

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ

Ю.Г. Лугачёва, И.В. Кулагина, И.А. Ковалёв, Е.В. Кривощёков, О.С. Янулевич, И.В. Плотникова, Т.Е. Суслова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск  
E-mail: julialugacheva@mail.ru

## THE DISTRIBUTION OF ALLELIC POLYMORPHISMS OF BLOOD CLOTTING FACTOR GENES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE WITH SINGLE VENTRICLE MALFORMATIONS

Yu.G. Lugacheva, I.V. Kulagina, I.A. Kovalev, E.V. Krivoshchekov, O.S. Yanulevich, I.V. Plotnikova, T.E. Suslova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель исследования: проанализировать распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов факторов системы гемостаза и тромбоцитарных мембранных гликопротеинов у 102 детей с врожденным пороком сердца (ВПС) с функционально единственным желудочком (ФЕЖС) и 89 здоровых детей. У 99 (97,1%) детей с ВПС выявлялся "дикий" тип (GG) гена фактора II, гетерозиготный (GA) – у 3 (2,9%), гомозиготный (AA) – (0%). Носителями "дикого" типа гена фактора V (GG) было 96 (94,1%) детей, гетерозиготного (GA) – 6 (5,9%), гомозиготного по мутантному аллелю (AA) – (0%). В группе детей с ВПС у 74 (72,5%) отмечалось носительство "дикого" типа (GG) гена фактора VII, у 24 (23,5%) – гетерозиготного (GA), а у 4 (4,0%) – гомозиготного (AA). "Дикий" (GG) вариант генотипа фактора XIII выявлялся у 52 (51,0%) детей, у 44 (43,1%) – гетерозиготный (GT), а у 6 (5,9%) – гомозиготный (TT) генотип. Полиморфизм гена фактора FGB распределился у детей с ВПС следующим образом: у 53 (52,0%) – "дикий" тип (GG), у 40 (39,2%) – гетерозиготный (GA), у 9 (8,8%) – гомозиготный генотип. При изучении аллельных вариантов гена PAI-1 у 15 (14,7%) детей с ВПС определялся "дикий" тип (5G5G), у 50 (49,0%) – гетерозиготный (5G4G), у 37 (36,3%) – гомозиготный (4G4G) генотип. Исследование гена тромбоцитарного гликопротеина GP Ia-IIa выявило у 45 (44,1%) детей с ВПС носительство "дикого" типа (CC), у 41 (40,2%) – гетерозиготного (CT), 16 (15,7%) – гомозиготного (TT) варианта. Полиморфизм GP IIa-IIIb распределился у детей с ВПС следующим образом: "дикий" тип (TT) определялся у 77 (75,5%), у 22 (21,6%) – гетерозиготный (TC), у 3 (2,9%) – гомозиготный (CC) генотипы. Распределение генотипов у детей с ФЕЖС не отличалось от такового в группе здоровых детей и было сопоставимо с частотой встречаемости в европейской популяции.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, факторы системы гемостаза, рецептор тромбоцитов, врожденный порок сердца, дети.

The aim of the study was to analyze the distribution of genotypes and alleles of genetic polymorphisms of blood clotting factor and platelet membrane glycoproteins in 102 children with congenital heart disease (CHD) with single ventricle malformations and in 98 healthy children. Wild type (GG) of factor II was detected in 99 children (97.1%) with CHD; heterozygous type (GA) of factor II was detected in 3 patients (2.9%); no children had homozygous type. Factor V wild type (GG) genotype was detected in 96 patients (94.1%); heterozygous type (GA) was found in 6 patients (5.9%); no children were homozygous for mutant allele (0%). In group of children with CHD, wild type (GG) of factor VII was found in 74 patients (72.5%); heterozygous type (GA) was present in 24 patients (23.5%); and homozygous type (AA) was present in 4 patients (4.0%). Fifty two patients (51.0%) had wild type (GG) genotype for factor XIII; 44 patients (43.1%) had heterozygous genotype (GT); and 6 patients (5.9%) had homozygous genotype (TT). Genetic polymorphism of factor FGB was distributed in children with CHD as follows: 53 children (52.0%) had wild type (GG); 40 children (39.2%) had heterozygous genotype (GA); and 9 children (8.8%) had homozygous genotype (AA). The study of allelic variants of PAI-1 gene in CHD group showed the presence of wild type (5G5G) in 15 children (14.7%), heterozygous genotype (5G4G) in 50 children (49.0%), and homozygous (4G4G) genotype in 37 children (36.3%). The study of platelet membrane glycoprotein GP Ia-IIa gene demonstrated that 45 (44.1%) children with CHD were carriers of wild type (CC), 41 (40.2%) patients had heterozygous type (CT), and 16 children (15.7%) had homozygous (TT) genotype. There were no significant differences in genotype distributions between children with CHD and healthy children. Frequencies of the genotypes corresponded to those in European population.

