

УДК 616-005.1

UDC 616-005.1

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ТРОМБОФИЛИЙ: МУТАЦИИ ФАКТОРА V ЛЕЙДЕН И ПРОТРОМБИНА

MOLECULAR BASIS OF THROMBOPHILIA: FACTOR V LEIDEN AND PROTHROMBIN MUTATIONS

Бугаков Александр Сергеевич
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Bugakov Alexander Sergeevich
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia

Долгова Оксана Борисовна – д-р мед. наук, доцент
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Dolgova Oksana Borisovna – Dr. Sci. (Med.)
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia

Маклакова Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, доцент
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Maklakova Irina Yurievna – Dr. Sci. (Med.)
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia

Ибрагимова Юлия Николаевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Ibragimova Yulia Nikolaevna
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia

Маслова Ангелина Сергеевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Maslova Angelina Sergeevna
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia

Гребнев Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук,
профессор
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Grebnev Dmitry Yurievich – Dr. Sci. (Med.)
Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education "Ural State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Yekaterinburg, Russia

В обзоре систематизированы современные данные
о молекулярных механизмах двух основных
наследственных тромбофилий – мутации фактора
V Лейден и протромбина G20210A. Рассмотрены
патофизиологические цепочки – от генетического
дефекта до клинического проявления, включая вза-
имодействие с приобретенными факторами риска.

The review systematizes current data on the molecular
mechanisms of two major hereditary thrombophilias –
Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations.
Pathophysiological pathways from genetic defect to
clinical manifestation, including interaction with ac-
quired risk factors, are discussed.

Ключевые слова: НАСЛЕДСТВЕННАЯ
ТРОМБОФИЛИЯ, ФАКТОР V ЛЕЙДЕН,
МУТАЦИЯ ПРОТРОМБИНА G20210A,
ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ, ДВОЙНАЯ
ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ

Key words: HEREDITARY THROMBOPHILIA,
FACTOR V LEIDEN, PROTHROMBIN G20210A
MUTATION, VENOUS THROMBOEMBOLISM,
DOUBLE HETEROZYGOSITY

Введение

Тромбофилия представляет нарушение системы гемостаза, характеризующееся повышенной склонностью к тромбообразованию. Изначально это понятие относилось исключительно к факторам риска, ассоциированным с венозной тромбоэмболией (ВТЭ). В настоящее время термин применяют к тромботическим поражениям артериального русла, например, к ишемическому инсульту или заболеваниям периферических артерий.

Тромбофилия может быть наследственной (обусловленной генетическими дефектами) и приобретенной (возникающей в результате заболеваний, приема лекарственных препаратов или особых физиологических состояний). Не являясь болезнью в общепринятом значении, тромбофилия не имеет клинических проявлений до развития первого тромботического эпизода. Это обстоятельство затрудняет своевременную диагностику.

Основные механизмы развития наследственной тромбофилии – снижение активности физиологических антикоагулянтов (веществ, в норме препятствующих избыточному свертыванию крови) и повышение активности физиологических прокоагулянтов (веществ, запускающих и ускоряющих образование тромба). За последние несколько десятилетий детально изучены молекулярные основы свертывания крови и контролирующих ее антикоагулянтных систем. Эти исследования заложили фундамент для выявления распространенных и редких генетических особенностей, которые нарушают естественный баланс между свертывающей и противосвертывающей системами в пользу гиперкоагуляции. Это приводит к повышенному риску венозного тромбоза на протяжении всей жизни.

Среди множества выявленных мутаций в генах факторов свертывания и белков-антикоагулянтов две единичные мутации занимают особое место ввиду их относительно высокой распространенности в общей популяции. Первая из них – мутация фактора V Лейден (FV Leiden) – представляет замену в гене *F5*, кодирующем фактор V свертывания крови. В европейских

популяциях частота носительства этой мутации составляет от 3 до 8 %, что свидетельствует о наиболее распространенном наследственном факторе риска венозной тромбоэмболии. Вторая – мутация протромбина G20210A (замена в гене *F2*) – встречается с частотой от 1 до 4 % в европейских популяциях и является второй по значимости наследственной тромбофилией. Обе мутации возникли в результате единичных нуклеотидных замен и представляют основные генетические факторы риска тромбоза.

К тяжелым формам наследственной тромбофилии относят редкие случаи дефицита естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов C и S, а также гомозиготные или комбинированные варианты фактора V Лейден и фактора II G20210A. Такие состояния связаны с высоким риском тромботических осложнений и могут влиять на выбор тактики антикоагулянтной терапии.

Венозная тромбоэмболия, включающая тромбоз глубоких вен ((ТГВ) – образование кровяного сгустка в просвете глубокой вены, преимущественно нижних конечностей) и тромбоэмболию легочной артерии ((ТЭЛА) – отрыв тромба и его миграция в сосудистую систему легких), является глобальной проблемой здравоохранения. Тромбозы вносят существенный вклад в общую заболеваемость и смертность пациентов всех возрастных групп. Центры по контролю и профилактике заболеваний характеризуют это состояние как недостаточно диагностируемое, серьезное и в ряде случаев предотвратимое.

Помимо венозных тромбоэмболий, наследственные тромбофилии ассоциированы с акушерскими потерями (включая повторные выкидыши, особенно на поздних сроках беременности, и преждевременную отслойку плаценты), а также, по некоторым данным, с редкими случаями артериальных тромбозов, например, с ишемическим инсультом или инфарктом миокарда

[9, 23]. Наличие и сочетание различных генетических маркеров тромбофилии приводят к развитию хронического гиперкоагуляционного состояния, что кратно увеличивает риск тромбогеморрагических осложнений.

Особого внимания заслуживает проблема тромбофилии у беременных и новорожденных. Тромбофилия – одна из основных причин материнской смертности во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. У новорожденных детей от матерей с наследственной тромбофилией значительно повышен риск развития гипоксии плода и различных патологических состояний, связанных с нарушением плацентарного кровотока. Венозная тромбоэмболия приводит к разнообразным нарушениям в зависимости от пораженного органа: тромбоэмболия легочной артерии, транзиторная ишемическая атака или инсульт при тромбозе церебральных сосудов, инфаркт миокарда при тромбозе коронарных артерий, мезентериальная ишемия при тромбозе верхней брыжеечной артерии или ее ветвей.

