

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

А.А. Королёва¹, С.С. Герасимов¹, Л.Н. Любченко²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Анна Анатольевна Королёва anna.korolyova@hotmail.com

Введение. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и инфаркт миокарда занимают одно из первых мест среди причин послеоперационной летальности у больных злокачественными опухолями торакোабдоминальной локализации. В настоящее время не решен вопрос о роли молекулярно-генетических факторов сердечно-сосудистого риска в развитии данных осложнений.

Цель исследования – проанализировать влияние полиморфизмов генов системы гемостаза на развитие тромбоза коронарных артерий и артерий головного мозга у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследование были включены 163 пациента, прооперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2018–2019 гг. Две исследуемые группы составили пациенты с перенесенным инфарктом миокарда ($n = 62$) и ишемическим инсультом ($n = 24$) в периоперационном периоде или в анамнезе. Данные больных, в анамнезе которых были зафиксированы и инфаркт миокарда, и острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 4$), учтены в обеих группах. В контрольную группу ($n = 81$) включены больные, у которых отсутствовала тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, в том числе в семейном анамнезе. Молекулярно-генетическое исследование в целях определения полиморфизмов генов системы гемостаза выполнено в лаборатории клинической онкогенетики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с использованием реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» (НПО ДНК-Технология, Россия; РУ № ФСР 2010/08414 от 22.11.2016).

Результаты. У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с больными без сердечно-сосудистой патологии определена статистически достоверная разница в частоте носительства гомозиготных вариантов генов FGB ($\chi^2 = 8,18$, $p = 0,005$), ITGA2 ($\chi^2 = 9,48$, $p = 0,003$), PAI-1 ($\chi^2 = 4,45$, $p = 0,035$), гетерозиготных форм генов F5 ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,046$), ITGA2 ($\chi^2 = 14,72$, $p < 0,001$), ITGB3 ($\chi^2 = 4,28$, $p = 0,039$), а также в общей частоте носительства генетических аберраций в указанных генах. В группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, относительно контрольной группы определена статистически достоверная разница в частоте носительства гетерозиготного варианта мутации в гене F2 ($\chi^2 = 6,881$, $p = 0,009$), гомозиготной формы мутации гена ITGA2 ($\chi^2 = 15,724$, $p < 0,001$), гетерозиготного варианта мутации в гене ITGB3 ($\chi^2 = 3,861$, $p = 0,05$), а также в общей частоте носительства мутаций в указанных генах. Не получена достоверная разница в исследуемых и контрольной группах в отношении частоты носительства полиморфизмов G/A гена F7 (коагуляционный фактор VII) и G/T гена F13 (коагуляционный фактор XIII), ассоциированных с пониженным риском развития тромботических состояний. У всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и в 91,7 % случаев в генотипе пациентов, перенесших ишемический инсульт, отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, в контрольной группе данный показатель составил 53 %; разница в группах статистически достоверна ($\chi^2 = 39,61$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 11,685$, $p < 0,001$ соответственно).

Заключение. На основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования факторов, ассоциированных с повышенным тромбогенным риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфных маркеров F5 G1691A, FGB G(-455)A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, PAI-1 4G(-675)5G у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших инфаркт миокарда, и F2 G20210A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C у пациентов, перенесших ишемический инсульт, по сравнению с онкологическими больными без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Результаты проведенного исследования позволяют выделить группы онкологических пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде и предпринять дополнительные меры профилактики данных состояний.

Ключевые слова: полиморфизм генов системы гемостаза, тромбофилия, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, молекулярно-генетический маркер

Для цитирования: Королёва А.А., Герасимов С.С., Любченко Л.Н. Молекулярно-генетические детерминанты артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. MD-Onco 2022;2(4):46–55. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55

MOLECULAR GENETIC DETERMINANTS OF ARTERIAL THROMBOSIS IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL MALIGNANT TUMORS

A.A. Korolyova¹, S.S. Gerasimov¹, L.N. Lyubchenko²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia

Contacts: Anna Anatol'evna Korolyova anna.korolyova@hotmail.com

Background. Acute ischemic cerebral circulation disorder and myocardial infarction occupy one of the first places among the causes of postoperative mortality in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. The issue of the role of molecular genetic factors of cardiovascular risk in the development of these complications has not been resolved at present.

Objective. To analyze the effect of polymorphisms of hemostasis system genes on the development of coronary artery and cerebral artery thrombosis in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization.

Materials and methods. The study included 163 patients operated in the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 11 (Thoracic Oncology) of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2018–2019. Two study groups consisted of patients with myocardial infarction ($n = 62$) and ischemic stroke ($n = 24$) in the perioperative period or in the anamnesis. The data of patients with a history of both myocardial infarction and ischemic stroke ($n = 4$) were taken into account in both groups. The control group ($n = 81$) included patients who had no severe concomitant cardiovascular pathology, including a family history. A molecular genetic study to determine polymorphisms of the genes of the hemostasis system was performed in the Laboratory of Clinical Oncogenetics of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology using the reagents “Cardiogenetics of Thrombophilia” (DNA Technology LLC, Russia; RU No. FSR 2010/08414 dated 11/22/2016).