**Key words:** genetic polymorphism, blood clotting factor, platelet membrane glycoprotein, congenital heart disease, children.

### Введение

Большинство случаев смерти детей от болезней системы кровообращения приходится на органические поражения, ВПС и сосудов. Среди всех случаев ВПС около

5% составляют критические пороки с ФЕЖС [25].

Одной из сложных проблем в этой группе пациентов является развитие венозных тромбозов различной локализации на этапах гемодинамических коррекций ФЕЖС.

Венозные тромбозы и тромбоэмболии в 25% случаев становятся причиной летального исхода у пациентов с ФЕЖС [20, 21].

В настоящее время интенсивно изучаются этиология, патогенез и клиника наследственных и приобретенных тромбофилий у взрослых [4, 9]. Относительно детской популяции, в том числе и детей с ВПС, данные исследования немногочисленны [13, 16]. Однако нет сомнения в том, что сочетание гемодинамических нарушений у пациентов с ВПС с наследственными аномалиями свертывающей системы является определяющим фактором для развития тромбофилических осложнений у детей с ВПС, в том числе и у успешно прооперированных пациентов. Исследование полиморфизма генов, участвующих в системе свертывания крови, является актуальным с точки зрения оценки риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями сердца [19, 31].

Тромбофилическое состояние в настоящее время рассматривают как повышенную склонность организма к развитию тромбозов или внутрисосудистому свертыванию крови, обусловленную нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением свойств отдельных ее звеньев [1, 17]. Данные о роли большей части генетических полиморфизмов в формировании индивидуальной предрасположенности к тем или иным тромботическим проявлениям остаются весьма противоречивыми [2]. Остаются нерешенными в клинической практике вопросы о целесообразности диагностики определенных полиморфизмов, что в значительной мере объясняется недостаточным количеством исследований, направленных на установление корреляционных связей между риском развития тромботического процесса, особенностями его клинического течения и наличием определенных маркеров в генотипе пациента.

Несмотря на актуальность проблемы, до настоящего времени имеются лишь единичные описания результатов исследования наследственных аномалий свертывающей системы у детей с ВПС.

## Материал и методы

В работе проанализированы данные изучения аллельных вариантов генов системы гемостаза у 191 ребенка в возрасте от периода новорожденности до 14 лет, из которых 102 пациента с ВПС с ФЕЖС и 89 здоровых детей. Группы детей были сравнимы между собой: средний возраст детей в группе с ВПС составил 3,3 (0,6; 5,0) года; в группе здоровых детей – 2,6 (1,25; 7,0) года.

Материалом исследования являлась цельная стабилизированная кровь. Образцы ДНК пациентов были исследованы на наличие однонуклеотидных полиморфизмов в генах факторов системы гемостаза: фактора II протромбина (20210 G>A), фактора V Лейден (1691 G>A), фактора VII (10976 G>A), фактора XIII (163 G>T), фактора GB (-455 G>A), ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (-675 5G>4G), тромбоцитарного рецептора коллагена – ITGA2 GP Ia–IIa (807 C>T), тромбоцитарного рецептора фибриногена – ITGB3 GP IIb–IIIa (1565 T>C). Генотип определяли методом полимеразной цепной реакции с

использованием коммерческих наборов реагентов (ДНК-Технология, Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 20.0. Сравнения частот аллелей и генотипов между исследованными выборками проводили, используя критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при достижении уровня значимости  $p < 0,05$ . При описании количественных данных использовались: медиана и интерквартильный размах между значениями 25–75-го процентиля. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведения молекулярно-генетических исследований исследуемых генов факторов системы у обследованных пациентов представлены в таблице.

Частота встречаемости гетерозиготной мутации GA в гене фактора II в исследуемых группах составила 2,9 и 2,2% соответственно, что согласуется с частотой встречаемости данной мутации в европейской популяции (1–4%). Гомозиготная мутация AA гена фактора F II в исследуемых группах не встречалась. Известно, что носительство мутантного аллеля 20210 A является значимым фактором риска тромбозов и инсультов у детей и лиц молодого возраста [8, 13]. Доказано, что генотип 20210 GA гена F II встречается у 6–9% новорожденных с ишемическими инсультами, а риск развития инсультов у детей с полиморфизмом G20210A гена FII в 5 раз выше, чем без нее. Данная мутация повышает риск развития венозных тромбозов до 4,0, а по некоторым сведениям – до 30,0 раз по сравнению с носителями “дикого” аллеля (нормальной гомозиготы) [3, 22].