Цель обзора – последовательное представление патофизиологических цепочек, связывающих генетический дефект (мутации фактора V Лейден и протромбина G20210A) с конечным тромботическим фенотипом.

Молекулярная характеристика мутаций

Фактор V свертывания крови (проакцелерин) – ключевой неферментативный кофактор фактора Ха, совместно с которым он формирует протромбиназный комплекс. Термин «протромбиназный комплекс» обозначает молекулярную структуру, собранную на фосфолипидной поверхности (например, на мембране активированных тромбоцитов или эндотелиальных клеток). Она включает факторы Ха (фермент), V (кофактор) и ионы кальция. Этот комплекс обеспечивает наиболее эффективное превращение протромбина в тромбин.

Наследственный дефицит фактора V – редкое геморрагическое (связанное с кровоточивостью) состояние, которое подразделяется на два типа дефектов: I – количественные (снижение количества синтезируемого белка);

II – качественные (синтез аномального белка с нарушенной функцией). Оба типа дефектов приводят к дефициту активности фактора V и, как следствие, к геморрагическим осложнениям. Причина дефицита фактора V разной степени тяжести – различные мутации в гене F5.

Наиболее известным генетическим вариантом гена F5, который ассоциирован не с кровоточивостью, а с противоположным состоянием – тромбофилией (повышенной склонностью к тромбообразованию), является лейденская мутация фактора V свертывания крови (фактор V Лейден, FVL). Эта мутация, впервые описанная в 1994 г., возникает в результате замены гуанина на аденозин в определенной позиции гена F5. Это приводит к замене аминокислотного остатка аргинина (Arg) на глутамин (Gln) в позиции 534 молекулы фактора V. Это положение в нормальном белке – ключевой сайт для протеолитической инактивации фактора V активированным протеином C (АПС).

Термин «активированный протеин C» – это физиологический антикоагулянт (вещество, препятствующее свертыванию крови), который образуется из неактивного предшественника – протеина C – на поверхности эндотелиальных клеток при участии комплекса тромбин – тромбомодулин. Активированный протеин C осуществляет протеолитическое расщепление (разрезание) факторов Va и VIIIa, ограничивая каскад свертывания [25].

Наличие мутации фактора V Лейдена нарушает этот механизм: мутантный фактор V (и его активированная форма FVa) становится устойчивым к действию АПС, что обозначают термином «АПС-резистентность». В подавляющем большинстве случаев FVL – причина развития резистентности к АПС. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что для проявления патологического эффекта достаточно одного мутантного аллеля (гетерозиготная форма), ген расположен на неполовой хро-

мосоме (аутосоме). При гомозиготной форме (наличие двух мутантных аллелей) тромботический риск повышается, что отражает дозозависимый эффект [24].

Интронная замена в гене протромбина F2, обозначаемая с.*97G>A (в предыдущей номенклатуре – G20210A), расположена ниже кодирующей последовательности, в 3'-нетранслируемой области (3'UTR). Это участок матричной РНК (мРНК), который не кодирует аминокислотную последовательность белка, но содержит регуляторные элементы, влияющие на стабильность мРНК и эффективность ее трансляции (синтеза белка). В этой функциональной области происходит процессинг мРНК – ее созревание, включающее расщепление, присоединение поли-А-хвоста и другие модификации, необходимые для выхода мРНК из ядра в цитоплазму и последующего синтеза белка.

Этот вариант гена повышает эффективность процессинга и созревания мРНК, что приводит к накоплению зрелых молекул мРНК в цитоплазме и, как следствие, к усилению синтеза белка – протромбина (фактора свертывания крови II). Этот молекулярный механизм объясняет прямую связь между наличием этого варианта гена и повышением уровня протромбина в плазме крови. Протромбин является предшественником тромбина – центрального фермента системы гемостаза, который превращает фибриноген в фибрин и активирует тромбоциты, факторы V, VIII, XIII и ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (ТАФИ). Увеличение концентрации протромбина усиливает генерацию тромбина и повышает риск тромбоза [9].

Мутация F2 с.*97G>A – вторая по распространенности наследственная тромбофилия (после фактора V Лейден). Передача этого варианта осуществляется по аутосомно-доминантному типу аналогично FVL. Наличие этой мутации повышает риск развития первого эпизода венозной тромбоэмболии (включая тромбоэмболию легочной артерии). Ее присутствие не всегда ассоциировано с повышенным риском повторного тромботического эпизода,

что указывает на различия в механизмах, определяющих первичный и рецидивирующий тромбоз [22].

Мутация фактора V Лейден

Мутация фактора V Лейден (FVL) – наиболее распространенный генетический фактор риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) – состояния, включающего тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Продукт мутантного гена FVL лишен одного из сайтов расщепления активированным протеином C (АПС), что приводит к нарушению протеолитической инактивации активированного фактора V (FVa). В норме АПС протеолитически инактивирует FVa и FVIIIa (активированный фактор VIII), а циркулирующий протеин S (ПС) – кофактор, усиливающий эту активность. При мутации FVa становится устойчивым к АПС, что приводит к повышению активности протромбиназного комплекса и в конечном итоге к увеличению риска тромбоза. Большинство носителей FVL остаются бессимптомными на протяжении жизни [7].

В пути протеина C образование АПС напрямую связано с образованием тромбина и таким образом противодействует активации свертывания крови. ПС связывается с эндотелиальным рецептором протеина C (ЭПСР) и активируется комплексом, образованным между тромбином и эндотелиальным рецептором тромбомодулином (ТМ). АПС, высвобождаясь в кровоток, действует как антикоагулянт. У носителей FVL *in vivo* после активации свертывания низкими дозами рекомбинантного активированного фактора VII (pFVIIa) уровень образования тромбина и АПС выше, чем у лиц, не являющихся носителями FVL. При этом антикоагулянтный ответ АПС значительно выше у бессимптомных носителей FVL по сравнению с теми, у кого в анамнезе была ВТЭ [3].

