал, что годовой уровень ВТЭО составляет от 0,5 до 20% в зависимости от типа рака и фонового риска [9], а в исследовании M. Li, et al. общая частота ВТЭО среди онкологических больных была оценена в 2,3% случаев [10]. Помимо этого, рак является независимым фактором риска рецидива ВТЭО и кровотечений у онкологических больных [11,12].

В большинстве публикаций изучение связи носительства однонуклеотидных полиморфизмов (*single nucleotide polymorphism*, SNP) генов системы свертывания крови и рака проводится в аспекте их влияния на риск возникновения, развития и прогрессирования опухолевого процесса. Так, у носителей антикоагулянтного вари-

анта аллеля XIII фактора свертывания крови F13 (G226A) риск развития колоректального рака был на 15% ниже, чем у не носителей, а прокоагулянтные мутации гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(-675)5G не влияли на риск его возникновения [13]. Были показаны ассоциации SNP в генах F5 и F10 с риском развития рака молочной железы (РМЖ) [14]. В то же время данные о частоте наследственно обусловленных форм ВТЭО у онкологических больных крайне малочисленны. Было установлено, что при сочетании мутации в гене F5 *Leiden* и рака риск возникновения тромбоза в 12 раз выше по сравнению с лицами без рака и мутации [15]. Важной проблемой в онкологии являются тромбозы редких локализаций. При наличии тромбофилии риск тромбоза мезентериальных вен повышается в 100 раз, при наличии мутации в гене F5 (G1691A) риск тромбоза сетчатки повышается в 6 раз, а в гене F2 (G20210A) – в 8 раз [16].

Цель – оценить распространенность полиморфных аллельных вариантов генов системы гемостаза у онкологических больных.

Материалы и методы

В исследование включены 213 больных, в т.ч. 143 женщины в возрасте $51,89 \pm 1,12$ лет и 70 мужчин в возрасте $57,97 \pm 1,59$ лет с морфологически верифицированным онкологическим заболеванием. Все больные проходили лечение на базе ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России в период с ноября 2018 г. по февраль 2019 г.

Отбор кандидатов для исследования осуществляли методом случайной выборки перед началом многокурсовой химиотерапии. Все участники исследования подписали Информированное согласие (исследование одобрено Локальным этическим комитетом).

Период наблюдения составил четыре месяца. Распределение по локализации опухоли было следующим: РМЖ – 73 (34,3%), рак легкого (РЛ) – 18 (8,4%), опухоли женской репродуктивной системы (ОЖРС) – 16 (7,5%), опухоли желудочно-кишечного тракта (ОЖКТ) – 69 (32,4%),

лимфомы – 15 (7,0%), прочие (первично-множественный рак, опухоли центральной нервной системы, головы и шеи, костей и мягких тканей) – 22 (10,3%). Для сравнения с общей популяцией была выбрана база данных dbSNP, разработанная и поддерживаемая Национальным центром биотехнологической информации США (NCBI), программа TOPMED [17].

Материалом для исследования явились образцы геномной ДНК, полученной из периферической крови больных. Экстракцию ДНК проводили с помощью набора реагентов «Проба Рапид-генетика»; определение аллельных вариантов генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия»; регистрацию и учет реакции проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТ прайм 5M1» («ДНК-технология», Россия). Исследовали восемь полиморфных локусов генов факторов свертывания крови: коагуляционного фактора II, F2, (G20210A, rs1799963), фактора V Лейден, F5 (G1691A, rs6025), фактора VII, F7 (G10976A, rs6046), фактора XIII, F13 (G226A, rs5985), фибриногена, FGB G(-455)A (rs1800790), тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2- α 2 интегрин (C807T, rs1126643), тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3-b (T1565C, rs5918), ингибитора активатора плазминогена PAI-1 4G(-675)5G, rs1799889).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований, с применением прикладных программ Office Excel (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Тест на соответствие контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием метода χ^2 ($\alpha=0,05$, $df=1$). Для выявления ассоциации между заболеванием и генотипом использовали мультипликативную и аддитивную модели наследования. Проверку гипотезы о достоверности различий между исследуемыми

группами проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона (при значении абсолютных частот больше 10), критерия Фишера (при значении абсолютных частот <5). Рассчитывали показатели «отношения шансов» (OR-odds ratio) с 95% доверительным интервалом (95% CI).

Результаты и их обсуждение

При оценке соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга в исследуемых выборках установлено, что данному равновесию соответствовало соотношение частот генотипов по всем локусам всех исследуемых генов. Мутантные аллели исследованных полиморфных сайтов генов плазменного, сосудистотромбоцитарного и/или фибринолитического звеньев системы гемостаза в различных сочетаниях были выявлены у абсолютного большинства обследованных (210 из 213, 98,6%). «Аллели риска» полностью отсутствовали только у трех больных (1,4%).

