

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

[А.С. Петриков¹, Я.Н. Шойхет¹, В.И. Белых¹, Е.Ф. Котовицкова¹, И.Г. Перегудова¹, Г.И. Костюченко²](#)

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России (г. Барнаул)

²Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН (г. Новосибирск)

В проспективном исследовании у 261-го пациента (139 мужчин и 122 женщины) с верифицированными венозными тромбоэмболическими осложнениями и группе контроля были изучены 11 ДНК-полиморфизмов. Установлено, что носительство мутаций генов фактора V_{Leiden} увеличивает общий риск (common oddis ratio) возникновения и развития ВТЭО до 14,9 раз, фибриногена (FGβ 455 G→A) — до 4,9 раз, протромбина (FII 20210 G→A) — до 2,8 раз, ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I 675 4G→5G) — до 1,6 раз, гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T→C) — до 1,6 раз, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C→T) — до 1,2 раз, что позволяет их рекомендовать для внесения в генетическую панель тестирования при ВТЭО.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), тромбогенные ДНК полиморфизмы, риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Петриков Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии им. И. И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС лечебного факультета, зам. декана ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: petricov_alex@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И. И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС лечебного факультета ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, рабочий телефон: 8 (385-2) 366-165

Белых Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vib54@rambler.ru

Костюченко Геннадий Иванович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения РАМН, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Котовщикова Елена Федоровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vib54@rambler.ru

Перегудова Ирина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, e-mail: vib54@rambler.ru

Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются важнейшей проблемой современной медицины, значение которой в практике врача переоценить сложно. В России ежегодно венозный тромбоз возникает более чем у 240 000 человек, а у 100 000 человек развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). При этом у 50–100 больных на 100 000 населения в год ТЭЛА носит фатальный характер [1]. Согласно классической триаде Р. Вирхова, причиной развития тромбозов могут служить: 1 — изменение состава и свойств крови, 2 — патология кровеносных сосудов, 3 — нарушение тока крови [2]. В последующем эти основополагающие представления были существенно конкретизированы и дополнены. В частности, были уточнены основные факторы тромбогенного риска и механизмы формирования так называемых тромбофилических состояний, т.е. тех наследственных (генетически обусловленных) или приобретенных сдвигов в гемореологии и системе гемостаза, которые создают высокий риск развития тромбозов и тромбоэмболий, в том числе у лиц сравнительно молодого возраста [3–6].

Большинством ученых признается связь эпизодов венозного тромбоза с носительством врожденных факторов тромбогенного риска [7–9]. Рост числа тромбофилических состояний, отмечаемый в последние годы, открытие новых видов тромбофилий, исследования, направленные на изучение роли гиперкоагуляционных нарушений и сдвигов в системе гемостаза свидетельствуют о важности и необходимости изучения этой патологии [10]. Понимание наследственных причин возникновения ВТЭО позволит дифференцированно подходить к вопросам диагностики и лечения, а также профилактики возникновения и рецидива венозных тромбоэмболических осложнений.

Целью данного исследования явилось изучение влияния различных ДНК-полиморфизмов на риск возникновения и развития ВТЭО.

Материалы и методы. В исследование случай-контроль были включены 261 пациент (основная группа) с документально подтвержденными ВТЭО в возрасте от 17 до 69 лет (средний возраст $39,2 \pm 1,4$ года), находившимися на стационарном лечении в отделениях сосудистой хирургии кафедры факультетской хирургии с курсом ФПК и ППС (ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД и КГБУЗ «Городская больница № 5» г. Барнаула). Больные отбирались последовательно, слепым методом. Критерием включения в основную группу служило наличие ВТЭО, документально подтвержденного при дуплексном сканировании в В-режиме. Критериями исключения из данной группы были онкологические заболевания, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства, острые инфекции, возраст пациентов старше 70 лет. В группу контроля вошли относительно здоровые лица в возрасте от 20 до 67 лет, у которых не было ВТЭО. Для

каждого изучаемого ДНК-полиморфизма была сформирована самостоятельная группа контроля.

