

А.И. ШЕВЕЛА¹, В.А. ЕГОРОВ^{1,2}, К.С. СЕВОСТЬЯНОВА^{1,2},
Я.В. НОВИКОВА^{1,2}, М.Л. ФИЛИПЕНКО²

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Центр новых медицинских технологий института химической биологии и
фундаментальной медицины СО РАН¹,

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН², г. Новосибирск,
Российская Федерация

Цель. Определить распределение протромботических полиморфизмов у пациентов с венозными тромбозами в сравнении с контрольной группой, и у различных групп пациентов с тромбозами системы нижней полой вены.

Материал и методы. Обследовано 43 пациента без венозного тромбоза в анамнезе и 169 пациентов с флеботромбозами нижних конечностей, разделённых на группы по возрасту и причине заболевания. Исследовались гены факторов плазменного, тромбоцитарного гемостаза, ферментов фолатного цикла.

Результаты. Достоверно выявлено влияние, полиморфизмов генов V фактора свертывания, метилентетрагидрофолатредуктазы, тканевого активатора плазминогена, VII коагуляционного фактора и фибриногена на развитие венозного тромбоза, особенно раннего и идиопатического.

Заключение. Риск развития венозного тромбоза повышает не столько общее количество задействованных генов, сколько единичные полиморфизмы, имеющие достоверное влияние на развитие этого заболевания. На основании генотипирования возможна коррекция консервативной терапии у пациентов с уже свершившимся флеботромбозом, методы профилактики у пациентов группы риска.

Ключевые слова: тромбофилия, коагуляционные факторы, полиморфизм, венозный тромбоз, ген

Objectives. To determine the distribution of prothrombotic polymorphisms in patients with venous thrombosis in comparison with the control group and in different groups of patients with thromboses of inferior vena cava.

Methods. 43 patients without venous thrombosis in the anamnesis were investigated as well as 169 patients with phlebothrombosis of the lower limbs, divided into groups according to the age and the cause of the disease. The genes of plasma, platelet hemostasis factors, folate cycle enzymes were studied.

Results. The effects of polymorphism genes V factor of coagulation, methylenetetrahydrofolate reductase, tissue plasminogen activator, VII coagulation factor and fibrinogen on the development of thrombosis, particularly early and idiopathic were reliably revealed.

Conclusion. The risk of venous thrombosis development is increased not so much by general number of involved genes, but by single polymorphisms having reliable influence on the development of the given disease. Correction of the conservative therapy in patients with the developed phlebothrombosis is possible on the ground of gene-typing as well as preventive methods in the patients of risk group.

Keywords: thrombophilia, coagulation factors, polymorphism, venous thrombosis, gene

Венозный тромбоз является кульминацией взаимодействия факторов риска – генетических и окружающей среды [1, 2]. Со времени открытия маркеров врождённых тромбофилий, интерес исследователей и

клиницистов акцентирован на доле участия этих факторов в развитии заболевания [3].

Обычно пациенты с венозными тромбозами изначально имеют генетическую предрасположенность. Она может прояв-

лять себя в период воздействия внешних факторов риска – триггеров, либо без них. В последнем варианте тромбозы называют идиопатическими, и они составляют примерно половину всех случаев венозных тромбозов [4].

Наиболее важными внешними пусковыми факторами являются: возраст, ожирение, оперативное пособие, травмы, онкологические заболевания, иммобилизация, беременность и послеродовый период, использование гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии [2].

За последние 20 лет было идентифицировано несколько гематологических нарушений, связанных с риском венозного тромбоза. Эти состояния известны как тромбофилии. Многие из них генетически обусловлены, но некоторые отражают активацию коагуляции, возможно связанную с реализацией неизвестных либо комбинацией известных генетических детерминант [5].

Тестирование на генетические или приобретённые тромбофилии всё шире применяется в гематологической и общей клинической практике для выявления ассоциации этих расстройств с риском впервые возникшего венозного тромбоза [6, 7, 8]. Однако в настоящее время нет однозначного решения вопроса, как на основе полученных анализов предотвратить первичные либо рецидивные тромбозы. До сих пор нет полной ясности в определении тактики ведения пациентов с флеботромбозами, в том числе длительности антикоагулянтной профилактики [9, 10, 11, 12].