Частота носительства полиморфного варианта F2 (G20210A) в группе онкологических больных составила 1,6%, F5 (G1691A) – 3,5%, F7 (G10976A) – 13,4%, F13 (G226A) – 28,2%, FGB G(-455)A – 24,9%, ITGA2- α 2 (C807T) – 41,5%, ITGB3-b (T1565C) – 15,5%, PAI-1 4G(-675)5G – 56,6%. Гомозиготные генотипы по «аллелям риска» в генах F2 и F5 не обнаружены, в гене F7 обнаружены у 1,4% больных, в гене F13 – у 7,5%, в гене FGB – у 4,7%, в гене ITGA2 – у 14,1%, в гене ITGB3 – у 2,3%, в гене PAI-1 – у 32,4% (табл. 1).

При сравнении частот встречаемости «аллелей риска» с данными, представленными в dbSNP (табл. 2), установлено статистически значимое превышение частоты распространенности в исследуемой группе аллеля А в гене F5 ($p=0,0169$), аллеля А в гене F13 ($p=0,0007$), аллеля А в гене FGB ($p<0,0001$) и аллеля Т в гене ITGA2 ($p=0,0201$). По другим «аллелям риска» статистически значимой разницы встречаемости в сравнении с мировой популяцией [17] не установлено.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей в зависимости от он-

кологического диагноза мы установили следующие статистически значимые закономерности (табл. 3): полиморфный вариант F5 (G1691A) чаще определялся у больных РЛ (8,3%) по сравнению с ОЖКТ при $p=0,03$ (1,4%, $\chi^2=4,85$); F7 (G10976A) в гетерозиготном состоянии чаще у больных РЛ (38,9%) по сравнению с лимфомами при $p=0,03$ (6,7%, $\chi^2=4,63$); F13 (G226A) в гомозиготном по мутантному аллелю состоянию чаще у больных лимфомами (20,0%) по сравнению с РМЖ при $p=0,03$ (2,7%, $\chi^2=6,94$; OR=0,11, 95% CI: 0,02-0,75); FGB G(-455)A в гомозиготном по мутантному аллелю состоянию чаще при ОЖКТ (4,3%) по сравнению с РЛ (0,0%, $p=0,03$, $\chi^2=4,49$) и ОЖРС (0,0%, $p=0,03$, $\chi^2=4,81$).

Из общего числа больных основной группы один альтернативный аллель выявлен у 14 больных (6,6%), два – у 45 (21,1%), три – у 78 (36,6%), четыре – у 51 (23,9%), пять – у 18 (8,5%), шесть – у четырех (1,9%). То есть у абсолютного большинства больных – 196 (92,0%) регистрировались сочетания нескольких альтернативных аллелей в различных полиморфных сайтах генов системы гемостаза. Проведенный анализ различных вариантов ген-генных сочетаний выявил 126 генетических профилей у 213 онкологических больных.

Большинство из них (81) были уникальными и встречались только один раз, 15 профилей повторились у двух больных, 16 у трех. Десять генетических профилей, встречавшихся чаще других, представлены в таблице 4. Однако, даже для часто встречающихся генетических профилей преобладание одного, характерного для конкретной нозологической формы не установлено.

В связи с многообразием ген-генных сочетаний нам представилось интересным проанализировать распределение частот выявленных вариантов по звеньям системы гемостаза (табл. 5). Альтернативные аллели только в генах плазменного звена системы гемостаза были обнаружены у восьми больных (3,8%), в том числе в генах, обладающих прокоагулянтным потенциалом (F2 (G20210A), F5 (G1691A),

Таблица 1

**Распределение частот генотипов и аллелей генов факторов свертывания крови
у онкологических больных по гендерным группам**

Ген	Генотип/ аллель	Мужчины, n=70		Женщины, n=143		Всего (основная группа), n=213	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
F2	20210 GG	67	95,7	139	97,2	206	96,7
	20210 GA	3	4,3	4	2,8	7	3,3
	20210 AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	G	137	97,9	282	98,6	419	98,4
	A	3	2,1	4	1,4	7	1,6
F5	1691 GG	64	91,4	134	93,7	198	93,0
	1691 GA	6	8,6	9	6,3	15	7,0
	1691 AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	G	134	95,7	277	96,9	411	96,5
	A	6	4,3	9	3,1	15	3,5
F7	10976 GG	50	71,4	109	76,2	159	74,6
	10976 GA	20	28,6	31	21,7	51	23,9
	10976 AA	0	0,0	3	2,1	3	1,4
	G	120	85,7	249	87,1	369	86,6
	A	20	14,3	37	12,9	57	13,4
F13	GG	33	47,1	76	53,1	109	51,2
	GT	32	45,7	56	39,2	88	41,3
	TT	5	7,1	11	7,7	16	7,5
	G	98	70,0	208	72,7	306	71,8
	T	42	30,0	78	27,3	120	28,2
FGB	(-455) GG	34	48,6	83	58,0	117	54,9
	(-455) GA	33	47,1	53	37,1	86	40,4
	(-455) AA	3	4,3	7	4,9	10	4,7
	G	101	72,1	219	76,6	320	75,1
	A	39	27,9	67	23,4	106	24,9
ITGA2	CC	26	37,1	40	28,0	66	31,0
	CT	36	51,4	81	56,6	117	54,9
	TT	8	11,4	22	15,4	30	14,1
	C	88	62,9	161	56,3	249	58,5
	T	52	37,1	125	43,7	177	41,5
ITGB3	1565 TT	48	68,6	104	72,7	152	71,4
	1565 TC	20	28,6	36	25,2	56	26,3
	1565 CC	2	2,9	3	2,1	5	2,3
	T	116	82,9	244	85,3	360	84,5
	C	24	17,1	42	14,7	66	15,5
PAI-1	(-675) 5G5G	14	20,0	27	18,9	41	19,2
	(-675) 5G4G	32	45,7	71	49,7	103	48,4
	(-675) 4G4G	24	34,3	45	31,5	69	32,4
	5G	60	42,9	125	43,7	185	43,4
	4G	80	57,1	161	56,3	241	56,6