Частота встречаемости гетерозиготной мутации GA гена фактора V в группе детей с ФЕЖС составила 5,9%, в группе здоровых детей – 1,1%. По данным литературы, полиморфизм G1691A гена F V в гетерозиготном состоянии встречается у 3–5% европейцев. Гомозиготной мутации гена фактора V в исследуемых группах выявлено не было. При гетерозиготном носительстве полиморфизма фактора V Лейден риск развития тромбоза возрастает в 3–8 раз, а при носительстве генотипа 1691 AA увеличивается в 50–80 раз [5, 6, 10, 11, 14, 32]. По результатам российских исследований, Лейденская мутация выявляется у 6,5% среди новорожденных детей, перенесших ишемический инсульт [13]. По данным Bick R.L., в генезе венозных тромбозов ведущими причинами являются мутационные повреждения гена фактора V и гена протромбина (аллель 20210A), а риск развития тромботических осложнений особенно высок при сочетании данных мутаций. В нашем исследовании сочетания мутаций гена фактора V и гена протромбина у обследованных пациентов не выявлено.

В группе с ФЕЖС в 23,5% случаев выявлено гетерозиготное носительство GA гена фактора VII, в группе здоровых детей – 18,0%, а гомозиготное AA – в 4,0 и 4,5% случаев соответственно. Встречаемость полиморфной замены Arg353Gln 10976 G/A в популяциях варьирует от

Таблица

**Распределение и частота встречаемости аллельных вариантов генов факторов системы гемостаза у обследованных пациентов**

Гены	Мутация/ полиморфизм	Генотипы	Группа детей с ВПС (n=102)		Группа здоровых детей (n=89)		Критерий Фишера/ $\chi^2$
			Распределение генотипа (%)	Частота аллеля	Распределение генотипа (%)	Частота аллеля	
FII	G 20210 A	GG	97,1	G=0,99 A=0,01	97,8	G=0,99 A=0,01	F=(-) $p=0,564$
		GA	2,9		2,2		
		AA	0		0		
FV	G 1691 A	GG	94,1	G=0,97 A=0,03	98,9	G=0,99 A=0,01	F=(-) $p=0,084$
		GA	5,9		1,1		
		AA	0		0		
FVII	G 10976 A	GG	72,5	G=0,84 A=0,16	77,5	G=0,87 A=0,13	F=0,948 $p=0,619$
		GA	23,5		18,0		
		AA	4,0		4,5		
FXIII	G 163 T	GG	51,0	G=0,73 T=0,27	58,4	G=0,77 T=0,23	F=1,108 $p=0,598$
		GT	43,1		37,1		
		TT	5,9		4,5		
FGB	G - 455 A	GG	52,0	G=0,72 A=0,28	65,2	G=0,79 A=0,21	$\chi^2=3,418$ $p=0,176$
		GA	39,2		28,1		
		AA	8,8		6,7		
PAI-1	5G - 675 4G	5G5G	14,7	5G=0,39 4G=0,61	19,1	5G=0,46 4G=0,54	$\chi^2=1,663$ $p=0,433$
		5G4G	49,0		52,8		
		4G4G	36,3		28,1		
ITGA2	C 807 T	CC	44,1	C=0,64 T=0,36	46,1	C=0,67 T=0,33	$\chi^2=0,803$ $p=0,690$
		CT	40,2		42,7		
		TT	15,7		11,2		
ITGB3	T 1565 C	TT	75,5	T=0,86 C=0,14	74,2	T=0,87 C=0,13	F=0,916 $p=0,696$
		TC	21,6		24,7		
		CC	2,9		1,1		

Примечание: сравнение контрольных и опытных частот проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  на непрерывность при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводилось с использованием точного критерия Фишера.

10 до 20%. В литературе представлены противоречивые данные о полиморфизме гена фактора VII. Одни авторы указывают на повышение риска формирования тромбозов, другие имеют на этот счет диаметрально противоположное мнение [15].

Для фактора XIII гетерозиготный генотип GT был обнаружен в 43,1% случаев в группе с ФЕЖС и в 37,1% – в группе здоровых детей, а гомозиготный TT генотип – в 5,9 и 4,5% случаев соответственно. Частота встречаемости генотипов G/T, T/T гена фактора XIII составляет 12–20% в европейской популяции. Носительство полиморфной замены ассоциируется с антитромботическим эффектом как в венах, так и в артериях, т.е. с уменьшением риска венозного и артериального тромбоза. Генам факторов F VII и F XIII уделяется особое внимание при оценке риска тромбоэмболии и инфаркта миокарда (ИМ). Снижение активности данных факторов, по мнению ряда авторов, способствует уменьшению процесса тромбообразования [4, 26].