Диагностика включала в себя исследование 11-ти генетических ДНК-полиморфизмов: фактора I — фибриногена (FG β 455 G→A), фактора II — протромбина (FII 20210 G→A), фактора V_{Leiden} (FV 1691 G→A), фактора VII (FVII 10976 G→A), ингибитора активатора плазминогена типа I — (PAI-I 675 4G→5G), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C→T), метионинсинтетазы (MTR 2756 A→G), метионинсинтетаза-редуктазы (MTRR 66 A→G), гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T→C); гена, участвующего в метаболизме фолиевой кислоты (RFC-1 80 G→A) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE 287 bp I→D).

Для определения прогностической значимости выбранных молекулярно-генетических изменений проведен анализ результатов генотипирования больных основной и контрольной групп. В качестве материала для генетических исследований была использована периферическая кровь. Частоты встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Статистическая значимость различий встречаемости генотипов в анализируемых группах оценивалась по критерию z — χ^2 для долей. 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 встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR — oddis ratio) с 95 % доверительным интервалом (CI — confidence interval) и p — значения проводилось с помощью компьютерной программы, доступной в Интернете на сайте: <http://ing2.helmholtz-muenchen.de/cgi.-bin/hw/hwa1.pl>.

Результаты исследования. Дизайн исследования составили 261 пациент (139 мужчин и 122 женщины) с верифицированным и документально подтвержденным ВТЭО. Среди обследованных у 27-ми пациентов был диагностирован тромбоз подкожных вен (ТПВ), у 106-ти пациентов — тромбоз глубоких вен (ТГВ), у 36-ти пациентов ТГВ сочетался с ТПВ, а у 92-х пациентов ТГВ осложнился ТЭЛА. При этом у 170-ти пациентов ВТЭО развились в возрасте 45 лет и младше (65,1 %). Подобная тенденция сохранялась как у мужчин (60,4 %), так и в большей степени у женщин (70,5 %). Средний возраст по группе у мужчин составил $41,2 \pm 2,2$ года, у женщин — $39,0 \pm 2,0$ года.

Изучение генов коагуляционного гемостаза выявило статистически значимые различия частот встречаемости аллелей для мутации фактора V_{Leiden} (F V 1691 G→A) (см. табл.). Установлено, что носительство гетерозиготной мутации GA фактора V_{Leiden} повышает риск развития ВТЭО в 9,6 раза (OR = 9,6; $p = 8,647e-07$), а носительство мутантного гомозиготного аллеля AA — в 10,4 раза (OR = 10,4; $p = 0,032$). При этом общий риск развития ВТЭО для этой мутации возрастает в 14,9 раза (common OR = 14,9; $p = 2,165e-07$).

Изучение частот встречаемости мутации протромбина (F II 20210 G→A) в анализируемых группах выявило, что при гетерозиготном носительстве аллеля GA риск ВТЭО увеличивается в 2,8 раза (OR = 2,8; $p = 0,026$), тогда как носительство мутантного гомозиготного аллеля AA, как в популяции здоровых лиц, так и у пациентов с ВТЭО не встречалось. В целом общий риск развития ВТЭО для мутации протромбина возрастает в 2,8 раза (common OR = 2,8; $p = 0,026$).

При анализе частот встречаемости мутаций фибриногена (FG β 455 G→A) установили, что носительство гетерозиготного аллеля GA повышает риск развития ВТЭО в 2 раза (OR =

2,0; $p = 0,050$), а гомозиготное носительство аллеля АА — в 18 раз ($OR = 18,0$; $p = 0,0047$). Установленный факт связан с тем, что в контрольной группе носительство мутантного гомозиготного аллеля АА не встречалось. В целом общий риск развития ВТЭО для мутации фибриногена возрастает в 4,9 раза (common $OR = 4,9$; $p = 0,0015$).

Изучение частот встречаемости мутаций гена тромбоцитарного звена гемостаза гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T→C) показало, что носительство гетерозиготного аллеля ТС повышает риск развития ВТЭО в 2,3 раза ($OR = 2,3$; $p = 0,012$), тогда как носительство гомозиготного аллеля СС не оказывает влияния на риск развития ВТЭО. В целом общий риск развития ВТЭО для мутации гликопротеина IIb/IIIa возрастает в 1,6 раза (common $OR = 1,6$; $p = 0,029$).