Примечание: полужирным шрифтом выделены мутантные аллели, для всех сравнений $p > 0,05$

FGB G(-455)A), у четырех (1,9%), антикоагулянтным (F7 (G10976A), F13 (G226A)) – у трех (1,4%), обладающим разнонаправленным действием (про- и антикоагулянтным) – у одного (0,5%).

Альтернативные аллели только в генах сосудисто-тромбоцитарного звена (ITGA2- $\alpha 2$ (C807T) и ITGB3-b (T1565C)) обнаружены у семи больных (3,3%), только фибринолитического звена (PAI-1 4G(-675)5G) – у

Таблица 2

Распределение частот «аллелей риска» генов факторов свертывания крови в исследуемой группе в сравнении с базой данных dbSNP Национального центра биотехнологической информации (NCBI) TOPMED

SNP	Частота у онкобольных (полученные нами данные)	Частота TOPMED [17]	p
F2 G20210A	A=0,016 (7/426)	A=0,00995 (1250/125568)	0,1793
F5 G1691A	A=0,035 (15/426)	A=0,01926 (2418/125568)	0,0169
F7 G10976A	A=0,134 (57/426)	A=0,11534 (14483/125568)	0,2338
F13 G226A	A=0,282 (120/426)	A=0,21382 (26849/125568)	0,0007
FGB G(-455)A	A=0,249 (106/426)	A=0,15431 (19376/125568)	<0,0001
ITGA2 C807T	T=0,415 (177/426)	T=0,36129 (45367/125568)	0,0201
ITGB3-b T1565C	C=0,155 (66/426)	C=0,12551 (15760/125568)	0,0674
PAI-1 4G(-675)5G	C=0,566 (241/426)	—	—

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей генов системы гемостаза у онкологических больных в зависимости от диагноза

Ген	Генотип/ аллель	PMЖ, n=73		РЛ, n=18		ОЖРС, n=16		ОЖКТ, n=69		Лимфомы, n=15		Прочие, n=22	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F2	20210 GG	70	95,9	18	100,0	16	100,0	67	97,1	14	93,3	21	95,5
	20210 GA	3	4,1	0	0,0	0	0,0	2	2,9	1	6,7	1	4,5
	20210 AA	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	G	143	97,9	36	100,0	32	100,0	136	98,6	29	96,7	43	97,7
	A	3	2,1	0	0,0	0	0,0	2	1,4	1	3,3	1	2,3
F5	1691 GG	67	91,8	15	83,3 ¹	15	93,8	67	97,1 ¹	14	93,3	20	90,9
	1691 GA	6	8,2	3	16,7 ¹	1	6,3	2	2,9 ¹	1	6,7	2	9,1
	1691 AA	0	0,0	0	0,0 ¹	0	0,0	0	0,0 ¹	0	0,0	0	0,0
	G	140	95,9	33	91,7 ¹	31	96,9	136	98,6 ¹	29	96,7	42	95,5
	A	6	4,1	3	8,3 ¹	1	3,1	2	1,4 ¹	2	6,7	2	4,5
F7	10976 GG	55	75,3	11	61,1 ²	12	75,0	51	73,9	14	93,3 ²	16	72,7
	10976 GA	17	23,3	7	38,9 ²	3	18,8	18	26,1	1	6,7 ²	5	22,7
	10976 AA	1	1,4	0	0,0 ²	1	6,3	0	0,0	0	0,0 ²	1	4,5
	G	127	87,0	29	80,6	27	84,4	120	87,0	29	96,7	37	84,1
	A	19	13,0	7	19,4	5	15,6	18	13,0	1	3,3	7	15,9
F13	GG	43	58,9 ³	9	50,0	9	56,3	31	44,9	7	46,7 ³	10	45,5
	GT	28	38,4 ³	7	38,9	5	31,3	32	46,4	5	33,3 ³	11	50,0
	TT	2	2,7 ³	2	11,1	2	12,5	6	8,7	3	20,0 ³	1	4,5
	G	114	78,1	25	69,4	23	71,9	94	68,1	19	63,3	31	70,5
	T	32	21,9	11	30,6	9	28,1	44	31,9	11	36,7	13	29,5
FGB	(-455) GG	44	60,3	13	72,2 ^{5,7}	12	75,0 ^{4,6}	31	44,9 ^{4,5}	7	46,7	10	45,5 ^{6,7}
	(-455) GA	26	35,6	5	27,8 ^{5,7}	4	25,0 ^{4,6}	35	50,7 ^{4,5}	8	53,3	8	36,4 ^{6,7}
	(-455) AA	3	4,1	0	0,0 ^{5,7}	0	0,0 ^{4,6}	3	4,3 ^{4,5}	0	0,0	4	18,2 ^{6,7}
	G	114	78,1	31	86,1 ⁷	28	87,5 ⁶	97	70,3	22	73,3	28	63,6 ^{6,7}
	A	32	21,9	5	13,9 ⁷	4	12,5 ⁶	41	29,7	8	26,7	16	36,4 ^{6,7}
ITGA2	CC	23	31,5	6	33,3	4	25,0	25	36,2	3	20,0	5	22,7
	CT	39	53,4	9	50,0	9	56,3	36	52,2	11	73,3	13	59,1
	TT	11	15,1	3	16,7	3	18,8	8	11,6	1	6,7	4	18,2
	C	85	58,2	21	58,3	17	53,1	86	62,3	17	56,7	23	52,3
	T	61	41,8	15	41,7	15	46,9	52	37,7	13	43,3	21	47,7