В группе обследованных пациентов с ФЕЖС гетерозиготный генотип GA фактора GB диагностирован в 39,2% случаев, в группе здоровых детей – в 28,1%, а гомозиготный генотип AA – в 8,8 и 6,7% случаев соответственно. Вариант G-455A в гене фибриногена обуславливает по-

вышенную транскрипцию гена и, соответственно, приводит к повышенному уровню фибриногена в крови, что влечет за собой увеличение вероятности возникновения тромбов, повышение в 2,6 раза риска развития инсульта с многоочаговостью поражений [4, 7]. Частота встречаемости генотипов G/A, A/A встречается в популяции от 5 до 20% [11, 12, 24].

Одной из причин снижения фибринолитической активности крови у пациентов с тромбозами является полиморфизм 4G(-675)5G гена PAI-1. В 49,0% случаев с ФЕЖС определялся гетерозиготный генотип 5G4G гена ингибитора активности плазминогена типа I, в 52,8% – в группе здоровых детей; гомозиготный 4G4G генотип – в 36,3 и 28,1% случаев соответственно. Распространенность в популяции носительства генотипа 4G(-675)4G, по данным разных авторов, составляет от 5 до 30%, следовательно, риск тромбозов у таких пациентов возрастает в 1,7 раз. Показано, что концентрация PAI-1 в плазме у носителей аллеля 4G(-675) на 25% выше, чем у носителей аллеля 5G [28].

В группе с ФЕЖС в 40,2% случаев выявлен гетерозиготный CT генотип в гене рецептора тромбоцитов для коллагена GP Ia-IIa, в группе здоровых – в 42,7%, а гомозиготный TT генотип – в 15,7 и 11,2% случаев соответ-

ственно. Полиморфизм рецептора тромбоцитов для коллагена GP Ia-IIa вызывает повышение адгезии тромбоцитов, что в 2,8 раза повышает риск развития ИМ, ишемического инсульта, тромбоэмболических заболеваний, постангиопластических и послеоперационных тромбозов. Частота встречаемости генотипов C/T, T/T в европейской популяции составляет 8–15% [9, 18, 29].

В гене рецептора тромбоцитов для фибриногена GP IIa-IIIb гетерозиготный TC генотип определялся в 21,6% случаев с ФЕЖС, в 24,7% – в группе здоровых детей, а гомозиготный CC генотип – в 2,9 и 1,1% случаев соответственно. Полиморфизм рецептора тромбоцитов для фибриногена GP IIb-IIIa сопровождается повышением склонности тромбоцитов к адгезии и агрегации, увеличением риска тромбообразования, а также сопровождается снижением эффективности от применения дезагрегантов [27, 30]. Частота встречаемости генотипов T/C, C/C в европейской популяции составляет 20–30%.

При анализе частот встречаемости генотипов между пациентами с ФЕЖС и группой здоровых детей по всем исследуемым полиморфизмам не было выявлено статистически значимых различий.

## Заключение

В работе проанализирована частота встречаемости аллельных вариантов генов факторов системы гемостаза у пациентов с ВПС с ФЕЖС и у здоровых детей. Распределение генотипов у детей с ФЕЖС не отличалось от такового в группе здоровых детей и было сопоставимо с частотой встречаемости в европейской популяции. Принимая во внимание многоэтапность и сложность хирургической коррекции ВПС с ФЕЖС, пациенты имеют повышенный риск тромботических и геморрагических осложнений как на любом из этапов хирургической коррекции, так и при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов. Кроме того, повышенный риск тромбообразования связан с использованием синтетических сосудистых протезов, изменениями в профиле венозного кровотока, возможной полицитемией. Аллельный полиморфизм генов – участников гемостатических реакций, ассоциированных с нарушениями системы гемостаза, можно рассматривать как неблагоприятный фон, на котором возможно развитие тромбофилических состояний.