Возможные объяснения этого наблюдения включают изменения плазматических или эндотелиальных компонентов системы протеина C, кото-

рые могут модулировать скорость образования тромбина и АПС. Если у человека высокий уровень ингибитора протеина С (вещества, которое его разрушает), то защита слабее и риск тромбоза выше. Среди плазматических переменных выделяют уровни вовлеченных протромботических и антикоагулянтных белков, а также другие факторы, влияющие на резистентность к АПС и кинетику инактивации АПС, поскольку повышенный уровень ингибитора АПС ассоциирован с возрастающим риском тромбоза. К эндотелиальным переменным относят, в частности, EPCR и TM, так как их пониженная регуляция или варианты в генах, которые их кодируют (соответственно PROCR и THBD), рассматриваются как факторы риска тромбоза [5].

Согласно общепринятому мнению, тромбогенность при FVL обусловлена увеличением периода полураспада FVa, что приводит к повышению активности протромбиназного комплекса. При условии, что эндотелиальный путь активации протромбиназы не нарушен, более высокая скорость образования тромбина должна приводить к более высокой скорости образования АПС. В исследованиях с использованием модели на основе эндотелиальных клеток (ECFC), воспроизводящей процесс *in vivo*, показано, что реакция АПС на активацию свертывания крови, вызванную тканевым фактором, усилена у носителей FVL, у большинства из которых в анамнезе не было ВТЭ. В этих исследованиях скорость образования тромбина у носителей FVL и у тех, кто не является носителем, не различалась. Это указывает на успешную регуляцию образования тромбина с помощью АПС.

При объединении носителей FVL в две группы (с симптомами и без них) обнаружили, что соотношение между скоростью образования АПС и тромбина было выше только в группе без симптомов. Предыдущие выводы о повышенной реакции антитромбинового комплекса у носителей FVL подтверждены у тех, у кого в анамнезе не было ВТЭ, что согласуется с исследованиями *in vivo* после введения pFVIIa.

Изучены потенциальные факторы, влияющие на реакцию АПС в плазме крови, в том числе различия в факторах свертывания крови и ингибиторах, уровнях ингибиторов АПС, кинетике ингибирования АПС и резистентности к АПС в группах носителей FVL. Уровни факторов свертывания в плазме влияют на скорость образования тромбина, а уровни протеина С и протеина S – АПС и скорость его активности. На кинетику ингибирования тромбина и АПС могут влиять антитромбин, ингибитор протеина С и α 2-антиплазмин. Резистентность к АПС оценивали с помощью анализа на основе протромбиназы. Гаплотип FV HR2, влияющий на резистентность к АПС у носителей FVL, не позволил объяснить наблюдаемые различия. Таким образом, различия в реакции АПС между носителями FVL с ВТЭ в анамнезе и без них не могут быть объяснены систематически исследуемыми плазматическими переменными.

При объединении линий ECFC из когорт FVL с ВТЭ+ и FVL с ВТЭ– с нормальной объединенной плазмой различия в реакции антитромбинового комплекса воспроизводились на уровне когорт. Эти данные позволяют предположить, что эндотелиальные факторы модулируют реакцию антитромбинового комплекса. В отличие от фенотипа устойчивости к АПС, который помогает дифференцировать носителей FVL и не носителей на индивидуальном уровне, аналогичная дифференциация между бессимптомными и симптоматическими носителями FVL с использованием клеточной модели *ex vivo* осложнена значительным совпадением результатов измерений. Однако существуют другие примеры ассоциаций генотип – фенотип, где индивидуальная дифференциация на основе фенотипа невозможна (например, мутация гена FII 20210G>A).

В достаточной степени изученными эндотелиальными факторами, определяющими образование АПС, являются рецепторы ТМ и EPCR. Активация протеина С напрямую связана с количеством рецепторов ТМ и EPCR на поверхности эндотелиальных клеток. Статистически значимые различия

в экспрессии ТМ или EPCR у бессимптомных и симптоматических носителей FVL отсутствуют, однако соотношение экспрессии ТМ и EPCR выше у носителей FVL с тромбозом в анамнезе, чем у здоровых людей из контрольной группы. Повышенное соотношение ТМ/EPCR на мембранных везикулах обусловлено снижением скорости образования АПС. Поскольку статистически значимых различий в соотношении ТМ/EPCR у бессимптомных и симптоматических носителей FVL не наблюдали, этот фактор не может объяснить более низкую скорость образования АПС у носителей с тромбозом в анамнезе [16].

Динамические изменения в локализации и функциональности рецепторов на поверхности эндотелия могут играть регулируемую роль. Тромбин вызывает интернализацию ТМ с последующей его деградацией, что снижает его доступность для последующей активации протеина С. Аналогичным образом связывание лиганда с EPCR индуцирует эндоцитоз рецептора. EPCR интернализует протеин С и АПС, а также факторы свертывания FVII и FVIIa (активированный FVII) со скоростью, которая зависит от специфических стимулов или модификаций рецептора. Вариабельность динамики рецепторов (например, более быстрая интернализация или повышенная деградация у симптоматических носителей FVL) снижает их способность к образованию АПС. Более медленная интернализация или повышенная стабильность рецепторов у бессимптомных носителей может объяснять повышенный антикоагулянтный ответ. Помимо динамики рецепторов на их функцию влияют посттрансляционные модификации ТМ и EPCR, такие как гликозилирование (присоединение углеводных остатков к белку). Различия в характере гликозилирования у носителей с симптомами и без могут влиять на эффективность активации протеина С. На выработку тромбина и активацию АПС воздействуют незначительные различия в экспрессии и активности факторов свертывания и их ингибиторов. Повышенная активность ингибитора пути тканевого фактора у бессимптомных носителей FVL способствует

более сбалансированной антикоагулянтной реакции, в то время как колебания уровня тканевого фактора у людей с симптомами нарушают баланс про- и антикоагулянтов.