Целью нашего исследования является изучение и сравнение распространённости как единичных нуклеотидных полиморфизмов, так и их сочетаний в группах пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и группе лиц без тромбозов. На основании полученных результатов планируется формирование скрининговой

тромбофилической генетической панели, определение показаний для коррекции консервативного лечения пациентов с флеботромбозами и профилактических мероприятий в группах риска.

Материал и методы

Основную группу составили 169 пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей среднего возраста $47,7 \pm 14,6$ лет. Внутри группы женщины и мужчины распределились практически поровну – 53,8% и 46,2%, соответственно с идентичными возрастными показателями (таблица 1). У 15 пациентов (8,9% средний возраст $47,1 \pm 15,0$ лет) тромбоз глубоких вен был осложнён тромбоэмболией лёгочной артерии.

Диагноз острого венозного тромбоза, либо посттромботической болезни, подтверждался в обязательном порядке ультразвуковым ангиосканированием сосудов нижних конечностей с цветным доплеровским картированием. Восемью пациентам дополнительно выполнено магнитнорезонансное исследование сосудов и органов малого таза. Всем пациентам назначалась развёрнутая гемостазиограмма, которая позволяла исключить дефицит антитромбина III, протеинов C и S, антифосфолипидный синдром, а также сопоставить результаты генотипирования с реальной картиной крови. Пациентам с протромботическими полиморфизмами генов ферментов фолатного цикла определялся уровень гомоцистеина крови. Около половины пациентов перенесли оперативное вмешательство по поводу основного заболевания (лигирование поверхностной бедренной вены, тромбэктомия из общей бедренной вены с лигированием поверхностной бедренной вены, установка кава-фильтра).

Группу контроля составили 43 человека в возрасте старше 50 лет (средний воз-

Таблица 1

Распределение внутри группы пациентов с тромбозом глубоких вен

группы	1	3	4	5	6	7	8
N (человек)	169	74	95	44	125	91	78
%	100	43,8	56,2	26	74	53,8	46,2
Возраст (лет)	47,7±14,6	33,7±7,0	58,6±8,4	33,8±6,8	52,6±13,5	47,5±14,8	47,9±14,5

Группы: 1 – пациенты с тромбозом глубоких вен, 3 – пациенты с «ранними» венозными тромбозами, 4 – пациенты с венозными тромбозами старше 45 лет, 5 – пациенты с идиопатическими венозными тромбозами, 6 – пациенты со спровоцированными венозными тромбозами, 7 – женщины, 8 – мужчины.

раст 59,7±7,4 лет). В неё вошли пациенты общего хирургического и урологического отделений без эпизодов венозных и артериальных тромбозов в анамнезе. Старшая возрастная группа выбрана целенаправленно, исходя из предположения, что к этому возрасту большинство «сильных» генетических тромбофилий должно было себя уже реализовать, поскольку возраст сам по себе является фактором риска венозной тромбоземболии.

Помимо деления на основную и контрольную группы, было произведено разделение пациентов с тромбозами глубоких вен на следующие подгруппы: «ранние венозные тромбозы» (пациенты, у которых заболевание развилось в возрасте до 45 лет – 74 человека) и «поздние венозные тромбозы» (пациенты, у которых эпизод венозного тромбоза впервые возник в возрасте старше 45 лет – 95 человек) (таблица 1). Другим принципом разделения была причина заболевания: пациенты с идиопатическим венозным тромбозом – 44 человека и спровоцированным венозным тромбозом – 125 человек (таблица 1). В последнюю подгруппу вошли все пациенты возраста старше 45 лет, а также те пациенты из группы «ранние венозные тромбозы», у которых развитию заболевания предшествовало воздействие явного внешнего фактора риска: травма, иммобилизация, оперативное лечение, беременность, приём гормональных препаратов и др.

В качестве материала исследования

использована периферическая кровь пациентов с венозными тромбозами и здоровых лиц, полученная путём пункции локтевой вены и стабилизированная 2,5% раствором ЭДТА в соотношении 10:1. Выделение ДНК проводилось с помощью фенол-хлороформной экстракции [13]. Исследование полиморфизмов генов проводилось методом ПЦР-диагностики.