## Литература

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и др. Физиология системы гемостаза. – М.: Медицина, 1995. – 244 с.
2. Баранов В.С., Баранова В.Е., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены “предрасположенности”: Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Березовский Д.П. Молекулярно-генетические основы тромбофилий // Гематология и трансфузиология. – 2008. – Т. 53. – № 6. – С. 36–41.
4. Васькова Е.С. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 5. – С. 49–53.
5. Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов // Тромбоз гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 3–14.
6. Гайфуллина Р.Ф. Роль генетического полиморфизма в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 663–667.
7. Жданова Л.В. Причины ишемических инсультов у детей и подростков // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 88–90.
8. Зорилова И.В., Иллариошкин С.Н., Ефимов В.С. и др. Генетически обусловленные тромбофилические состояния как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – № 18. – С. 17–25.
9. Капустин С.И. Наследственная тромбофилия как полигенная патология // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 2. – С. 24–34.
10. Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 2007. – 145 с.
11. Козлова Т.В. Наследственные дефекты в системе гемостаза как факторы риска тромбообразования. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2006. – 148 с.
12. Лемаева И.В. Тромбоэмболия легочной артерии и флелотромбозы у пациентов с тромбофилическими состояниями. Факторы риска, диагностика, лечение: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 124 с.
13. Львова О.А. Генетически детерминированные нарушения гемостаза как причина ишемических инсультов у детей // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2011. – № 12. – С. 3–9.
14. Павленко О.А. Распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4(2). – С. 80–85.
15. Подчерняева К.С. Тромбоз в педиатрической практике // Врач. – 2006. – № 9. – С. 20–23.
16. Строзенко Л.А. Гендерные особенности качества жизни и состояния здоровья подростков // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 3. – С. 51–54.
17. Суслина З.П. Тромбозы и эмболии при ишемическом инсульте // Врач. – 2001. – № 8. – С. 3–5.
18. Урсуненко Е.В. Современный взгляд на тромбофилию // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 94, № 3. – С. 127–129.
19. Abu-Amer K.K., Owaidah T.M. Severe type 1 protein C deficiency with neonatal purpura fulminans due to a novel homozygous mutation in exon 6 of the protein C gene // Thromb. Haemost. – 2006. – No. 4. – P. 922–923.
20. Airan B., Sharma R., Chowdhury U.K. et al. Univentricular repair: is routine fenestration justified? // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 69. – P. 1900–1906.
21. Azakie A., McCrindle B.W., Arsdell G.V. et al. Extracardiac versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 122. – P. 1219–1228.
22. Aznar J., Mira Y., Vaya A. et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 91, No. 5. – P. 1031–1034.
23. Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response // Seminars in Thrombosis & Hemostasis. – 1996. – Vol. 22. – P. 69–88.
24. Couturaud P., Kearon C. Predictors of thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 16, No. 5. – P. 453–458.
25. Franklin R.C.G. Double-inlet ventricle presenting in infancy. Survival without definitive repair // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.

- 1991. – Vol. 101. – P. 767.
26. Gushman M., Meara E.O. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology // Blood. – 2009. – No. 114. – P. 2878–2883.
27. Kunicki T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease // Arterioscler. Thromb. Vase Biol. – 2002. – Vol. 22, No. 1. – P. 14–20.
28. Makris M. Thrombophilia: grading the risk // Blood. – 2009. – Vol. 113, No. 21. – P. 5038–5039.
29. Mannucci P.M., Poiler L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy // British Journal of Haematology. – 2001. – Vol. 114, No. 2. – P. 258–270.
30. Marks S.D., Massicotte M.P. Neonatal renal venous thrombosis: clinical outcomes and prevalence of prothrombotic disorders // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 146, No. 6. – P. 811–816.
31. Poli D., Zanazzi M., Antonucci E., Bertoni E. et al. Renal transplant recipients are at high risk for both symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 988–992.
32. Rezaie A.R. Regulation of the protein C anticoagulant and anti-inflammatory pathways // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol. 17, No. 19. – P. 2059–2069.

Поступила 20.04.2015

#### Сведения об авторах

- Лугачёва Юлия Геннадьевна**, врач клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: julialugacheva@mail.ru.
- Кулагина Ирина Владимировна**, канд. мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: ikulagina@yandex.ru.

**Ковалёв Игорь Александрович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий отделом детской кардиологии и аритмологии Обособленного структурного подразделения – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России.  
Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2.  
E-mail: kovalev@pedklin.ru.

**Кривошеков Евгений Владимирович**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением 2 НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: Kev@cardio.tsu.ru.

**Янулевич Ольга Сергеевна**, канд. мед. наук, врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения 2 НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: Olya@cardio-tomsk.ru.

**Плотникова Ирина Владимировна**, докт. мед. наук, и/о руководителя отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: ivp@cardio-tomsk.ru.

**Суслова Татьяна Евгеньевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск ул. Киевская, 111а.  
E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.