Таким образом, разница между носителями мутации Лейден, у которых были или отсутствовали тромбы, объясняется не составом крови, а свойствами стенок сосудов. На это влияют скорость исчезновения рецепторов ТМ и ЕРСР с поверхности клеток и их посттрансляционные модификации (например, гликозилирование). У бессимптомных носителей защитная система работает более эффективно на уровне сосудистой стенки [12].

Ген THBD кодирует белок тромбомодулин – эндотелиальный гликопротеин, который играет ключевую роль в регуляции свертывания крови, воспаления и системы комплемента. Ген PROCR кодирует рецептор ЕРСР. Существует ассоциация полиморфизма THBD с.1418 С>Т со снижением риска ВТЭ, повышением уровней циркулирующего АПС и клеточной активации протеина С у носителей определенного аллеля. Охарактеризованы гаплотипы PROCR и их функциональные фенотипы. Гаплотип Н1 (или А1), отмеченный последовательностью 4678 G>C, связан со снижением выделения ЕРСР и риска ВТЭ. У носителей FVL с гаплотипом Н1 PROCR риск тромбообразования уменьшается. Напротив, гаплотип Н3 (или А3), маркером которого является последовательность 4600 A>G, ассоциируется с более низкой активацией протеина С, усиленным отщеплением ЕРСР и более высоким риском ВТЭ. Однако в исследованиях реакция антитромбинового комплекса у носителей FVL с симптомами и без, которые имели вышеупомянутые варианты THBD или PROCR, находилась в пределах общего диапазона результатов в соответствующих когортах. Не исключено потенциальное влияние вариантов THBD или PROCR на реакцию антитромбинового комплекса, для ее подтверждения потребуются дополнительные исследования [10].

Наблюдаемые различия в реакции АПС между симптоматическими и бессимптомными носителями FVL могут быть обусловлены эндотелиальными механизмами, включая стимул-зависимую динамику экспрессии ТМ и EPCR, регуляцию активности тканевого фактора (TF) и ингибитора пути TF, а также влияние вариантов генов ТМ и EPCR. Эти данные подчеркивают сложность эндотелиального антикоагулянтного ответа и указывают на необходимость дальнейшего изучения потенциальных механизмов.

С клинической точки зрения наиболее распространенным проявлением мутации фактора V Лейден является тромбоз глубоких вен (ТГВ) – образование кровяного сгустка в просвете глубокой вены, преимущественно в нижних конечностях. ТГВ опасен осложнениями, в первую очередь тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), которая развивается при отрыве тромба и его миграции в сосудистую систему легких [6]. У пациентов с FVL часто выявляют дополнительные тромбофильные мутации или состояния. Суммарный тромботический риск возрастает по мере увеличения числа одновременно присутствующих генетических дефектов. В гене фактора V описано множество миссенс-полиморфизмов; из них признаны влияющими на риск венозного тромбоза два варианта: собственно фактор V Лейден (FVL, R534Q) и замена лизина на аргинин в позиции 858 (K858R). Аллель Q534 – основной генетический фактор риска венозного тромбоза [4].

Наибольшая угроза развития венозных тромбоэмболий во время беременности наблюдается у женщин с гомозиготной формой мутации FVL. У гетерозиготных носительниц, которые встречаются значительно чаще, риск тромботических событий существенно снижается. Несмотря на повышенные относительные риски, абсолютная частота тромбозов у беременных с мутацией FVL (без отягощенного личного или семейного анамнеза) остается невысокой. Исключение составляют гомозиготные носительницы. Положительный семейный анамнез по венозным тромбозам увеличивает риск тромбоэмболических событий у беременной независимо от типа мутации.

Беременность активирует все компоненты триады Вирхова: повреждение эндотелия (при имплантации и родах), венозный застой (из-за гормональных изменений и давления растущей матки) и гиперкоагуляция (рост факторов II, VII, VIII, X, фактора Виллебранда при снижении активности протеина С, S и антитромбина III). В отношении связи мутации FVL с потерями беременности данные неоднозначны: выявлена взаимосвязь FVL и повторных потерь плода на сроке после 13 нед. Исследование показало, что наличие FVL оказывает защитное действие в отношении сохранения беременности на ранних сроках (до 10 нед), однако на сроках 10–14 нед такой связи не обнаружено. Крупное проспективное исследование выявило слабую связь между FVL и потерями плода на всех сроках беременности. Присутствие FVL связывают с развитием тяжелой преэклампсии, а также с поздними выкидышами. Взаимосвязь задержки роста плода или преждевременной отслойки плаценты остается спорной.

Мутация FVL ассоциирована с повышенным риском венозных тромбозов и некоторых осложнений беременности. В большинстве случаев они незначительны, особенно у гетерозиготных носительниц без отягощенного анамнеза. Дисбаланс свертывающей системы во время беременности – сложный феномен, влияющий на имплантацию, плацентацию и исход беременности через множество механизмов, не ограниченных только тромбозами [21].

Мутация протромбина

Мутация гена протромбина G20210A (обозначаемая как PTG G20210A или PGM) представляет единственную замену гуанина на аденин в нуклеотиде 20210, расположенном в 3'-нетранслируемой области гена PTG на 11-й хромосоме, который кодирует фактор свертывания крови II – протромбин. Термин «3'-нетранслируемая область» обозначает участок матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), который не кодирует аминокислотную

последовательность белка, но регулирует экспрессию гена, в частности, стабильность мРНК и эффективность ее трансляции. Это изменение не влияет на структуру молекулы протромбина, однако относится к мутациям с усилением функции. Оно приводит к повышению уровня протромбина в крови, увеличению экспрессии его мРНК и белка, а также к снижению показателя тканевого активатора плазминогена [2].