ITGB3	1565 TT	48	65,8	14	77,8	13	81,3	48	69,6	12	80,0	17	77,3
	1565 TC	24	32,9	4	22,2	2	12,5	18	26,1	3	20,0	5	22,7
	1565 CC	1	1,4	0	0,0	1	6,3	3	4,3	0	0,0	0	0,0
	T	120	82,2	32	88,9	28	87,5	114	82,6	27	90,0	39	88,6
	C	26	17,8	4	11,1	4	12,5	24	17,4	3	10,0	5	11,4
PAI-1	(-675)5G5G	14	19,2	4	22,2	3	18,8	11	15,9	3	20,0	6	27,3
	(-675)5G4G	37	50,7	9	50,0	6	37,5	40	58,0	4	26,7	7	31,8
	(-675)4G4G	22	30,1	5	27,8	7	43,8	18	26,1	8	53,3	9	40,9
	5G	65	44,5	17	47,2	12	37,5	62	44,9	10	33,3	19	43,2
	4G	81	55,5	19	52,8	20	62,5	76	55,1	20	66,7	25	56,8

Примечания: статистически значимые отличия при $p < 0,05$ между группами: ¹ – РЛ и ОЖКТ ($p=0,03$, $\chi^2=4,85$); ² – РЛ и лимфомы ($p=0,03$, $\chi^2=4,63$); ³ – РМЖ и лимфомы ($p=0,03$, $\chi^2=6,94$); ⁴ – ОЖРС и ОЖКТ ($p=0,03$, $\chi^2=4,81$); ⁵ – РЛ и ОЖКТ ($p=0,03$, $\chi^2=4,49$); ⁶ – ОЖРС и прочие ($p=0,02$, $\chi^2=5,44$; для аллеля А OR=0,25, 95% CI: 0,07-0,84); ⁷ – РЛ и прочие ($p=0,02$, $\chi^2=5,17$; для аллеля А OR=0,28, 95% CI: 0,09-0,87)

Таблица 4

Наиболее частые генетические профили системы свертывания крови у онкологических больных

Гены/полиморфизм	F2: 20210 G>A	F5: 1691 G>A	F7: 10976 G>A	F13: G>T	FGB: -455 G>A	ITGA2: 807 C>T	ITGB3: 1565 T>C	PAI-1: -675 5G>4G	Количество больных с данным профилем
Генетический профиль	GG	GG	GG	GT	GG	CT	TT	4G4G	8
	GG	GG	GG	GT	GG	CT	TT	5G4G	6
	GG	GG	GG	GT	GA	CC	TT	4G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TT	4G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GG	TT	TT	4G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TC	5G4G	5
	GG	GG	GG	GG	GA	CT	TT	4G4G	4
	GG	GG	GG	GT	GA	CT	TT	5G4G	4
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TT	5G4G	4
	GG	GG	GG	GG	GG	CT	TT	5G5G	4

Примечание: полужирным шрифтом выделены мутантные аллели

пяти (2,3%). То есть альтернативные аллели редко встречались только в одном из звеньев системы гемостаза. У 108 больных (50,7% от общего числа больных) альтернативные аллели были выявлены в генах, затрагивающих одновременно все звенья системы гемостаза (плазменное, тромбоцитарное, фибринолитическое), а у 82 (38,5%) два звена в различных сочетаниях (табл. 5).