Тромбофилическая панель представлена следующим набором генетических маркеров: гены плазменного гемостаза: V фактор свертываемости крови – G1691A, протромбин – G20210A, фибриноген – G455A, фактор VII – G10976A, XII коагуляционный фактор – G10976A. Гены ферментов фибринолитической системы: тканевой активатор плазминогена – C-7351T, ингибитор активатора плазминогена – 675G/5G, антиплазмин – VNTR. Гены тромбоцитарного звена гемостаза: тромбоцитарные гликопротеины (1a – C807T, 1ba – VNTR, IIIa – T1565C). Гены ферментов фолатного цикла: метионин редуктаза – A2756G, метилентетрагидрофолат дегидрогеназа – A1958G, метилентетрагидрофолат редуктаза – C677T и A1958G, метионин синтаза-редуктаза – A66G, цистатион бета-синтаза – 844 D/I.

Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга и анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а также оценку степени различий в частоте

Таблица 2

**Частота встречаемости протромботических полиморфизмов генов
коагуляционных факторов и ферментов фибринолиза**

Ген (%) / группа		1	2	3	4	5	6
FGB	AA	7,7	7,5	9,0	6,7	13,5**	5,9**
	GA	29,5	42,5	29,9	29,2	27,0	30,3
	AA+GA	37,2	50,0	38,9	35,9	40,5	36,2
FII	AA	0	0	0	0	0	0
	GA	5,4	2,5	5,5	5,3	2,3	6,4
	AA+GA	5,4	2,5	5,5	5,3	2,3	6,4
FV	AA	1,2*	0*	2,7**	0**	4,5*	0*
	GA	15,4*	0*	16,2	14,7	22,7*	12,8*
	AA+GA	16,6*	0*	18,9	14,7	27,2*	12,8*
FVII	AA	1,9	0	3,0	1,1	2,6	1,7
	GA	17,7	25,0	25,0*	12,2*	28,2*	14,3*
	AA+GA	19,6	25,0	28,0*	13,3*	30,8*	16,0*
FXII	AA	6,5	17,5	6,3	6,6	12,5	5,0
	GA	42,7	40,0	41,7	43,4	29,2	46,0
	AA+GA	49,2	57,5	48,0	50,0	41,7	51,0
PAI1	4G4G	21,3	15,0	22,1	20,6	21,1	21,3
	5G4G	51,9	57,5	52,9	51,1	50,0	52,5
	4G4G+5G4G	73,2	72,5	75,0	71,7	71,1	73,8
PLAT	TT	4,4	7,5	7,4	2,2	10,3**	2,5**
	CT	33,8	47,5	27,9	38,0	20,5	38,0
	TT+CT	38,2	55,0	35,3	40,2	30,8	40,5
PLI	BB	7,1	10,0	3,1*	10,1*	5,6	7,6
	AB	35,7	37,5	32,3	38,2	22,2	39,8
	BB+ AB	42,8	47,5	35,4	48,3	27,8	47,4

FGB – фибриноген, FII – протромбин, FV - V фактор свертываемости крови, FVII - фактор коагуляции VII, FXII - XII коагуляционный фактор, PAI1 - ингибитор активатора плазминогена, PLAT - тканевой активатор плазминогена, PLI – антиплазмин.

Группы: 1 – пациенты с тромбозом глубоких вен, 2 – контроль, 3 – пациенты с «ранними» венозными тромбозами, 4 – пациенты с венозными тромбозами старше 45 лет, 5 – пациенты с идиопатическими венозными тромбозами, 6 – пациенты со спровоцированными венозными тромбозами.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,1$

встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Для расчёта коэффициента «отношения шансов» (O.R. – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (C.I. – confidence interval) и р-значения использована компьютерная программа, доступная на сайте <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Кроме того, рассчитывался критерий χ^2 для долей) для оценки разницы долей по про-

грамме «БИОСТАТ» [14].