Results. In patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization who have suffered a myocardial infarction, in comparison with patients without cardiovascular pathology, a statistically significant difference in the frequency of carriage of homozygous variants of the genes *FGB* ($\chi^2 = 8.18$, $p = 0.005$), *ITGA2* ($\chi^2 = 9.48$, $p = 0.003$), *PAI-1* ($\chi^2 = 4.45$, $p = 0.035$), heterozygous forms of genes *F5* ($\chi^2 = 4.0$, $p = 0.046$), *ITGA2* ($\chi^2 = 14.72$, $p < 0.001$), *ITGB3* ($\chi^2 = 4.28$, $p = 0.039$), as well as the total frequency of genetic aberrations in these genes. In the group of patients who suffered an ischemic stroke, a statistically significant difference was determined relative to the control group in the frequency of carriage of the heterozygous variant of the mutation in the *F2* gene ($\chi^2 = 6.881$, $p = 0.009$), the homozygous form of the mutation of the *ITGA2* gene ($\chi^2 = 15.724$, $p < 0.001$), the heterozygous variant of the mutation in the *ITGB3* gene ($\chi^2 = 3.861$, $p = 0.05$), as well as the total frequency of carrying mutations in these genes. The study did not obtain a significant difference in the studied and control groups with respect to the frequency of polymorphism carriers G/A of the *F7* gene (coagulation factor VII) and G/T of the *F13* gene (coagulation factor XIII) associated with a reduced risk of thrombotic conditions. In all patients who had a myocardial infarction, and in 91.7 % of cases, several procoagulant polymorphisms were noted in the genotype of patients who had an ischemic stroke; in the group of patients without cardiovascular diseases, this indicator was 53 %, the difference in the groups was statistically significant ($\chi^2 = 39.61$, $p < 0.001$; $\chi^2 = 11.685$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion. Based on the results of a molecular genetic study of factors associated with a high thrombogenic risk, a statistically significant difference in the frequency of occurrence of polymorphic markers *F5* G1691A, *FGB* G(-455)A, *ITGA2* C807T, *ITGB3* T1565C, *PAI-1* 4G(-675)5G was revealed in patients with thoracoabdominal localization tumors who had suffered a myocardial infarction, and *F2* G20210A, *ITGA2* C807T, *ITGB3* T1565C who had suffered an ischemic stroke, compared with cancer patients without concomitant cardiovascular pathology. The data of the conducted study make it possible to identify groups of oncological patients with increased risk of developing cardiovascular complications in the perioperative period and take additional measures to prevent thrombotic complications.

Keywords: polymorphism of genes of the hemostasis system, thrombophilia, myocardial infarction, ischemic stroke, molecular genetic marker

For citation: Korolyova A.A., Gerasimov S.S., Lyubchenko L.N. Molecular genetic determinants of arterial thrombosis in patients with thoracoabdominal malignant tumors. MD-Onco 2022;2(4):46–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-46-55

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу являются лидерами среди причин послеоперационной летальности у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. Взвешенная оценка функциональных резервов организма играет ведущую роль в вопросе операбельности, операционных рисков, выборе метода лечения, профилактике послеоперационных осложнений у данной

категории больных. Особую группу представляют онкологические пациенты, уже перенесшие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания. Далеко не в каждом случае можно достоверно прогнозировать развитие в периоперационном периоде жизнеугрожающих рецидивов сердечно-сосудистой патологии с помощью клинических показателей (постинфарктная дисфункция левого желудочка, нарушения ритма, коронарная недостаточность и др.), а информативность иммуно-биохимических показателей вариативна из-за их

структурной и функциональной динамичности. Кроме этого, в настоящее время перечень факторов сердечно-сосудистого риска не учитывает роль молекулярно-генетических детерминант сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1–4].

Наряду с этим в течение последних лет мировая медицинская общественность все чаще обращает свое внимание на такую многообещающую тенденцию, как персонализированное лечение самой разнообразной патологии, в основе которого лежит, в первую очередь, оценка генетических показателей потенциального пациента. Данные современной зарубежной и российской литературы явились причиной, убеждающей нас в необходимости изучения вопроса мутаций в генах системы гемостаза у пациентов с онкологическим диагнозом, которые значительно чаще других групп больных страдают тромботическими осложнениями [5–11]. Не исключая факторы тромбогенного риска, обусловленные онкологическим процессом, мы попытались оценить роль генотипа в развитии артериального тромбоза у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, многим из которых проводится многоэтапное специализированное лечение, сопряженное с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, нередко фатальных.

Цель исследования – проанализировать влияние полиморфизмов генов системы гемостаза на развитие тромбоза коронарных артерий и артерий головного мозга у больных злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 163 пациента, прооперированных в онкологическом отделении хирургических методов лечения № 11 (торакальной

онкологии) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2018–2019 гг.

Исследуемую группу составили 82 пациента. Она была разделена на 2 подгруппы: в 1-ю включены 62 больных, перенесших ИМ, во 2-ю – 24 пациента, перенесших ОНМК по ишемическому типу. Данные больных, в анамнезе которых были зафиксированы и ИМ, и ОНМК ($n = 4$), учтены в обеих подгруппах.

Среди больных с ИМ мужчин было 92 % ($n = 57$), женщин – 8 % ($n = 5$). В этой подгруппе 45,2 % ($n = 28$) пациентов имели диагноз рака легкого, 37,1 % ($n = 23$) – заболевание желудка, 17,7 % ($n = 11$) – рак пищевода. Средний возраст в данной подгруппе составил 67,7 года. У 60 (96,8 %) пациентов ИМ зафиксирован в анамнезе, у 2 (3,2 %) – в раннем послеоперационном периоде.

Среди пациентов с ОНМК мужчин было 75 % ($n = 18$), женщин – 25 % ($n = 6$). В данной подгруппе 62,5 % ($n = 15$) пациентов имели диагноз рака легкого, 37,5 % ($n = 9$) – заболевание желудка. Средний возраст составил 68,3 года. В послеоперационном периоде ишемический инсульт диагностирован в 1 (4,2 %) случае, у 23 (95,8 %) пациентов – отмечен в анамнезе.