Несмотря на проводимую в соответст-

вии с рекомендациями RUSSCO анти тромботическую профилактику, на фоне противоопухолевого лечения у 18 больных (8,5%) возникли осложнения в форме ТГВ – 13 (6,1%), ТЭЛА – 2 (0,9%), острого нарушения мозгового кровообращения – 2 (0,9%), инфаркта миокарда – 1 (0,47%). Генетический профиль больных с тромботическими осложнениями также отличался значительным разнообразием: не было определено ни од-

Таблица 5

**Распределение частот выявления SNP по звеньям системы гемостаза
у онкологических больных**

№ п/п	Варианты сочетаний определения SNP по звеньям системы гемостаза	n=213	
		абс	%
1	Нет SNP	3	1,4
2	SNP в генах плазменного звена (прокоагулянтные)	4	1,9
3	SNP в генах плазменного звена (антикоагулянтные)	3	1,4
4	SNP в генах плазменного звена (про- и антикоагулянтные)	1	0,5
5	SNP в генах плазменного (про- и антикоагулянтные) и тромбоцитарного звена	9	4,2
6	SNP в генах плазменного (про- и антикоагулянтные) и фибринолитического звена	17	8,0
7	SNP в генах плазменного (про- и антикоагулянтные), тромбоцитарного и фибринолитического звена	41	19,2
8	SNP в генах плазменного (прокоагулянтные) и тромбоцитарного звена	3	1,4
9	SNP в генах плазменного (прокоагулянтные) и фибринолитического звена	4	1,9
10	SNP в генах плазменного (прокоагулянтные), тромбоцитарного и фибринолитического звена	29	13,6
11	SNP в генах плазменного (антикоагулянтные) и тромбоцитарного звена	10	4,7
12	SNP в генах плазменного (антикоагулянтные) и фибринолитического звена	12	5,6
13	SNP в генах плазменного (антикоагулянтные), тромбоцитарного и фибринолитического звена	38	17,8
14	SNP в генах тромбоцитарного звена	7	3,3
15	SNP в генах фибринолитического звена	5	2,3
16	SNP в генах тромбоцитарного и фибринолитического звена	27	12,7

ного повторяющегося профиля. В полиморфном локусе F2 (G20210A) были обнаружены только референсные аллели, в локусе F5 (G1691A) альтернативный аллель был выявлен у трех (16,7% от больных с ВТЭО), F7 (G10976A) – у шести (33,3%), F13 (G226A) – у девяти (50,0%), FGB G(-455)A – у восьми (44,4%), ITGA2-α2 (C807T) – у 14 (77,8%), ITGB3-b

(T1565C) – у двух (11,11%), PAI-1 4G(-675)5 – у 14 (77,8%).

При анализе распространения частот «аллелей риска» в генах системы гемостаза у онкологических больных с развившимися в ходе противоопухолевого лечения тромботическими осложнениями и без них статистически значимой разницы установлено не было (табл. 6).

Таблица 6

**Частота минорных аллелей в генах системы гемостаза у онкологических больных с
тромботическими осложнениями и без них**

SNP	Частота у больных с тромботическими осложнениями	Частота у больных без тромботических осложнений	p
F2 G20210A	A=0,0 (0/36)	A=0,017 (7/390)	0,4176
F5 G1691A	A=0,083 (3/36)	A=0,031 (12/390)	0,1245
F7 G10976A	A=0,167 (6/36)	A=0,131 (51/390)	0,3465
F13 G226A	A=0,306 (11/36)	A=0,279 (109/390)	0,4356
FGB G(-455)A	A=0,250 (9/36)	A=0,249 (97/390)	0,5621
ITGA2 C807T	T=0,444 (16/36)	T=0,413 (161/390)	0,4210
ITGB3-b T1565C	C=0,056 (2/36)	C=0,164 (64/390)	0,0591
PAI-1 4G(-675)5G	C=0,472 (17/36)	C=0,574 (224/390)	0,1569

Приступая к обсуждению полученных результатов, необходимо, прежде всего, отметить, что попытка стратификации риска возникновения ВТЭО у больных ра-

ком была предпринята в нескольких исследованиях. В работе J.W. Blom, et al. было показано, что самый высокий риск венозного тромбоза с поправкой на возраст и

пол имели пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, за которыми следовали РЛ и ЖКТ [15]. По данным F. Horsted, et al. с наивысшим риском ВТЭО были ассоциированы опухоли головного мозга и рак поджелудочной железы [9], а по оценкам M. Li, et al. опухоли костей, мягких тканей (10,6%) и РЛ (8,1%) [10]. По данным нашей клиники, среди больных с тромботическими осложнениями по частоте локализации злокачественной опухоли на первое место выходят опухоли ЖКТ и рак шейки матки [18]. Мы не выявили гендерных отличий в распределении частот генотипов и аллелей факторов свертывания крови у онкологических больных, что отличается от результатов исследований, проведенных в Барнауле, выявившими, что частоты носительства мутантного аллеля А в полиморфном локусе F2 (G20210A) были статистически значимо выше у девочек, а аллеля 4G в локусе PAI-1 4G(-675)5 – у мальчиков [19].