Статистически значимые отличия установлены в отношении частот встречаемости мутантных аллелей ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I 675 4G→5G) у пациентов с ВТЭО. Установлено, что носительство гетерозиготного аллеля 4G5G повышает риск развития заболевания в 2,2 раза ($OR = 2,2$; $p = 0,0009$), а носительство мутантного гомозиготного аллеля 5G5G — в 2,3 раза ($OR = 2,3$; $p = 0,0002$). Общий риск развития ВТЭО при наличии мутаций гена PAI-I возрастает в 1,6 раза (common $OR = 1,6$; $p = 0,0009$).

У больных с ВТЭО статистически значимых различий частот встречаемости ДНК-полиморфизмов для мутаций фактора VII (F VII 10976 G→A) по сравнению с группой контроля установлено не было.

Изучение частот встречаемости полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C→T) показало, что носительство гетерозиготного аллеля СТ повышает риск развития ВТЭО в 1,8 раза ($OR = 1,8$; $p = 0,011$), тогда как носительство гомозиготного аллеля ТТ не оказывает влияния на риск развития ВТЭО. Общий риск развития ВТЭО при наличии мутаций гена MTHFR возрастает в 1,2 раза (common $OR = 1,2$; $p = 0,141$).

Изучение частот аллелей других генов фолатной группы показало, что встречаемость мутаций в генах метионинсинтетазы (MTR 2756 A→G) и метионинсинтетазы-редуктазы (MTRR 66 A→G) не оказывает влияния на развитие ВТЭО. Аналогичным образом не установлено влияние на возникновение ВТЭО мутаций гена, участвующего в метаболизме фолиевой кислоты (RFC-1 80 G→A) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE 287 bp I→D).

Частота встречаемости ДНК-полиморфизмов у больных с ВТЭО и в контроле

Полимор- физм	Аллели	Частота встречаемости генотипа				OR	CI	p =
		Основная группа		Группа контроля				
		абс. число	%	абс. число	%			
<i>Фактор I</i> —455 G→A	—455 (G/G)	74	71.8	103	86.6	2.0	1,00-	0.050
	—455 (G/A)	23	22.4	16	13.4		4,04	
	—455 (A/A)	6	5.8	0	0.0	18.0	1,00-	
	(G/A)+(A/A)	29	28.2	16	13.4	2.5	325,5 1,27-	

							4,97	
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора I 455 G/A							4.9	0.0015
<i>Фактор II</i> <i>20210 G→A</i>	20210 (G/G) 20210 (G/A) 20210 (A/A) (G/A)+(A/A)	159 17 - 17	90.3 9.7 0.0 9.7	159 6 0 6	96.4 3.6 0.0 3.6	 2.8 1.0 2.8	1,08- 7,37 0,02- 50,70 1,08- 7,37	 0.026 1.00 0.026
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора II 20210 G/A							2.8	0.026
<i>Фактор V</i> <i>1691 G→A</i>	1691 (G/G) 1691 (G/A) 1691 (A/A) (G/A)+(A/A)	139 33 4 37	 18.8	161 4 0 4	97.6 2.4 0.0 2.4	 9.6 10.4 10.7	3,30- 27,64 0,55- 195,2 3,72- 30,80	8.647e- 07 0.023 1.312e- 07
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора V 1691 G/A							14.9	2.165e- 07
<i>Фактор VII</i> <i>10976 G→A</i>	10976 (G/G) 10976 (G/A) 10976 (A/A) (G/A)+(A/A)	146 15 1 16	90.1 9.3 0.6 9.9	140 22 1 23	85.9 13.5 0.6 14.1	 0.65 0.95 0.66	0,32- 1,31 0,05- 15,48 0,33- 1,31	 0.228 0.976 0.240
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора VII 10976 G/A							0.73	0.276
<i>PAI-I</i> <i>—675 4G→5G</i>	-675(5G/5G) -675(4G/5G) -675(4G/4G) (4G/5G)+(4G/4G)	71 72 29 101	41.3 41.9 16.8 58.7	101 46 18 64	61.2 27.9 10.9 38.8	 2.2 2.3 2.2	1,38- 3,59 1,18- 4,44 1,45- 3,47	 0.0009 0.012 0.0002
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для PAI-1 675 4G/5G							1.6	0.0009
<i>ITGB3</i> <i>1565 T→C</i>	1565 (T/T) 1565 (T/C) 1565 (C/C) (T/C)+(C/C)	84 34 6 40	67.7 27.4 4.9 32.3	91 16 4 20	82.0 14.4 3.6 18.0	 2.3 1.6 2.2	1,18- 4,47 0,44- 5,95 1,17- 4,00	 0.012 0.460 0.012
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для GpIIIa 1565 T/C							1.6	0.029
<i>MTHFR</i> <i>677 C→T</i>	677 (C/C) 677 (C/T)	92 72	53.5 41.9	118 52	64.8 28.6	 1.8	1,13-	0,011