Протромбин (фактор II) синтезируется в печени и выделяется в кровоток, являясь предшественником тромбина – конечного продукта каскада свертывания. Тромбин расщепляет фибриноген до фибрина, обеспечивая образование фибриновых сгустков, воздействует на тромбоциты (активируя их и способствуя агрегации), на факторы свертывания V, VIII, XIII, а также на ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (ТАФИ). Это фермент, который катализирует удаление С-концевых остатков лизина из фибрина. Эти остатки необходимы для связывания активатора плазминогена и образования плазмина (главного фермента, разрушающего сгусток), активность ТАФИ замедляет фибринолиз – процесс растворения тромба.

Таким образом, при наличии мутации G20210A формируется следующая патогенетическая цепочка. Этиологический фактор – замена G>A в 3'-UTR гена PTG. Далее поочередно развиваются звенья патогенеза: повышение уровня протромбина в плазме крови вследствие усиления экспрессии гена; как следствие, избыточная генерация тромбина. Происходят усиленное образование фибрина (прямое следствие активности тромбина) и снижение скорости фибринолиза (опосредованное через ТАФИ, который активируется повышенным количеством тромбина). Возникает состояние гиперкоагуляции, при котором свертывающая система преобладает над противосвертывающей и фибринолитической. Клиническое проявление – повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений. Собирательное поня-

тие «венозная тромбоэмболия» включает тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Тромбоз воротной вены ассоциирован с этой мутацией в большей степени, чем тромбозы других локализаций [13].

С клинической точки зрения наиболее частым проявлением мутации протромбина G20210A является протромбиновая тромбофилия (ТФ2), которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Термин «аутосомно-доминантное наследование» обозначает, что для повышенного риска тромбообразования достаточно одного мутантного аллеля (гетерозиготная форма), ген расположен на неполовой хромосоме – аутосоме. При этом наблюдают дозозависимый эффект: наличие двух мутантных аллелей (гомозиготная форма) повышает риск тромбоза в большей степени, чем гетерозиготная. Наиболее типичное проявление ТФ2 – венозная тромбоэмболия, которая проявляется в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) – образования кровяного сгустка в просвете глубокой вены, преимущественно в нижних конечностях и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – отрыва тромба и его миграция в сосудистую систему легких. Тромбоз глубоких вен характерен для верхних конечностей. У носителей мутации протромбина наблюдается более высокий риск развития изолированной ТЭЛА (без предшествующего выявленного ТГВ) по сравнению с носителями мутации фактора V Лейден.

Сочетание нескольких наследственных факторов тромбофилии оказывает дополнительное влияние на общий риск развития ВТЭ. Гетерозиготность по мутации фактора V Лейден часто встречается у симптомных носителей мутации протромбина. Риск ВТЭ у лиц, одновременно гетерозиготных по обеим мутациям, возрастает в значительно большей степени, чем при каждой из них по отдельности [14]. Такие пациенты более склонны к развитию тромбоэмболий необычной локализации, например, в печеночных, брыжеечных или церебральных венах. Сочетание мутации протромбина с дефицитом протеина S (одного из естественных антикоагулянтов) значительно повышает риск ВТЭ. В то же время сочетание этой мутации с

дефицитом протеина С не ассоциировано с увеличением риска тромбоза, что иллюстрирует сложность и специфичность взаимодействий различных компонентов системы гемостаза.

При наличии мутации гена протромбина повышенная выработка фибрина сочетается с нарушением его расщепления (снижением фибринолиза), что в совокупности создает состояние гиперкоагуляции. Во время беременности, когда организм физиологически находится в гиперкоагуляционном состоянии благодаря активации всех компонентов так называемой триады Вирхова (повреждения эндотелия, венозного застоя и повышения активности факторов свертывания), наличие наследственных нарушений – мутаций протромбина G20210A и фактора V Лейдена – дополнительно усугубляет этот дисбаланс, значительно повышая тромботический риск. Гомозиготная форма мутации, в отличие от гетерозиготной, создает повышенную угрозу развития венозных тромбоэмболий во время беременности. Положительный семейный анамнез по венозным тромбозам увеличивает риск тромбоэмболических событий у беременной носительницы мутации [19, 20].

Комбинированный эффект двух мутаций (двойная гетерозиготность)

С учетом распространенности мутаций FVL и PTGM в общей популяции можно ожидать, что примерно один человек из тысячи – носитель одной копии каждого из этих аллелей. Такое сочетание обозначают как двойную гетерозиготность (ДГ). Пациенты с двойной гетерозиготностью создают сложную задачу для гематологов и медико-генетических консультантов, поскольку клинические последствия подобного генотипа недостаточно изучены, несмотря на то, что мутации FVL и PTGM открыты несколько десятилетий назад.

В объединенный анализ данных двух крупных биобанков включены сотни тысяч участников преимущественно европейского происхождения. Среди них выделены группа лиц с наличием одного эпизода венозной тром-

боэмболии и значительно более многочисленная контрольная группа без таких событий. Участники с различными генотипами имели сходные демографические и клинические характеристики, что указывает на отсутствие существенной систематической ошибки при формировании выборок в зависимости от генотипа.

В общей когорте выявлены гетерозиготные носители мутации фактора V Лейден и протромбиновой мутации, а также лица с двойной гетерозиготностью и с гомозиготными формами обеих мутаций. Подтверждено, что аллели FVL и PTGM наиболее распространены среди лиц европейского происхождения. Носители этих вариантов встречаются в южноазиатских и смешанных популяциях.

Для оценки взаимосвязи различных генотипов и риска венозной тромбоэмболии проведен метаанализ двух крупных когорт. Результаты показали между ними низкий уровень статистической гетерогенности. После поправки на демографические факторы установлено, что носительство двойной гетерозиготности (сочетание мутаций FVL и PTGM) связано с существенно более высоким риском ВТЭ по сравнению с людьми, не имеющими ни одной из этих мутаций. Гетерозиготное носительство каждой из мутаций по отдельности ассоциировано с более низким риском. Наибольший риск наблюдали у лиц с гомозиготностью по мутации FVL, тогда как гомозиготность по PTGM встречалась крайне редко. Ее связь с повышением риска не была убедительно подтверждена после коррекции на множественные сравнения [1].