В нашем исследовании было установлено статистически значимое превышение частоты распространенности «аллелей риска» в группе онкологических больных по сравнению с мировой популяцией в полиморфных сайтах F5 G1691A (A=0,035, p=0,0169), F13 G226A (A=0,282, p=0,0007), FGB G(-455)A (A=0,249, p<0,0001) и ITGA2- α 2 C807T (T=0,415, p=0,0201). Наличие у пациента наследственной тромбофилии не подразумевает присутствие базальной хронической гиперкоагуляции, но определяет избыточный ответ системы гемостаза на традиционные провоцирующие воздействия в виде чрезмерно высокой или долгой генерации активного тромбина, что может привести к более быстрому образованию и распространению тромботического процесса [20]. У онкологических больных к таким провоцирующим воздействиям относится как хирургическое пособие, химио- и лучевая терапия, так и само заболевание. Мы не выявили статистически значимых различий распространенности «аллелей риска» в генах системы гемостаза у больных с развившимися в ходе про-

тивоопухолевого лечения тромботическими осложнениями и без них. Можно предположить, что на частоту развития ВТЭО в большей степени влияет характер опухолевого процесса и проводимой химиотерапии, а не генетические факторы. В то же время, в нашем исследовании при сравнении частот встречаемости генотипов и аллелей между группами были проанализированы только изолированные SNP. Учитывая, что у 92,0% больных регистрировались сочетания нескольких «аллелей риска» в различных полиморфных сайтах генов системы гемостаза, многообразие генных сочетаний в изучаемой выборке, а также данные о потенцировании тромботического эффекта при носительстве нескольких прокоагулянтных мутаций [21], мы считаем необходимым изучить вопрос о влиянии сочетанных SNP на развитие тромботических осложнений у онкологических больных на большей выборке.

Высокая частота выявления «аллелей риска» не только в плазменном, но и сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза указывает на необходимость наряду с профилактической антикоагулянтной терапией добавлять антиагреганты данной категории больных в период лечения основного заболевания (химиолучевая терапия, послеоперационный период) при отсутствии противопоказаний к их назначению. Однако и это положение требует дополнительных исследований.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое превышение частоты распространенности «аллелей риска» полиморфных локусов F5 G1691A (A=0,035, p=0,0169), F13 G226A (A=0,282, p=0,0007), FGB G(-455)A (A=0,249, p<0,0001) и ITGA2- α 2 C807T (T=0,415, p=0,0201) в группе онкологических больных по сравнению с мировой популяцией. В тех же полиморфных локусах, за исключением ITGA2- α 2 (C807T), установлены статистически значимые различия частоты распространенности альтернативных аллелей при различных локализациях онкологического

процесса. У 92,0% больных определена комбинация SNP в различных звеньях системы гемостаза, что вызывает потребность

в изучении вопроса о целесообразности проведения антиагрегантной терапии, наряду с антикоагулянтной.

Литература

- Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009. Suppl. 1. P. 301-304. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x
- Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P., et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007. Vol. 5, №4. P. 692-699. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
- Kyrle P.A., Minar E., Bialonczyk C., et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women // *The New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 350, №25. P. 2558-2563. doi:10.1056/NEJMoa032959
- Воробьев А.В., Макацария А.Д., Чабров А.М., и др. Синдром Труссо: современный взгляд на проблему // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. 64, №4. С. 85-94.
- Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression // *Thrombosis Research*. 2018. Vol. 164, Suppl. 1. P. S54-S61. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.017
- Cronin-Fenton D.P., Sondergaard F., Pedersen L.A., et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006 // *British Journal of Cancer*. 2010. Vol. 103, №7. P. 947-953. doi:10.1038/sj.bjc.6605883
- Chew H.K., Wun T., Harvey D., et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // *Archives of Internal Medicine*. 2006. Vol. 166, №4. P. 458-464. doi:10.1001/archinte.166.4.458
- Francis C.W., Kessler C.M., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Vol. 13, №6. P. 1028-1035. doi:10.1111/jth.12923
- Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS Medicine*. 2012. Vol. 9, №7. P. e1001275. doi:10.1371/journal.pmed.1001275
- Li M., Guo Q., Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis // *Thrombosis Research*. 2019. Vol. 173. P. 48-56. doi:10.1016/j.thromres.2018.11.012
- Lee A.Y., Peterson E.A. Treatment of cancer-associated thrombosis // *Blood*. 2013. Vol. 122, №14. P. 2310-2317. doi:10.1182/blood-2013-04-460162
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // *Blood*. 2013. Vol. 122, №10. P. 1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
- Vossen C.Y., Hoffmeister M., Chang-Claude J.C., et al. Clotting factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk // *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29, №13. P. 1722-1727. doi:10.1200/JCO.2010.31.8873
- Tinholt M., Viken M.K., Dahm A.E., et al. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 845. doi:10.1186/1471-2407-14-845
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis // *JAMA*. 2005. Vol. 293, №6. P. 715-722. doi:10.1001/jama.293.6.715
- Воробьев А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., и др. Вопросы патогенеза синдрома Труссо // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9, №2. С. 99-109. doi:10.17749/2070-4968.2015.9.2.099-109
- Smigielski E.M., Sirotkin K., Ward M., et al. dbSNP: a database of single nucleotide polymorphisms // *Nucleic Acids Research*. 2000. Vol. 28, №1. P. 352-355. doi:10.1093/nar/28.1.352
- Кит О.И., Кательническая О.В., Гуськова Н.К., и др. Опыт лечения венозных тромбоэмболических осложнений в онкологии дабигатраном // *Флебология*. 2016. Т. 10, №1. С. 29-34. doi:10.17116/flebo201610129-34
- Строзенко Л.А., Гордеев В.В., Лобанов Ю.Ф., и др. Частота носительства полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови у подростков города Барнаул // *Сибирское медицинское обозрение*. 2015. №3. С. 53-56.
- Лобастов К.В., Баринев В.Е., Счастливцев И.В., и др. Современные подходы к диагностике и терапии острого венозного тромбоза. М.: Триумф; 2016.
- Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013.