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования преимущественно совпадают с литературными данными. Так, наиболее значимые и достоверные отличия частот встречаемости определены для мутации Лейден V коагуляционного фактора (таблица 2). Этот полиморфизм не был выявлен в группе контроля, а среди пациентов с тромбозом глу-

боких вен нижних конечностей определялся с частотой до 15,4% в состоянии гетерозиготы и 1,2% – гомозиготы ($p < 0,05$), что по распределению Харди-Вайнберга увеличивает риск развития заболевания для носителей аллеля, особенно в гомозиготном состоянии, до 15–16 раз ($p < 0,01$). При изучении распределения данного полиморфизма внутри подгрупп пациентов с флеботромбозом выявлено, что гомозиготные носители мутантного аллеля имеют в 6 раз выше риск развития венозного тромбоза в возрасте до 45 лет ($O.R.=6,7$; $p=0,1$), и в 16–17 раз выше риск развития идиопатического флеботромбоза ($O.R.=16,8$; $p=0,01$). Само носительство мутантного полиморфизма FV Лейден как гомо- так и гетерозиготное увеличивало риск развития идиопатического венозного тромбоза до 3-х раз ($O.R.=3,4$; $p < 0,01$).

Остальные гены факторов плазменного звена гемостаза не показали столь выраженной и достоверной корреляции с развитием венозной тромбоэмболии (таблица 2). Интересные данные получены по VII коагуляционному фактору, мутантный полиморфизм которого по данным литературы предрасполагает к гемофилическим состояниям. У пациентов с «ранними» и идиопатическими венозными тромбозами он определялся достоверно чаще ($p < 0,1$), что увеличивало риск развития венозной тромбоэмболии у пациентов данных групп до 2–3 раз ($p < 0,05$).

Развитие идиопатического венозного тромбоза провоцировало гомозиготное носительство аллеля 455A гена фибриногена ($O.R.=2,6$; $p < 0,1$). Что касается распределения полиморфизма G20210A гена протромбина, то, вопреки литературным данным, достоверной ассоциации с развитием тромбоза глубоких вен выявлено не было. Возможно, это связано либо с особенностями популяции г. Новосибирска, либо с ещё недостаточной выборкой.

В литературе, на настоящий момент, недостаточно широко освещена роль полиморфизмов генов ферментов фибринолиза в развитии венозной тромбоэмболии. В нашем исследовании выявлены достоверные отличия во встречаемости полиморфизма C-7351T тканевого активатора плазминогена в гомозиготном состоянии у пациентов с идиопатическими венозными тромбозами, в сравнении со спровоцированными (10,3% и 2,5% соответственно, $p < 0,1$). Полиморфизм 675G/5G ингибитора активатора плазминогена, имеющий доказанное значение в развитии артериального тромбоза, не показал достоверного влияния на риск развития тромбоза венозного, хотя и определён у пациентов с флеботромбозом в гомозиготном состоянии чаще, чем в контрольной группе (21,3% и 15,0% соответственно). Мутантный аллель гена антиплазмина, возможно, играет протекторную роль в развитии венозной тромбоэмболии, поскольку выявлен у пациентов с флеботромбозами с меньшей частотой, чем в контрольной группе, а у пациентов младшей возрастной группы в гомозиготном состоянии он уменьшал риск развития заболевания до 4–5 раз ($O.R.=4,9$; $p=0,03$).

Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла не показали значимого влияния на развитие венозного тромбоза (таблица 3). Только аллель 677T гена метилентетрагидрофолат редуктазы в гомозиготном состоянии достоверно чаще определялся в группе пациентов с идиопатическим венозным тромбозом, что увеличивало риск последнего до 3,5 раз ($O.R.=3,6$; $p < 0,05$). Само носительство данного аллеля увеличивало риск развития венозного тромбоза до 1,5–2 раз ($p < 0,05$). Протромботические полиморфизмы остальных изучаемых генов хотя и имеют тенденцию к увеличению частоты встречаемости у пациентов с флеботромбозами, но она не до-