Контрольную группу составил 81 пациент (64 (79 %) мужчины, 17 (21 %) женщин) без тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе в семейном анамнезе: 35 (43,2 %) пациентов с раком желудка, 34 (42,0 %) – раком легкого, 12 (14,8 %) – раком пищевода. Средний возраст в контрольной группе составил 67,5 года.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории клинической онкогенетики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Для определения генетических полиморфизмов генов системы гемостаза (табл. 1) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применены реагенты «КардиоГенетика

Таблица 1. Полиморфизмы генов системы гемостаза

Table 1. Polymorphisms of hemostasis system genes

Ген Gene	Полиморфный маркер Polymorphism marker	Нейтральный генотип Neutral genotype	Генотип тромбогенного риска Thrombogenic risk genotype	Биологические проявления при наличии мутации Biological manifestations of the mutation
F2, коагуляционный фактор II, протромбин F2, coagulation factor II, prothrombin	G20210A	GG	GA, AA	Увеличение протромбина в плазме крови Increased prothrombin in blood
F5, коагуляционный фактор V, фактор Лейдена F5, coagulation factor V, Leiden factor	G1691A	GG	GA, AA	Резистентность к активированному протеину C Resistance to activated protein C
F7, коагуляционный фактор VII F7, coagulation factor VII	G10976A	GG	GA, AA	Снижение концентрации F7 в крови, повышение риска гипокоагуляции Decreased F7 level in blood, increased risk of hypocoagulation

Окончание табл. 1

End of table 1

Ген Gene	Полиморф- ный маркер Polymorphism marker	Нейтраль- ный генотип Neutral genotype	Генотип тромбоген- ного риска Thrombogenic risk genotype	Биологические проявления при наличии мутации Biological manifestations of the mutation
<i>F13</i> , коагуляционный фактор XIII <i>F13</i> , coagulation factor XIII	<i>G103T</i>	<i>GG</i>	<i>GT, TT</i>	Нарушение структуры и свойств фибринового сгустка, повыше- ние риска гипокоагуляции Abnormal structure and characteristics of the fibrin clot, increased risk of hypocoagulation
<i>FGB</i> , фибриноген <i>FGB</i> , fibrinogen	<i>G(-455)A</i>	<i>GG</i>	<i>GA, AA</i>	Повышение уровня фибриноге- на в крови Increased level of fibrinogen in blood
<i>ITGA2</i> , интегрин альфа-2 <i>ITGA2</i> , integrin alfa 2	<i>C807T</i>	<i>CC</i>	<i>CT, TT</i>	Увеличение адгезии тромбоцитов Increased platelet adhesion
<i>ITGB3</i> , тромбоцитарный рецептор фибриногена <i>ITGB3</i> , platelet fibrinogen receptor	<i>T1565C</i>	<i>TT</i>	<i>TC, CC</i>	Повышенная адгезия клеток, высокое сродство к фибриноге- ну, интенсивная ретракция фибринового сгустка Increased cell adhesion, high affinity to fibrinogen, intensive retraction of the fibrin clot
<i>PAI-1</i> , ингибитор активатора плазминогена <i>PAI-1</i> , plasminogen activator inhibitor	<i>4G(-675)5G</i>	<i>5G/5G</i>	<i>5G/4G, 4G/4G</i>	Снижение фибринолитической активности Decreased fibrinolytic activity

Тромбофилия» (НПО ДНК-Технология, Россия; РУ № ФСР 2010/08414 от 22.11.2016).

В исследовании использована цельная периферическая венозная кровь. Анализ кривых плавления выполняли на платформе детектирующего амплификатора (DTPPrime, НПО ДНК-Технология, Россия) с помощью программного обеспечения. Оценку статистической достоверности различий полученных результатов проводили по χ^2 -критерию Пирсона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного генотипирования, среди больных злокачественными опухолями торакo-абдоминальной локализации наиболее часто отмечался полиморфизм 4G/5G в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена), ответственном за снижение активности фибринолитической системы: у 90,3 % (56/62) пациентов с сопутствующим ИМ, у 70,8 % (17/24) пациентов, перенесших ОНМК, и в 67,9 % (55/81) случаев в контрольной группе (табл. 2). Однако разница данного показателя в сравнении с контрольной группой статистически достоверна только в отношении пациентов с коронарной патологией ($\chi^2 = 10,16$, $p = 0,002$). Генотип 4G/4G определен в 35,5 % (22/62) случаев в данной группе,

в контрольной – только в 19,8 % (16/81) ($\chi^2 = 4,45$, $p = 0,035$). Гомозиготное носительство аллеля 4G среди больных с ОНМК диагностировано в 20,8 % (5/24) случаев, разница статистически недостоверна относительно контрольной группы ($\chi^2 = 0,014$, $p = 0,908$).

Полиморфный маркер *C807T* гена *ITGA2* выявлен в 66,1 % случаев (41/62) в подгруппе ИМ, что значительно превышает этот показатель в контрольной группе – 19,8 % (16/81) ($\chi^2 = 31,51$, $p < 0,001$). Гомозиготная по прокоагулянтному аллелю форма мутации встречалась среди пациентов с ИМ почти в 4 раза чаще, чем в контрольной группе: 24,2 % (15/62) и 6,2 % (5/81) соответственно ($\chi^2 = 9,48$, $p = 0,003$). Гетерозиготами являлись 41,9 % (26/62), в контрольной группе – только 13,6 % (11/81) ($\chi^2 = 14,72$, $p < 0,001$). В подгруппе ОНМК данная мутация отмечена более чем у половины пациентов – у 62,5 % (15/24) ($\chi^2 = 16,259$, $p < 0,001$). Обладатели гомозиготного по неблагоприятному аллелю генотипа встречались в 6 раз чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2 = 15,724$, $p < 0,001$).