	677 (T/T) (C/T)+(T/T)	8 80	4.7 46.5	12 64	6.6 35.2	0.9 1.6	2,78 0,33- 2,17 1,04- 2,45	0.742 0.029
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для MTHFR 677 C/T						1.2		0.141
<i>MTR</i> 2756 A→G	2756 (A/A) 2756 (A/G) 2756 (G/G) (A/G)+(G/G)	87 23 5 28	75.7 20.0 4.3 24.3	77 21 3 24	76.2 20.8 3.0 23.8	 1.0 1.5 1.0	0,49- 1,88 0,34- 6,37 0,55- 1,93	 0.927 0.600 0.920
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для MTR 2756 A/G						1.1		0.783
<i>MTRR</i> 66 A→G	66 (A/A) 66 (A/G) 66 (G/G) (A/G)+(G/G)	69 28 18 46	60.0 24.3 15.7 40.0	57 27 17 44	56.4 26.8 16.8 43.6	 0.85 0.87 0.86	0,45- 1,61 0,41- 1,85 0,50- 1,48	 0.632 0.726 0.596
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для MTRR 66 A/G						0.92		0.644
<i>RFC-1</i> 80 G→A	80 (G/G) 80 (G/A) 80 (A/A) (G/A)+(A/A)	74 8 2 10	88.1 9.5 2.4 11.9	60 2 0 2	96,8 3,2 0 3,2	 0.30 0.24 0.24	0,06- 1,50 0,01- 5,22 0,05- 1,16	 0.126 0.205 0.059
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для RFC-1 80 G/A						0.28		0.051
<i>ACE</i> 287 bp I→D	287 (I/I) 287 (I/D) 287 (D/D) (I/D)+(D/D)	74 8 2 10	88.1 9.5 2.4 11.9	60 2 0 2	96,8 3,2 0 3,2	 0.30 0.24 0.24	0,06- 1,50 0,01- 5,22 0,05- 1,16	 0.126 0.205 0.059
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для ACE 287 bp I/D						0.28		0.051

Выводы

1. При ВТЭО в генетическую панель тестирования ДНК-полиморфизмов необходимо включать исследования генетических дефектов факторов фибриногена (FGβ 455 G→A); V_{Leiden} (FV 1691 G→A); протромбина (F II 20210 G→A); ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I 675 4G→5G); гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T→C) и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C→T).
2. Носительство мутаций генов фактора V_{Leiden} (1691 G→A), увеличивает общий риск (common oddis ratio) возникновения и развития ВТЭО до 14,9 раз, фибриногена (FGb 455 G→A) — до 4,9 раз, протромбина (FII 20210 G→A) —

до 2,8 раз, ингибитора активатора плазминогена типа I (PAI-I 675 4G→5G) — до 1,6 раз, гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T→C) — до 1,6 раз, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C→T) — до 1,2 раз.

Список литературы

1. Илюхин Е. А. Тромбофилия и венозные тромбозы (обзор литературы) / Е. А. Илюхин, Г. Г. Прохоров, В. М. Жирновой // *Амбулаторная хирургия*. — 2006. — № 3 (23). — С. 3–8.
2. Virchow R. L. K. Thrombosis and embolie (1846–1856) / *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn. — P. 219–732.
3. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган. — М. : «Ньюдиамед», 2000. — 142 с.
4. Флебология : руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.] ; под ред. В. С. Савельева. — М. : Медицина, 2001. — 664 с.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев [и др.] // *Флебология*. — 2010. — Т. 4, вып. 2. — С. 3–37.
6. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности : монография / А. П. Момот [и др.] ; под ред. А. П. Момота. — Барнаул : Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. — 138 с.
7. Капустин С. И. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу : роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза / С. И. Капустин, В. М. Шмелева, А. М. Паншина, Л. И. Филановская, М. Н. Блинов, Л. П. Папаян // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2004. — Т. 11, № 3. — С. 10–15.
8. Шевела А. И. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия / А. И. Шевела, В. А. Егоров, К. С. Севастьянова, Я. В. Новикова // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2011. — № 5. — С. 95–99.
9. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts [et al.] // *Chest*. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
10. Залуцкий И. В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии / И. В. Залуцкий, А. А. Машевский, Р. М. Смолякова [и др.] // *Онкологический журнал*. — 2007. — № 2 (2). — С. 1–18.