Таблица 3

**Частота встречаемости протромботических полиморфизмов генов ферментов
фолатного цикла**

Ген (%) / группа		1	2	3	4	5	6
	II	0	0	0	0	0	0
CBS	DI	13,1	20,5	14,0	12,5	9,7	14,0
	II+DI	13,1	20,5	14,0	12,5	9,7	14,0
	GG	29,1	33,3	31,0	27,7	39,0	25,8
MTHFD	AG	46,1	51,3	42,3	48,9	39,0	48,4
	GG+AG	75,2	84,6	73,3	76,6	78,0	74,2
	GG	16,0	5,1	17,5	14,9	22,6	14,2
MTHFR2	AG	41,7	53,8	42,1	41,4	38,7	42,5
	GG+AG	57,7	58,9	59,6	56,3	61,3	56,7
	TT	10,1	10,2	12,2	8,4	18,2*	7,2*
MTHFR1	CT	49,7*	28,2*	41,9	55,8	38,6	53,6
	TT+CT	59,8*	38,4*	54,1	64,2	56,8	60,8
	GG	4,5	2,6	6,3	3,3	5,4	4,3
MTR	AG	25,3	41,0	21,9	27,8	21,6	26,5
	GG+AG	29,8	43,6	28,2	31,1	27,0	30,8
	GG	21,6	23,1	19,4	23,2	21,4	21,6
MTRR	AG	53,9	58,9	54,2	53,7	57,1	52,8
	GG+AG	75,5	82,0	73,6	76,9	78,5	74,4

CBS – цистатион бета-синтаза, MTHFD – метилентетрагидрофолат дегидрогеназа, MTHFR – метилентетрагидрофолат редуктаза, MTR – метионин редуктаза, MTRR – метионин синтаза-редуктаза.

Группы: 1 – пациенты с тромбозом глубоких вен, 2 – контроль, 3 – пациенты с «ранними» венозными тромбозами, 4 – пациенты с венозными тромбозами старше 45 лет, 5 – пациенты с идиопатическими венозными тромбозами, 6 – пациенты со спровоцированными венозными тромбозами.

* $p \leq 0,05$

стоверна, и, видимо, проявляет себя только при сопутствующей гипергомоцистеинемии.

Тромбоцитарные гликопротеины, судя по всему, не имеют принципиального значения для развития венозного тромбоза, поскольку достоверной ассоциации полиморфизмов этих генов с заболеванием выявлено не было (таблица 4).

Кроме того, не было выявлено достоверной связи манифестации венозного тромбоза с общим количеством мутантных аллелей на одного индивидуума. Как для лиц контрольной группы, так и для пациентов с флеботромбозом в общем и по подгруппам в частности выявлено в среднем 0,5 мутантных полиморфизма генов коагу-

ляционных факторов и ферментов фибринолиза в гомозиготном и 2,5 в гетерозиготном состоянии. Для генов ферментов фолатного цикла эти данные равны примерно трём задействованным генам на индивидуума в соотношении гомозиготы:гетерозиготы – 1:2 соответственно. Число мутантных полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеинов – около 0,15 в гомозиготном и 0,75 в гетерозиготном состоянии на человека, также не зависимо от наличия венозного тромбоза и его особенностей в анамнезе.

На основании результатов генотипирования у пациентов с тромбозом глубоких вен проводилась коррекция комплексного консервативного лечения. Пациентам с

Таблица 4

**Частота встречаемости протромботических полиморфизмов генов факторов
тромбоцитарного гемостаза**

Ген (%) / группа		1	2	3	4	5	6
Gr1ba	ТТ	1,8	0	0	3,3	0	2,5
	СТ	3,1	0	5,7	1,1	2,5	3,3
	ТТ+СТ	4,9	0	5,7	4,4	2,5	5,8
Gr1a	ТТ	9,9	7,5	7,1	12,1	2,5	12,4
	СТ	47,8	57,5	51,4	45,1	60,0	43,8
	ТТ+СТ	57,7	65,0	58,5	57,2	62,5	56,2
Gr3a	СС	5,6	2,5	8,6	3,3	5,0	5,8
	ТС	25,5	17,5	25,7	25,3	25,0	25,6
	СС+ТС	31,1	30,0	34,3	28,6	30,0	31,4

Gr - тромбоцитарные гликопротеины 1ba, 1a, 3a

Группы: 1 – пациенты с тромбозом глубоких вен, 2 – контроль, 3 – пациенты с «ранними» венозными тромбозами, 4 – пациенты с венозными тромбозами старше 45 лет, 5 – пациенты с идиопатическими венозными тромбозами, 6 – пациенты со спровоцированными венозными тромбозами.