Полиморфизм Т/С в гене *ITGB3*, кодирующем тромбоцитарный рецептор фибриногена, зарегистрирован у 16 (25,8 %) пациентов подгруппы ИМ и в 12,4 % (10/81) случаев в контрольной группе ($\chi^2 = 4,28$, $p = 0,039$). У пациентов подгруппы ОНМК данный полиморфизм определялся более чем в 2 раза чаще

по сравнению с контрольной группой – в 29,2 % (7/24) и в 12,4 % (10/81) случаев соответственно ($\chi^2 = 3,861$, $p = 0,05$). В гомозиготной форме носительство данной мутации не выявлено ни в одной из групп.

У 48,4 % (30/62) пациентов подгруппы ИМ выявлен полиморфизм G/A фибриногена *FGB*. У этих пациентов имелась склонность к гиперфибриногенемии. Почти в 2 раза реже (в 25,9 % (21/81) случаев) полиморфный маркер G(-455)A отмечался среди пациентов контрольной группы ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,006$). Вместе с этим, в нашем исследовании показано 10-кратное увеличение риска развития тромботических осложнений при гомозиготном носительстве *mt FGB*, ассоциированном с более частым тромботическим поражением артерий: 9,7 % (6/62) среди пациентов, перенесших ИМ, в контрольной группе гомозиготная форма мутации не встречалась ($\chi^2 = 8,18$, $p = 0,005$). У пациентов подгруппы ОНМК полиморфизм G/A отмечался в 1,6 раза чаще (10/24; 41,7 %), чем у больных контрольной группы (21/81; 25,9 %) ($\chi^2 = 2,205$, $p = 0,138$). Гомозиготное носительство мутантного аллеля A, связанное с высоким риском поражения крупных сосудов и развитием обширных инфарктов головного мозга, отмечено у 1 (4,2 %) пациента исследуемой группы, в контрольной группе гомозиготы не выявлены ($\chi^2 = 3,407$, $p = 0,065$).

Фактор Лейдена, *F5 G1691A*, является одним из наиболее значимых факторов риска повышенной тромбогенности. Он обнаружен в 4,8 % (3/62) наблюдений в подгруппе ИМ и только в гетерозиготной форме. В контрольной группе данная мутация не встречалась ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,046$). Мутация Лейдена,

наиболее часто ассоциирующаяся с инсультами коагулопатия, в нашем исследовании отмечена в 4,2 % (1/24) случаев ($\chi^2 = 3,407$, $p = 0,065$).

Среди пациентов подгруппы ИМ полиморфный маркер *G20210A* в гене *F2* (коагуляционный фактор II, протромбин), являющийся ключевым белком каскада коагуляции и ассоциированный с повышенным уровнем протромбина в крови, отмечен в 3,2 % (2/62) случаев; в контрольной группе носительство данной мутации не выявлено ни в одном случае ($\chi^2 = 2,65$, $p = 0,104$). В подгруппе ОНМК частота встречаемости гетерозиготной мутации в гене *F2* достигла 8,3 % (2/24) ($\chi^2 = 6,881$, $p = 0,009$). Гомозиготы не встречались ни в одной из групп.

При оценке частоты полиморфных вариантов генов *F7*, *F13*, ассоциированных с протективным эффектом в отношении тромбообразования, достоверная разница в группе больных с коронарной патологией и контрольной группе не получена ($\chi^2 = 0,014$, $p = 0,906$; $\chi^2 = 0,2$, $p = 0,655$ соответственно). Полиморфизм G/T гена *F13* в подгруппе ОНМК встречался в 29,2 % (7/24) случаев, что в 1,5 раза реже, чем в контрольной группе (37/81; 45,7 %) ($\chi^2 = 2,074$, $p = 0,150$). Гомозиготы в данной группе составили 4,2 % (1/24), в контрольной – 3,7 % (3/81) ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,918$). Наряду с этим мы также не отметили различий в частоте встречаемости в подгруппе ОНМК и контрольной группе полиморфизма G/A гена *F7* ($\chi^2 = 0,043$, $p = 0,837$).

У всех пациентов подгруппы ИМ и у 91,7 % (22/24) пациентов подгруппы ОНМК отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, в контрольной группе

Таблица 2. Частота полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации в исследуемых и контрольной группах

Table 2. Frequency of polymorphisms of genes of the hemostasis system in patients with thoracoabdominal tumors in the study and control groups

Ген Gene	ИМ, n (%) MI, n (%)	ОНМК, n (%) ACVE, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	p, ИМ p, MI	p, ОНМК p, ACVE
Частота гомозиготного носительства мутации Frequency of homozygous mutations					
<i>F2</i>	–	–	–	–	–
<i>F5</i>	–	–	–	–	–
<i>F7</i>	1 (1,6)	–	1 (1,2)	0,849	0,585
<i>F13</i>	3 (4,8)	1 (4,2)	3 (3,7)	0,738	0,918
<i>FGB</i>	6 (9,7)	1 (4,2)	–	0,005	0,065
<i>ITGA2</i>	15 (24,2)	9 (37,5)	5 (6,2)	0,003	<0,001
<i>ITGB3</i>	–	–	–	–	–
<i>PAI-1</i>	22 (35,5)	5 (20,8)	16 (19,8)	0,035	0,908