Дополнительный анализ показал, что уровень липопротеинов низкой плотности, определяемый по полигенному индексу риска, не влиял на вероятность развития ВТЭ. Учет родственных связей в анализе чувствительности не изменил основных результатов: риск, ассоциированный с двойной гетерозиготностью, оставался практически таким же, как и в общей когорте.

При оценке характера взаимодействия двух мутаций выявлено статистически значимое синергетическое (мультипликативное) взаимодействие. Однако величина этого эффекта оказалась относительно скромной, что позволяет предположить, что с клинической точки зрения варианты FVL и PTGM действуют преимущественно аддитивно. Сочетание двух мутаций повышает риск примерно в той степени, которую можно ожидать от суммирования индивидуальных эффектов, а не за счет выраженного взаимного усиления.

Роль мутаций PTGM, FVL и их сочетания (двойной гетерозиготности) в развитии артериальных тромбозов, включая инфаркт миокарда, инсульт и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, оценена в ходе масштабного исследования. После поправки на демографические факторы и множественные сравнения не выявлена значимая связь между изученными генотипами и риском инфаркта миокарда или инсульта. Отмечали умеренную тенденцию к повышению риска инфаркта миокарда у носителей двойной гетерозиготности, которая не подтвердилась при более строгой статистической коррекции. У этой группы пациентов связи с инсультом или облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей обнаружено не было.

В то же время у гетерозиготных носителей как FVL, так и PTGM наблюдали небольшой, но статистически значимый повышенный риск развития аневризмы брюшной аорты. При добавлении в анализ дополнительных факторов риска (гипертония, уровень холестерина и гликированного гемоглобина) значимой сохранилась взаимосвязь гетерозиготного носительства фактора V Лейден и облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Таким образом, в отличие от венозных тромбозов, ассоциация изученных тромбофилических мутаций с артериальными тромботическими событиями выражена значительно слабее и имеет ограниченный характер.

Для оценки риска развития венозной тромбоэмболии с течением времени проведен анализ на основе данных крупного биобанка после исключения участников с имевшимися на момент включения в исследование тромботическими событиями. Сравнение частоты возникновения ВТЭ у людей с разными генотипами показало, что носители протромбиновой мутации, а также мутации фактора V Лейден, лица с двойной гетерозиготностью имели значительно более высокую частоту тромботических событий по сравнению с участниками, не имеющими ни одной из этих мутаций. Наиболее высокую частоту возникновения ВТЭ наблюдали у лиц с двойной гетерозиготностью, тогда как у гетерозиготных носителей каждой из мутаций по отдельности этот показатель был ниже. У пациентов с гомозиготными формами обеих мутаций отмечали тенденцию к повышению риска развития ВТЭ. Однако для гомозигот по протромбиновой мутации эта тенденция не достигла статистической значимости, вероятно, ввиду малого числа участников.

Таким образом, временной анализ подтвердил, что двойная гетерозиготность ассоциирована с наибольшей частотой возникновения венозных тромбоэмболических событий по сравнению с носительством только одной из мутаций [15].

Двойная гетерозиготность (сочетание мутаций FVL и PTGM) встречается примерно с аналогичной частотой гомозиготной формы мутации FVL. Генотип DN значительно повышает риск венозной тромбоэмболии по сравнению с носительством только одной из мутаций. Он сохраняется даже в пожилом возрасте.

Относительно артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) значимой связи с изученными генотипами после поправки на множественные сравнения выявлено не было. Исключение составляла незначительная тенденция к повышению риска инфаркта миокарда у носителей двойной гетерозиготности. Однако этот эффект является незначительным.

Взаимодействие с приобретенными факторами риска (триггерами)

Генетические мутации FVL и PTGM повышают склонность к тромбообразованию. Однако клинические проявления возникают при взаимодействии с приобретенными факторами риска – триггерами. Наиболее значимые из них – беременность, гормональная контрацепция и хирургические вмешательства.

Беременность физиологически активирует все компоненты триады Вирхова: повреждение эндотелия, венозный застой и гиперкоагуляцию. Это дополнительно усугубляет дисбаланс у носительниц наследственных тромбофилий. Наибольшая угроза ВТЭ наблюдается у женщин с гомозиготными формами мутаций, а также у гетерозиготных носительниц с отягощенным семейным анамнезом. Более 30 % случаев ВТЭ при беременности обусловлены наследственными тромбофилиями, и риск у носительниц FVL и PTG в восемь раз выше, чем у здоровых беременных [11].

В отношении преэклампсии данные противоречивы. Одни исследования подтверждают сильную взаимосвязь мутаций FVL и PTG и развития этого осложнения. Другие не находят статистически значимой ассоциации. Выявлены выраженные популяционные различия: например, у ливанских женщин не обнаружена связь с повышенным риском преэклампсии, тогда как у суданских она убедительно доказана. Вопрос о целесообразности скрининга на эти мутации у беременных с преэклампсией остается открытым.

Относительно задержки внутриутробного развития (ЗВУР) большинство метаанализов указывают на повышенный риск у носительниц мутаций FVL и PTG, некоторые исследования демонстрируют его увеличение в 2–7 раз. Особенно сильная связь наблюдается у женщин европеоидной расы. Имеются противоположные данные: результаты проспективных когортных исследований не позволили выявить статистически значимой связи между этими мутациями и ЗВУР.

В отношении невынашивания беременности наиболее убедительные данные получены для мутации FVL, которая ассоциирована с повышенным риском потерь в первом и во втором триместрах, а также с мертворождениями. Для протромбиновой мутации ситуация менее однозначна: результаты некоторых метаанализов подтверждают связь, другие – нет. Абсолютные риски остаются относительно низкими, а положительный семейный анамнез дополнительно увеличивает риск тромботических событий в 2–4 раза.