References

- Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;Suppl. 1:301-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al.

- Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(4):692-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
3. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2558-63. doi:10.1056/NEJMoa032959
 4. Vorobev AV, Makatsaria AD, Chabrov AM, et al. Pathogenesis of Trousseau's syndrome. *Journal of Obstetrics and Woman's Diseases*. 2015;64(4):85-94. (In Russ).
 5. Falanga A, Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thrombosis Research*. 2018;164 (Suppl 1):S54-S61. doi:10.1016/j.thromres.2018.01.017
 6. Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *British Journal of Cancer*. 2010;103(7):947-53. doi:10.1038/sj.bjc.6605883
 7. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(4):458-64. doi:10.1001/archinte.166.4.458
 8. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(6):1028-35. doi:10.1111/jth.12923
 9. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2012;9 (7):e1001275. doi:10.1371/journal.pmed.1001275
 10. Li M, Guo Q, Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2019;173:48-56. doi:10.1016/j.thromres.2018.11.012
 11. Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2013;122(14):2310-7. doi:10.1182/blood-2013-04-460162
 12. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
 13. Vossen CY, Hoffmeister M, Chang-Claude JC, et al. Clotting factor gene polymorphisms and colorectal cancer risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(13):1722-7. doi:10.1200/JCO.2010.31.8873
 14. Tinholt M, Viken MK, Dahm AE, et al. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer*. 2014;14:845. doi:10.1186/1471-2407-14-845
 15. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-22. doi:10.1001/jama.293.6.715
 16. Vorobev AV, Chabrov AM, Savchenko AA., et al. Pathogenesis of Trousseau's syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(2):99-109. (In Russ). doi:10.17749/2070-4968.2015.9.2.099-109
 17. Smigielski EM, Sirotkin K, Ward M, et al. dbSNP: a database of single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(1):352-5. doi:10.1093/nar/28.1.352
 18. Kit OI, Katelnitskaya OV, Guskova NK, et al. Experience with the treatment of venous thromboembolism in oncology patients with the use of dabigatran. *Flebologiya*. 2016;10(1):29-34. (In Russ). doi:10.17116/flebo201610129-34
 19. Strozenko LA, Gordeev VV, Lobanov YF, et al. Frequency of carriage of the polymorphic gene variants of clotting factors in adolescents in Barnaul. *Siberian Medical Review*. 2015;(3):53-6. (In Russ).
 20. Lobastov KV, Barinov VE, Schastlivtsev IV, et al. *Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii ostrogo venoznogo tromboza*. Moscow: Triumf; 2016. (In Russ).
 21. Pizova NV. *Trombofilii: geneticheskie polimorfizmy i sosudistye katastrofy*. Moscow: IMA-PRESS; 2013. (In Russ).

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России. [Financing of study. Budget of Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Зыкова Т.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи, лабораторная часть исследования, Владимирова Л.Ю. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, Кательнищкая О.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи, Маслов А.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, Шевякова Е.А. – лабораторная часть исследования, статистическая обработка полученных данных, Лысенко И.Б., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Новоселова К.А., Тихановская Н.М., Лянова А.А., Рядинская Л.А., Тишина А.В., Тищенко И.С., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А. – сбор и обработка материала. [Participation of authors: T.A. Zyкова – concept and design of a research, writing of the text, responsibility for integrity of all parts of article, laboratory part of a research, L.Yu. Vladimirova – concept and design of a research, editing, state-

ment of a final version of article, O.V. Katelnitskaya – concept and design of a research, writing of the text, responsibility for integrity of all parts of article, A.A. Maslov – concept and design of a research, editing, statement of a final version of article, E.A. Shevyakova – laboratory part of a research, statistical processing of the obtained data, I.B. Lysenko, N.A. Abramova, A.E. Storozhakova, I.L. Popova, K.A. Novoselova, N.M. Tikhonovskaya, A.A. Lyanova, L.A. Ryadinskaya, A.V. Tishina, I.S. Tishchenko, S.N. Kabanov, E.A. Kalabanova – collecting and processing of material.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Зыкова Татьяна Алексеевна** – к.м.н., зав. лабораторией вирусологии, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Tatiana A. Zyкова – MD, PhD, Head of the Laboratory of Virology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 7054-0803, ORCID ID: 0000-0001-5345-4872, Researcher ID: U-3559-2019. E-mail: tatiana2904@yandex.ru

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Lyubov Yu. Vladimirova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 4857-6202, ORCID ID: 0000-0003-4236-6476, Researcher ID: U-8132-2019.