Окончание табл. 2

End of table 2

Ген Gene	ИМ, n (%) MI, n (%)	ОНМК, n (%) ACVE, n (%)	Контрольная группа, n (%) Control group, n (%)	p, ИМ p, MI	p, ОНМК p, ACVE
Частота гетерозиготного носительства мутации Frequency of heterozygous mutations					
F2	2 (3,2)	2 (8,3)	–	0,104	0,009
F5	3 (4,8)	1 (4,2)	–	0,046	0,065
F7	10 (16,1)	4 (16,7)	14 (17,3)	0,855	0,944
F13	23 (37,1)	6 (25)	34 (42,0)	0,555	0,133
FGB	24 (38,7)	9 (37,5)	21 (25,9)	0,103	0,271
ITGA2	26 (41,9)	6 (25)	11 (13,6)	<0,001	0,183
ITGB3	16 (25,8)	7 (29,2)	10 (12,4)	0,039	0,05
PAI-1	34 (54,8)	12 (50)	39 (48,2)	0,428	0,874
Общая частота носительства полиморфизмов Total frequency of genetic polymorphisms					
F2	2 (3,2)	2 (8,3)	–	0,104	0,009
F5	3 (4,8)	1 (4,2)	–	0,046	0,065
F7	11 (17,7)	4 (16,7)	15 (18,5)	0,906	0,837
F13	26 (41,9)	7 (29,2)	37 (45,7)	0,655	0,150
FGB	30 (48,4)	10 (41,7)	21 (25,9)	0,006	0,138
ITGA2	41 (66,1)	15 (62,5)	16 (19,8)	<0,001	<0,001
ITGB3	16 (25,8)	7 (29,2)	10 (12,4)	0,039	0,05
PAI-1	56 (90,3)	17 (70,8)	55 (67,9)	0,002	0,786

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. MI – myocardial infarction; ACVE – acute cerebrovascular accident.

данный показатель составил 53 %; разница в группах статистически достоверна ($\chi^2 = 39,61$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 11,685$, $p < 0,001$ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, в основе патогенеза артериального тромбоза могут лежать полиморфизмы генов, кодирующих тромбоцитарные белки, а также мутации, приводящие к структурным изменениям прокоагулянтных белков и ферментов обмена серосодержащих аминокислот [12].

В проведенном исследовании у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ИМ, наиболее часто определялся полиморфизм 4G/5G гена PAI-1 (в 90,3 % наблюдений), что соответствует данным литературы [13]. В контрольной группе данный полиморфизм отмечен в 67,9 % случаев; разница в группах статистически достоверна ($\chi^2 = 10,16$, $p = 0,002$). Следствием данной мутации является повышение уровня

ингибитора активатора плазминогена, что, в свою очередь, приводит к снижению активности фибринолитической системы, а риск тромбообразования увеличивается в 2 раза [14]. Кроме этого, полиморфизм 4G/5G считается основным фактором, определяющим устойчивость к тромбозу, а генотип 4G/4G – независимым фактором риска развития ИМ [15]. Гомозиготы по аллелю 4G отмечены в подгруппе ИМ и контрольной группе в 35,5 и 19,8 % случаев соответственно ($\chi^2 = 4,45$, $p = 0,035$). Наряду с этим P.G. Wiklund и соавт. показали на примере 2 популяций, что у гомозигот по аллелю 4G вероятность развития ишемического инсульта выше в 1,87 раза в одной из них и в 1,56 раза в другой по сравнению с общей популяцией [16]. В китайской популяции с гомозиготным носительством аллеля 4G связывают повышение риска ишемического инсульта в 1,79 раза [17]. У пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 встречался наиболее часто как

среди пациентов с перенесенным ОНМК, так и в контрольной группе (70,8 и 67,9 % соответственно). Вместе с этим ассоциация полиморфного маркера 4G(-675)5G с развитием ишемического инсульта в нашем исследовании не достигла статистической значимости ($\chi^2 = 0,074$, $p = 0,786$).

В исследованиях PROCAM и PRIME показано многократное увеличение риска развития ИМ и инфаркта головного мозга в зависимости от плазматического уровня фибриногена [18, 19]. По данным литературы, повышение уровня фибриногена в плазме на 1 г/л способствует более чем двукратному увеличению риска ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [20]. В проведенном исследовании среди пациентов с коронарной патологией полиморфизм G/A гена *FGB* выявлен в 48,4 % случаев. Почти в 2 раза реже (в 25,9 %) данный полиморфизм отмечался среди пациентов контрольной группы ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,006$). Аллель A гена *FGB* действует как независимый фактор риска острого коронарного синдрома и ИМ [21], причем у гомозигот по аллелю A поражение крупных сосудов наблюдается чаще, чем у гетерозигот [19]. В нашем исследовании в когорте больных, перенесших ИМ, отмечено 10-кратное увеличение риска развития тромботических осложнений у гомозиготных носителей *mt FGB* ($\chi^2 = 8,18$, $p = 0,005$). Также есть данные о повышении в 2,5 раза риска развития множественных лакунарных инфарктов головного мозга при наличии в генотипе аллеля A. Наряду с этим установлена связь данного аллеля с артериальной гипертензией и хронической сосудистой мозговой недостаточностью. По данным литературы, у носителей мутации в гене *FGB* риск развития инсульта в 2,6 раза выше, чем в общей популяции, и возрастает более чем в 4 раза при артериальной гипертензии [22–24]. Среди больных с опухолями торакоабдоминальной локализации полиморфизм G/A гена *FGB* отмечен в 1,6 раза чаще в случае перенесенного ОНМК относительно пациентов без сердечно-сосудистой патологии, но статистически достоверной разницы в группах не выявлено ($\chi^2 = 2,205$, $p = 0,138$).