Бесспорным является положение о венозной тромбоэмболии (ВТЭ) во время беременности. Более 30 % случаев ВТЭ у беременных обусловлены наследственными тромбофилиями. У женщин с мутациями FVL и PTG риск развития ВТЭ в 8 раз выше, чем у здоровых беременных. Венозная тромбоэмболия – одна из ведущих причин материнской смертности в развитых странах [11].

Тромбофилия обусловлена повышенным риском тромбоза, который возрастает при использовании гормональных контрацептивов. Применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), в состав которых входят эстроген и прогестин (комбинированные оральные контрацептивы (КОК), пластыри, вагинальные кольца), сопровождается дву- или трехкратным повышением вероятности венозных и артериальных тромбоэмболий.

Отдельные исследования указывают на повышенный риск ВТЭ при использовании депо – медроксипрогестерона ацетата. Полученные данные не подтверждают увеличения тромботического риска в случае применения других прогестиновых контрацептивов (внутриматочные системы с левоноргестрелом, имплантаты с этоноргестрелом, мини-пили).

Исследования продемонстрировали, что у носительниц мутации FVL, принимающих оральные контрацептивы, вероятность развития ВТЭ статистически значимо выше по сравнению с женщинами без мутации и не применяющими гормональную контрацепцию. В двух работах, посвященных

ишемическому инсульту, показано статистически значимое увеличение отношения шансов у носительниц FVL на фоне приема оральных контрацептивов. Выявлено, что у женщин с мутацией FVL, пользующихся контрацептивами пролонгированного действия, риск ВТЭ выше, чем у носительниц мутации, не применяющих гормональную контрацепцию.

У носительниц мутации протромбина (РТ) применение комбинированных гормональных контрацептивов (в более чем 95 % случаев – КОК) также ассоциировано с повышенной вероятностью развития венозной или артериальной тромбоэмболии. В 8 исследованиях выявлено статистически значимое повышение риска ВТЭ у носительниц РТ на фоне приема КОК. В одной работе, посвященной ишемическому инсульту у носительниц РТ, принимающих оральные контрацептивы, риск инсульта был повышен, однако статистически значимых различий не зафиксировано.

В двух исследованиях изучали женщин, одновременно являющихся носительницами обеих мутаций (FVL и РТ). В обоих случаях применение комбинированных оральных контрацептивов ассоциировалось со статистически значимым повышением отношения шансов развития ВТЭ. Работ, посвященных использованию только прогестиновых контрацептивов у этой категории женщин, выявлено не было.

Таким образом, комбинированные гормональные контрацептивы (особенно КОК) значительно повышают риск тромботических осложнений у женщин с наследственными тромбофилиями. Наиболее высокий риск наблюдали у носительниц обеих мутаций одновременно, затем – FVL, несколько ниже – РТ. Прогестиновые контрацептивы (внутриматочные системы, имплантаты, мини-пили), по имеющимся данным, не увеличивают риск ВТЭ, что подтверждает предпочтительный выбор для этой категории пациенток. Женщины с тромбофилией должны иметь доступ ко всем методам контрацепции. При выборе метода необходимо тщательно взвешивать

риски и преимущества, учитывая индивидуальный профиль мутаций, семейный и личный тромботический анамнез [17].

Многочисленные исследования показывают, что пациенты с наследственной тромбофилией (наличие мутации FVL и протромбина), перенесшие ортопедические операции, подвержены повышенному риску развития венозной тромбоэмболии. Наиболее высокий риск наблюдали у пациентов с повышенным уровнем фактора VIII или у носителей мутации фактора V Лейден. При этом носительство мутации протромбина G20210A не ассоциировалось с повышением риска ВТЭ в этом контексте. Абсолютная частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбофилией, перенесших ортопедические операции, выше, чем у женщин без тромбофилии.

Факторы, связанные с хирургическим вмешательством (неподвижность (стаз крови) и ятрогенное повреждение стенок сосудов), приводят к протромботическому состоянию. Послеоперационное воспаление повышает риск ВТЭ в результате выброса цитокинов, что запускает активацию тромбоцитов и образование микрочастиц, содержащих тканевой фактор. Предположительно, пациенты с тромбофилией по-разному реагируют на хирургические раздражители: например, носители FVL менее эффективно подавляют образование тромбина из-за резистентности к активированному белку C. У здоровых людей дополнительный фибринолиз частично противодействует этому процессу, предотвращая ВТЭ, в то время как у пациентов с тромбофилией нарушение равновесия может привести к развитию тромбоэмболии [18].

Таким образом, взаимодействие наследственных тромбофилий с приобретенными факторами риска значительно повышает тромботический риск. Наиболее убедительная и наименее спорная ассоциация установлена для венозной тромбоэмболии на фоне беременности и приема комбинированных оральных контрацептивов. В отношении акушерских осложнений

(преэклампсия, ЗВУР, невынашивание) данные характеризуются противоречивостью. Необходимы дальнейшие крупные проспективные исследования для выработки стандартизированных рекомендаций по скринингу и ведению пациентов с наследственными тромбофилиями.

Заключение

На основе обзора научной литературы можно констатировать, что мутации фактора V Лейден (FVL) и протромбина G20210A – основные наследственные факторы риска венозной тромбоэмболии, реализующие тромбогенные эффекты через различные патофизиологические механизмы. FVL обуславливает резистентность активированного фактора V к протеолитическому действию активированного протеина C. Это приводит к пролонгированной активности протромбиназного комплекса и избыточной генерации тромбина. Различия между бессимптомными и симптоматическими носителями объясняются эндотелиальными факторами (динамикой рецепторов ТМ и ЕРСR, их посттрансляционными модификациями), а не составом плазмы крови. Мутация протромбина G20210A реализует эффект благодаря повышению уровня протромбина вследствие усиления процессинга мРНК. Это приводит к избыточной генерации тромбина и снижению фибринолиза (через активацию ТАФИ).