мутацией Лейден V коагуляционного фактора либо множественными протромботическими полиморфизмами терапия непрямыми антикоагулянтами назначалась не менее чем на год, а в некоторых случаях требовалось их пожизненное применение. При преимущественных нарушениях в системе ферментов фолатного цикла в обязательном порядке назначались витамины группы B и фолиевая кислота в поддерживающих дозах, а при выраженной сопутствующей гипергомоцистеинемии в инъекционной форме. За два года наблюдения и лечения у данных пациентов не выявлено эпизодов ретромбоза либо тромбоэмболии легочной артерии.

Выводы

1. У пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в сравнении с группой контроля достоверно выявлена повышенная частота встречаемости протромботических полиморфизмов генов: Фактора V свертывания (мутация Лейден), метилентетрагидрофолат редуктазы – C677T

2. У пациентов с тромбозом глубоких

вен нижних конечностей возрастной группы до 45 лет и пациентов с идиопатическими венозными тромбозами достоверно выявлено повышенная частота встречаемости протромботических полиморфизмов генов: фактора V свертывания (мутация Лейден), тканевого активатора плазминогена – C-7351T, promoter, метилентетрагидрофолатредуктазы – C677T, VII коагуляционного фактора G10976A, фибриногена – G455A.

3. Мутантный полиморфизм гена антиплазмина возможно снижает риск развития венозного тромбоза.

4. Полиморфизмы генов тромбоцитарных гликопротеинов не оказывают достоверного влияния на риск развития венозного тромбоза.

5. Риск развития венозного тромбоза повышают не столько общее количество задействованных генов, сколько единичные полиморфизмы, имеющие достоверное влияние на развитие этого заболевания, такие, как фактор V свертывания (мутация Лейден) и др.

6. На основании генотипирования возможна коррекция консервативной терапии у пациентов с уже свершившимся флебот-

ромбозом (длительное назначение прямых антикоагулянтов, назначение фолиевой кислоты и витаминов группы В).

7. На основании генотипирования возможно рекомендовать пациентам с врождённой тромбофилией усиленную антитромботическую профилактику при хирургической интервенции, беременности, послеродовом периоде и при сочетании с другими факторами риска.

8. Скрининговая тромбофилческая панель нуждается в дальнейшей коррекции (включение новых генетических детерминант). Необходимо дальнейшее изучение распространённости протромботических полиморфизмов у пациентов с венозными тромбозами и в здоровой популяции разных регионов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kamphuisen, P. W. Thrombophilia screening: a matter of debate / P. W. Kamphuisen, F. R. Rosendaal // *Neth. J. Med.* – 2004. – Vol. 62. – P. 180-187.
2. Флебология: руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
3. Котельников, М. В. Ведение больных с венозными тромбозами / М. В. Котельников. – М., 2006. – 102 с.
4. Thrombophilia as a multigenic disease / B. Zoller [et al.] // *Haematologica.* – 1999. – Vol. 84, N 1. – P. 59-70.
5. Rosendaal, F. R. Heritability of clotting factors and the revival of the prothrombotic state / F. R. Rosendaal, E. G. Bovill // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 638-639.
6. Seligsohn, U. Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis / U. Seligsohn, A. Lubetsky // *The new England Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 16, N 344. – P. 1222-1231.
7. Tripodi, A. Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia / A. Tripodi // *Mol. Diagn.* – 2005. – Vol. 9, N 4. – P. 181-186.
8. Green, D. Genetic hypercoagulability: screening should be an informed choice / D. Green // *Blood.* – 2005. – Vol. 98, N 1. – P. 20.
9. Baglin, T. Management of thrombophilia: who to screen? / T. Baglin // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2003. – Vol. 33. – P. 401-404.
10. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease / F. R. Rosendaal // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1167-1173.
11. Mannuccio Mannucci, P. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members / P. Mannuccio Mannucci // *Blood.* – 2006. – Vol. 98, N 1. – P. 21-22.
12. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study / O. Wu [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2006. – Vol. 10, N 11. – P. 1-110.
13. Маниатис, Т. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 480 с.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 462 с.

Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,
г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 25/4,
ЦНМТ,
тел. раб: 8-383-363-01-92; 8-960-794-64-65,
e-mail: ksuss-vot@ngs.ru,
Севостьянова К.С.

Поступила 10.03.2010 г.