Данные о влиянии мутаций, кодирующих тромбоцитарные белки, на артериальный тромбоз неоднозначны. Ген *ITGA2* кодирует интегрин альфа-2, известный также как GPIa – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты, и образующий комплексы с тканевыми белками. Одновременно с этим комплекс GPIa и GPIIb служит одним из главных рецепторов коллагена, расположенных на клеточной мембране тромбоцитов и являющихся активатором агрегации тромбоцитов. При этом повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIb обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозигот по аллелю T, в то время как у гомозигот по аллелю C

наблюдается снижение экспрессии рецепторов [25–28]. По результатам проведенного исследования, частота носительства мутации в гомозиготной форме TT и общая суммарная частота встречаемости структурных нарушений в гене *ITGA2* достоверно выше у онкологических больных, перенесших ОНМК, чем у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний ($\chi^2 = 15,724$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 16,259$, $p < 0,001$ соответственно).

Ген *ITGB3* (*GPIIb*, тромбоцитарный рецептор фибриногена) кодирует $\beta 3$ -субъединицу рецептора GPIIb/IIIa тромбоцитарного рецептора фибриногена. Данный рецептор обеспечивает взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови. В результате замены цитозина на тимидин в позиции 1565 гена *ITGB3* тромбоциты приобретают повышенную склонность к агрегации. Считается, что носители данного полиморфизма склонны к повышенному риску тромбоза сосудов головного мозга [29–31]. В проведенном исследовании среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявлены лица с мутантным гетерозиготным генотипом TC ($\chi^2 = 3,861$, $p = 0,05$). Кроме этого, по данным литературы, полиморфный маркер T1565C гена *ITGB3* ассоциирован со структурными изменениями в атеросклеротических бляшках и высоким потенциальным риском патологии перфузии миокарда, тромбозом коронарных артерий и окклюзии коронарных стентов, а также ИМ со стойким подъемом сегмента ST у пациентов молодого возраста [32]. В нашем исследовании среди пациентов, перенесших ИМ, полиморфизмы в генах *ITGA2* и *ITGB3* отмечены в 66,1 и 25,8 % случаев соответственно. В контрольной группе нарушения в указанных генах выявлялись значительно реже – в 19,8 % (ген *ITGA2*; $\chi^2 = 31,51$, $p < 0,001$) и в 12,4 % (ген *ITGB3*; $\chi^2 = 4,28$, $p = 0,039$).

Z. Ye и соавт. представили результаты метаанализа 66 155 случаев ИМ и стеноза коронарных артерий и показали значимый рост риска ишемии миокарда при наличии полиморфизмов в генах *F5* или *F2* [33]. Данные выводы в отношении коагуляционного фактора V нашли подтверждение и в ряде других исследований [34–36]. В европейской популяции мутация Лейдена (*F5 G1691A*) свертывания крови встречается в 4–6 % случаев [37]. В нашем исследовании полиморфизм G/A гена *F5* среди пациентов, перенесших ИМ, выявлен в 4,8 % случаев; разница с контрольной группой статистически достоверна ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,046$). При анализе литературы, посвященной влиянию фактора Лейдена на развитие ОНМК, отмечается зависимость частоты этой мутации от возраста больных, перенесших ишемический инсульт: от 4,1 % среди пациентов со средним возрастом 74 года до 20,2 % в исследовании, в котором средний возраст больных составил 5 лет [38–42]. Встречаются данные

об увеличении риска возникновения инсульта у лиц с этой мутацией в 1,33–3 раза, при этом отмечен более высокий риск у женщин [43]. В нашем исследовании разница в частоте носительства мутации Лейдена у пациентов, перенесших ишемический инсульт, в сравнении с контрольной группой статистически недостоверна ($\chi^2 = 3,407$, $p = 0,065$).

Считается, что протромбиновая тромбофилия встречается в 6 % случаев среди европеоидов и крайне редко у лиц азиатского или африканского происхождения. По данным литературы, носители полиморфного маркера *G20210A* гена *F2* протромбина склонны к высокому риску венозных и артериальных тромбозов с развитием ишемических инсультов и ишемической болезни сердца [44]. L. Rallidis и соавт. по результатам своего исследования считают полиморфный маркер *G20210A* гена *F2* единственным генетическим предиктором ИМ у лиц до 36 лет [45]. Среди пациентов, перенесших ИМ, в нашем исследовании данная генетическая абберация отмечена у 2 (3,2 %) пациентов; разница относительно контрольной группы статистически недостоверна ($\chi^2 = 2,65$, $p = 0,104$). V. De Stefano и соавт. уже в конце 1990-х годов показали, что носительство генотипа *GA* гена *F2* протромбина увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Выявляется данная мутация у перенесших ишемический инсульт в 1–7,6 % случаев в зависимости от возраста [46]. В нашем исследовании среди пациентов с перенесенным инсультом каждый 12-й (8,3 %) являлся носителем полиморфизма *G/A* гена *F2* ($\chi^2 = 6,881$, $p = 0,009$).

Полиморфные маркеры *G10976A* гена *F7* и *G103T* гена *F13* ассоциированы с пониженным риском развития тромботических состояний. В нашем исследовании разница в частоте встречаемости данных мутаций среди пациентов, перенесших ИМ и ишемический инсульт, по сравнению с контрольной группой статистически недостоверна.