Кательницкая Оксана Васильевна – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения абдоминальной онкологии №2, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Oksana V. Katelnitskaya – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon of the Department of Abdominal Oncology № 2, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 6459-0334, ORCID ID: 0000-0002-7777-9943, Researcher ID: G-9110-2019.

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., проф., заслуженный врач Российской Федерации, главный врач, зав. отделением абдоминальной онкологии №3, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Andrey A. Maslov – MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician, Head of the Department of Abdominal Oncology №3, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 5963-5915, ORCID ID: 0000-0003-4902-5789, Researcher ID: W-5180-2019.

Шевякова Елена Андреевна – биолог лаборатории вирусологии, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Elena A. Shevyakova – Biologist of Laboratory Virology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 9595-7616, ORCID ID: 0000-0002-4232-6733, Researcher ID: U-3551-2019.

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., зав. отделением онкогематологии, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Irina B. Lysenko – MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 9510-3504, ORCID ID: 0000-0003-4457-3815.

Абрамова Наталья Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Natalia A. Abramova – MD, PhD, Oncologist of Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 1784-8819, ORCID ID: 0000-0001-7793-9794, Researcher ID: U-6181-2019.

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Anna E. Storozhakova – MD, PhD, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy №2, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 2804-7474, ORCID ID: 0000-0003-0965-0264, Researcher ID: U-6202-2019.

Попова Ирина Леонидовна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Irina L. Popova – MD, PhD, Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 4542-1937, ORCID ID: 0000-0003-4865-8832, Researcher ID: U-6397-2019.

Новоселова Кристина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Kristina A. Novoselova – MD, PhD, Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 3492-1620, ORCID ID: 0000-0002-7059-9026, Researcher ID: V-1130-2017.

Тихановская Наталья Михайловна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Natalya M. Tikhonovskaya – Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 9000-4877, ORCID ID: 0000-0001-5139-2639, Researcher ID: U-8128-2019.

Льянова Аза Ахметовна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Aza A. Lyanova – Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.]
SPIN: 5292-6017, ORCID ID: 0000-0001-8723-5897, Researcher ID: U-7373-2019.

Рядинская Людмила Алексеевна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Lyudmila A. Ryadinskaya – MD, PhD, Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №1, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.] SPIN: 6146-2396, ORCID ID: 0000-0002-5964-2513, Researcher ID: U-6199-2019.

Тишина Анна Викторовна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Anna V. Tishina – Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №2, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.] SPIN: 7686-3707, ORCID ID: 0000-0002-7990-8710, Researcher ID: H-2460-2018.

Тищенко Ирина Сергеевна – врач-хирург отделения торакальной хирургии, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Irina S. Tishchenko – Surgeon of the Department of Thoracic Surgery, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.] SPIN: 7705-2954, ORCID ID: 0000-0002-4990-0881, Researcher ID: W-5183-2019.

Кабанов Сергей Николаевич – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Sergey N. Kabanov – MD, PhD, Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №2, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.] SPIN: 6369-0824, ORCID ID: 0000-0001-8628-4240, Researcher ID: V-3023-2019.

Калабанова Елена Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. [Elena A. Kalabanova – MD, PhD, Oncologist of the Department of Anticancer Drug Therapy №2, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.] SPIN: 9090-3007, ORCID ID: 0000-0003-0158-3757, Researcher ID: V-2943-2019.

Цитировать: Зыкова Т.А., Владимирова Л.Ю., Кательницкая О.В., Маслов А.А., Шевякова Е.А., Лысенко И.Б., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Новоселова К.А., Тихановская Н.М., Лянова А.А., Рядинская Л.А., Тишина А.В., Тищенко И.С., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А. Изучение распространенности полиморфных вариантов генов факторов свертывания крови у онкологических больных // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №1. С. 44-56. doi:10.23888/PAVLOVJ202028144-56

To cite this article: Zykova TA, Vladimirova LYu, Katelnitskaya OV, Maslov AA, Shevyakova EA, Lysenko IB, Abramova NA, Storozhakova AE, Popova IL, Novoselova KA, Tikhonovskaya NM, Lyanova AA, Ryadinskaya LA, Tishina AV, Tishchenko IS, Kabanov SN, Kalabanova EA. A study of prevalence of polymorphic variants of genes of blood coagulation factors in oncological patients. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):44-56. doi:10.23888/PAVLOVJ-202028144-56

Поступила/Received: 09.10.2019
Принята в печать/Accepted: 31.03.2020