Двойная гетерозиготность по обеим мутациям ассоциирована с наиболее высоким риском венозных тромбоэмболий, тогда как мутации с артериальными тромбозами (инфаркт миокарда, инсульт) выражены значительно слабее. Взаимодействие наследственных тромбофилий с приобретенными факторами риска – беременностью, гормональной контрацепцией, хирургическими вмешательствами – существенно повышает тромботический риск, особенно у носительниц комбинированных оральных контрацептивов и у пациентов, перенесших ортопедические операции.

В отношении акушерских осложнений (преэклампсия, задержка внутриутробного развития, невынашивание беременности) данные характеризуются противоречивостью. Дальнейшие крупные проспективные исследования будут направлены на разработку стандартизированных рекомендаций по скринингу и ведению пациентов с наследственными тромбофилиями.

Список литературы

1. *Alnor A. B.* Venous thromboembolism risk in adults with hereditary thrombophilia: a systematic review and meta-analysis / *A. B. Alnor, C. Gils, P. J. Vinholt* // *Annals of Hematology*. – 2024. – Vol. 103. – No. 10. – P. 4285–4294.
2. Comprehensive review of thrombophilia: pathophysiology, prevalence, risk factors, and molecular diagnosis / *R. Altwayan* [et al.] // *Transfusion clinique et biologique*. – 2025. – Vol. 32. – No 2. – P. 228–244.
3. Clinical, Molecular, and Bioinformatic Study of Common Thrombophilia Mutation Factor V Leiden / *A. Angelopoulou* [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2026. (в печати)
4. Prevalence of the Factor V Leiden Mutation Arg534Gln in Western Region of Saudi Arabia: Functional Alteration and Association Study With Different Populations // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2021. – Vol. 27.
5. Severe alpha-1-antitrypsin deficiency increases the risk of venous thromboembolism / *N. Basil, M. Ekström, E. Piitulainen, A. Lindberg, E. Rönmark, L. Jheppsson, H. Tanash* // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19. – P. 1519–1525.
6. Impact of thrombophilia on venous thromboembolism management / *J. Emmerich* [et al.] // *Presse médicale*. – 2024. – Vol. 53. – No. 4. – P. 104–247.
7. Activated Protein C Resistance Testing: An Update From Australasia/Asia-Pacific / *E. J. Favaloro* [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2025. – Vol. 47. – No. 4. – P. 720–729.
8. Maternal inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a Tunisian study and review of literature / *R. Frikha* [et al.] // *African Health Sciences*. – 2023. – Vol. 23. – No. 4. P. 482–486.
9. Inherited Thrombophilia in the Era of Direct Oral Anticoagulants / *L. Khider* [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – No. 3. – P. 18–21.
10. Thrombomodulin (THBD) gene variants and thrombotic risk in a population-based cohort study / *E. Manderstedt, C. Halldén, C. Lind-Halldén, J. Elf, P. J. Svensson, G. Engström, O. Melander, A. Baras, L. A. Lotta, B. Zöller* // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – Vol. 20. – P. 929–935.
11. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome / *J. Padda* [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – No. 8. – P. e17185.
12. N-glycosylation deficiency reduces the activation of protein C and disrupts endothelial barrier integrity / *T. Pascreau, F. Saller, E.P. Bianchini, D. Lasne, A. Bruneel, C. Reperant, F. Foulquier, C. V. Denis, P. De Lonlay, D. Borgel* // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – Vol. 122. – P. 1469–1478.
13. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology / *D. Pastori et al.* // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – No. 4. – P. 3169.
14. Inherited thrombophilia gene mutations and risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis / *D. C. Roy* [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2024. – Vol. 99. – No. 4. – P. 577–585.
15. Thrombosis risk in single- and double-heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A in FinnGen and the UK Biobank / *J. Ryu* [et al.] // *Blood*. – 2024. – Vol. 143. – No. 23. – P. 2425–2432.
16. Ex vivo modeling of the PC (protein C) pathway using endothelial cells and plasma: a personalized approach / *N. Schwarz, J. Müller, H. Yadegari, H. L. McRae, S. Reda, N. S. Hamedani, J. Oldenburg, B. Pötzsch, H. Rühl* // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2023. – Vol. 43. – P. 109–119.

17. Thrombosis risk with the use of hormonal contraception among women with thrombophilia: An updated systematic review / *N. K. Tepper* [et al.] // *Contraception*. – 2025. 110943.
18. High risk of venous thromboembolism after orthopedic surgery in patients with thrombophilia / *R. Zambelli* [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19. – No. 2. – P. 444–451.
19. Congenital thrombophilia in East-Asian venous thromboembolism population: a systematic review and meta-analysis / *X. J. Zhu* [et al.] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol. 7. – No. 6. – P. 102–154.
20. *Балашова М. С.* Генетическая диагностика тромбофилий в хирургии: рекомендации и реальная практика / *М. С. Балашова, Е. В. Захлязьминская* // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. – 2025. – № 4 (50).
21. *Колосков А. В.* Клиническое значение полиморфизма генов фактора V и протромбина / *А. В. Колосков, Е. В. Чернова* // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – № 3.
22. *Момот А. П.* Генетические тромбофилии и гестационные осложнения / *А. П. Момот, М. Г. Николаева* // *Вестник гематологии*. – 2020. – № 4.
23. *Носкова Е. В.* Влияние ассоциации атерогенных факторов и генетических тромбофилий на развитие инфаркта миокарда в молодом возрасте. Клиническое наблюдение / *Е. В. Носкова, Ж. Г. Симонова* // *Вятский медицинский вестник*. – 2025. – № 3.
24. Риски тромбозов: генотип и фенотип фактора V свертывания крови / *О. В. Сироткина, А. С. Улитина, М. В. Колегова, Е. А. Цикаленко, А. Б. Масленников, Т. В. Вавилова* // *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2022. – Т. 2, № 1. – С. 35–42.
25. *Хисматуллин Р. Р.* Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии / *Р. Р. Хисматуллин, Р. И. Литвинов* // *Казанский медицинский журнал*. – 2024. – Т. 105, № 1. – С. 99–109.