В настоящее время ведущей концепцией в отношении генетической предрасположенности к тром-

бозу является теория полигенной этиологии наследственной тромбофилии. По данным мировой литературы, риск тромботического осложнения значительно возрастает при наличии в генотипе нескольких однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбообразованием [33, 47–49]. В проведенном исследовании у всех пациентов, перенесших ИМ, и в 91,7 % случаев в генотипе пациентов, перенесших ишемический инсульт, отмечено несколько прокоагулянтных полиморфизмов, в группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний данный показатель составил 53 %, разница в группах статистически достоверна ($\chi^2 = 39,61$, $p < 0,001$; $\chi^2 = 11,685$, $p < 0,001$ соответственно).

В литературе указывается на перспективность методики анализа межгенных взаимосвязей и определения прогностически неблагоприятных комбинаций аллельных полиморфизмов в генах, кодирующих различные составляющие метаболических систем, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза [5, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных результатов генотипирования факторов, ассоциированных с повышенным тромботическим риском, выявлена статистически достоверная разница в частоте встречаемости полиморфных маркеров *F5 G1691A*, *FGB G(-455)A*, *ITGA2 C807T*, *ITGB3 T1565C*, *PAI-1 4G(-675)5G* у пациентов с опухолями торакоабдоминальной локализации, перенесших ИМ, и *F2 G20210A*, *ITGA2 C807T*, *ITGB3 T1565C* у пациентов, перенесших ОНМК по ишемическому типу, по сравнению с онкологическими больными без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Результаты проведенного исследования позволяют выделить группы онкологических пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде и предпринять дополнительные меры профилактики данных состояний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aboyans V., Desormais I., Lacroix P. et al. The general prognosis of patient with peripheral artery disease differs according to the disease localization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(9):898–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.055
2. Falanga A. Mechanism of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis* 1998;28(suppl. 3):50–60. DOI: 10.1159/000022405
3. Gouin-Thibault I., Achkar A., Samama M.M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol* 2001;106(1–2):33–42. DOI: 10.1159/000046587
4. Jayagopal A., Linton M.R.F., Fazio S., Haselton F.R. Insights into atherosclerosis using nanotechnology. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(3):209–15. DOI: 10.1007/s11883-010-0106-7
5. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. Консилиум 2000;(6):61–5. Barkagan Z.S. Knowledge on thrombophilias at the current stage. *Konsilium = Concilium* 2000;(6):61–5. (In Russ.).
6. Ровенских Д.Н., Максимов Н.М., Татарникова Н.П. и др. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Бюллетень СО РАМН 2012;32(4):90–4. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-riske-razvitiya-ostrogo-tromboza-glubokih-ven-nizhnih-konechnostey>. Rovenskih D.N., Maksimov N.M., Tatarnikova N.P. et al. The role of molecular-genetic factors in the risk of development of acute thrombosis of deep veins of lower extremities. *Bulleten SO RAMN = Bulletin of Sibe-*

- rian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 2012;32(4):90–4. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-riske-razvitiya-ostrogo-tromboza-glubokikh-ven-nizhnih-konechnostey>. (In Russ.).
7. Цыб А.Ф., Сушкевич Г.Н., Балуда М.В. и др. Принципы профилактики тромботических осложнений у онкологических больных (солидные образования): пособие для врачей. Обнинск, 2008. 42 с. Tsyb A.F., Sushkevich G.N., Baluda M.V. et al. Principles of thrombotic complication prevention in oncological patients (solid tumors): Guidelines for doctors. Obninsk, 2008. 42 p. (In Russ.).
 8. Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбозомболических заболеваний. Современные медицинские технологии 2011;(6):25–7. Selivanov E.A., Bessmeltsev S.S., Kapustin S.I. Molecular diagnosis of congenital thrombophilias as a basis of personalized therapy for thromboembolic disorders. Sovremennye meditsinskie tekhnologii = Modern Medical Technologies 2011;(6):25–7. (In Russ.).
 9. Dostalova G., Belohlavek J., Hlubochka Z. et al. Multiple thrombophilia mutations as a possible cause of premature myocardial infarction. Wien Klin Wochenschr 2017;129 (13–14):503–8. DOI: 10.1007/s00508-017-1193-z
 10. Kim K., Cox N., Witt D.M. Stroke diagnosis associated with thrombophilia testing overutilization. Thromb Res 2017;157:139–41 DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.017
 11. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Stroke 2018;49(3):e46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
 12. Kottke-Marchant K. Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis. Arch Pathol Lab Med 2002;126(3):295–304. DOI: 10.5858/2002-126-0295-GPAWVA
 13. Parpugga T.K. et al. The effect of *PAI-1* 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction. Dis Markers 2015;2015:260101. DOI: 10.1155/2015/260101
 14. Balta G., Altay C., Gurgey A. *PAI-1* gene 4G/5G genotype: a risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. Am J Hematol 2002;71(2):89–93. DOI: 10.1002/ajh.10192
 15. Onalan O., Balta G., Oto A. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. J Thromb Thrombolysis 2008;26(3):211–7. DOI: 10.1007/s11239-007-0083-z
 16. Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. Stroke 2005;36(8):1661–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24
 17. Xu X., Li J., Sheng W. et al. Meta-analysis of genetic studies from journals published in China of ischemic stroke in the Han Chinese population. Cerebrovasc Dis 2008;26(1):48–62. DOI: 10.1159/000135653
 18. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H. et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. Arterioscler Thromb 1994;14(1):54–9. DOI: 10.1161/01.atv.14.1.54
 19. Scarabin P.Y., Arveiler D., Amouyel P. et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. Atherosclerosis 2003;166(1):103–9. DOI: 10.1016/s0021-9150(02)00309-x
 20. Danesh J., Lewington S., Thompson S.G. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005;294(14):1799–809. DOI: 10.1001/jama.294.14.1799
 21. Martiskainen M., Oksala N., Pohjasvaara T. et al. Beta-fibrinogen gene promoter A-455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort. 2014;14:137. DOI: 10.1186/1471-2377-14-137
 22. Сердюк И.Е. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. Serduk I.E. Polymorphism of fibrinogen genes in patients with ischemic stroke. Abstract of a dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. (In Russ.).
 23. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J. et al. Fibrinogen gene promoter 455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. Stroke 2003;34(4):886–91. DOI: 10.1161/01.STR.0000060029.23872.55
 24. Fu Y., Wei X., Ni P.H. et al. The relationship between the five beta-fibrinogen gene polymorphisms and cerebral infarction. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2005;44(12):914–7.
 25. Furihata K., Nugent D.J., Kunicki T.J. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis. Arch Pathol Lab Med 2002;126(3):305–9. DOI: 10.5858/2002-126-0305-IOPCRP
 26. Kunicki T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(1):14–20. DOI: 10.1161/hq0102.100458
 27. Lu J.X., Lu Z.Q. Zhang S.L. et al. Polymorphism in integrin *ITGA2* is associated with ischemic stroke and altered serum cholesterol in Chinese individuals. Balkan Med J 2014;31(1):55–9. DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7993
 28. Rivera J., Lozano M.L., Navarro-Núñez L., Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. Haematologica 2009;94(5):700–11. DOI: 10.3324/haematol.2008.003178
 29. Bennett J.S., Catella-Lawson F., Rut A.R. et al. Effect of the *PIA2* alloantigen on the function of $\beta 3$ -integrins in platelets. Blood 2001;97(10):3093–9. DOI: 10.1182/blood.v97.10.3093
 30. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Association of the platelet glycoprotein IIb HPA-3 polymorphism with survival after ischemic stroke. Stroke 1999;30(12):2606–11. DOI: 10.1161/01.str.30.12.2606
 31. Slowik A., Dziedzic T., Turaj W. et al. A2 allele of *GpIIa* gene is a risk factor for stroke caused by large-vessel disease in males. Stroke 2004;35(7):1589–93. DOI: 10.1161/01.STR.0000132194.24663.3d
 32. Kucharska-Newton A.M., Monda K.L., Campbell S. et al. Association of the platelet *GPIIb/IIIa* polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis 2011;216(1):151–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.038
 33. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. Lancet 2006;367(9511):651–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9
 34. Mannucci P.M., Asselta R., Duga S. et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. J Thromb Haem 2010;8(10):2116–21. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03982.x
 35. Zdravkovic S., Wienke A., Pedersen N.L. et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. J Intern Med 2002;252(3):247–54. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x
 36. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet 2009;41(3):334–41. DOI: 10.1038/ng.327
 37. Strandberg K., Stenflo J., Nilsson C., Svensson P.J. APC-PCI complex concentration is higher in patients with previous venous thromboembolism with Factor V Leiden. J Thromb Haemost 2005;3(11):2578–80. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01617.x
 38. Aznar J., Mira Y., Vayá A. et al. Factor V Leiden and prothrombin *G20210A* mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. Thromb Haemost 2004;91(5):1031–4. DOI: 10.1160/TH03-11-0690
 39. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18 000 cases and 58 000 controls. Arch Neurol 2004;61(11):1652–61. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1652
 40. Catto A., Carter A., Ireland H. et al. Factor V Leiden gene mutation and thrombin generation in relation to the development of acute stroke. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(6):783–5. DOI: 10.1161/01.atv.15.6.783

41. Lalouschek W., Aull S., Series W. et al. The prothrombin *G20210A* mutation and factor V Leiden mutation in patients with cerebrovascular disease. *Blood* 1998;92(2):704–5.
42. Nowak-Göttl U., Sträter R., Heinecke A. et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999;94(11):3678–82.
43. Margaglione M., D'Andrea G., Giuliani N. et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(7):1751–6. DOI: 10.1161/01.atv.19.7.1751
44. Wintzer-Wehekind J., Alperi A., Houde C. et al. Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(3):278–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.061
45. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G. et al. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44(2):267–73. DOI: 10.1007/s11239-017-1520-2
46. De Stefano V., Chiusolo P., Paciaroni K. et al. Prothrombin *G20210A* mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91(10):3562–5.
47. Agirbasli M., Guney A.I., Ozturhan H.S. et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of *MTHFR*, *PAI-1*, *ACE*, *PON1*, and *eNOS* gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18(6):803–9. DOI: 10.1177/1741826711398806
48. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M. et al. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis. *PLoS One* 2008;3(2):e1523. DOI: 10.1371/journal.pone.0001523
49. Mosley J.D., van Driest S.L., Larkin E.K. et al. Mechanistic phenotypes: an aggregative phenotyping strategy to identify disease mechanisms using GWAS Data. *PLoS One* 2013;8(12):e81503. DOI: 10.1371/journal.pone.0081503

Вклад авторов

А.А. Королёва: выполнение молекулярно-генетического исследования, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи;

С.С. Герасимов, Л.Н. Любченко: разработка концепции исследования, анализ данных исследования, научное редактирование статьи. Authors' contributions

A.A. Korolyova: molecular and genetic study, analysis and statistical processing of the data, article writing;

S.S. Gerasimov, L.N. Lyubchenko: study concept design, data analysis, scientific editing of the article

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Королёва / A.A. Korolyova: <https://orcid.org/0000-0001-8501-7917>

С.С. Герасимов / S.S. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1711-8334>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.10.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.

Article submitted: 09.10.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.