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN EMERGENCE OF VENOUS TROMBOEMBOLIC EPISODES

*A.S. Petrikov¹, J.N. Shoykhet¹, V.I. Belyh¹, E.F. Kotovshikova¹, I.G. Peregudova¹,
G.I. Kostyuchenko²*

¹*SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment» (c. Barnaul)*

²*Scientific Research Institute of therapy of RAMS Siberian Branch (c. Novosibirsk)*

11 DNA polymorphisms were investigated in prospective research at the 261 patient (139 men and 122 women) with verified venous thromboembolic episodes and group of control. It is established that the carriage of genovariation of VLeiden factor enlarges the general risk (common oddis ratio) of VTE emergence and development to 14,9 times, fibrinogen (FGβ 455

G→A) — to 4,9 times, prothrombin (FII of 20210 G→A) — to 2,8 times, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-I 675 4G→5G) — to 1,6 times, IIb/IIIa glycoprotein (ITGB3 1565 T • S) — to 1,6 times, methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR 677 C→T) — to 1,2 times. That allows recommending them to be included into the genetic panel of testing at VTE.

Keywords: venous thromboembolic episodes (VTE), thrombogenic DNA polymorphisms, risk of venous thromboembolic episodes (VTE).

About authors:

Petrikov Alexey Sergeevich — candidate of medical sciences, assistant of faculty surgery chair of I. I. Neimark with a course of surgery FAT and CE at medical faculty, deputy dean of FAT and CE at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: petricov_alex@mail.ru

Shoykhet Jacob Nahmanovich — doctor of medical sciences, professor, the corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of faculty surgery chair with surgery course of I. I. Neimark FAT at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone : 8 (385-2) 366-165

Belyh Vladimir Ivanovich — doctor of medical sciences, professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vib54@rambler.ru

Kostyuchenko Gennady Ivanovich — doctor of medical sciences, leading research assistant of Scientific Research Institute of therapy of RAMS Siberian Branch, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Kotovshikova Elena Fedorovna — doctor of medical sciences, assistant professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vib54@rambler.ru

Peregudova Irina Gennadievna — candidate of medical sciences, assistant professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: vib54@rambler.ru

List of the Literature:

1. Ilyukhin E. A. Thrombophilia and phleboid thrombosis (literature review) / E. A. Ilyukhin, G. G. Prokhorov, V. M. Zhirnova // ambulatory surgery. — 2006. — № 3 (23). — P. 3-8.
2. Virchow R. L. K. Thrombosis and embolie (1846–1856) / Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt am Main : Von Meidinger & Sohn. — P. 219–732.
3. Barkagan Z. S. Essays of anti-thrombosis pharmacological prevention and therapy / Z. S. Barkagan. — M: «Newdiamed», 2000. — 142 P.
4. Phlebology: guidance for doctors / V. S. Savelyev [etc.]; under the editorship of V. S. Savelyev. — M: Medicine, 2001. — 664 P.
5. Russian clinical references on diagnostics, treatment and prophylaxis of venous tromboembolic complications / V. S. Savelyev [etc.] // Phlebology. — 2010. — V. 4, iss. 2. — P. 3-37.

6. Modern methods of recognition of condition of thrombotic readiness: monography / A. P. Momot [etc.]; under the editorship of A.P. Momot. — Barnaul: Publishing house of Altay state university, 2011. — 138 P.
7. Kapustin S. I. Genetic predisposition to venous thrombosis: role of polymorphisms of components of plasma and thrombocytic links of hemostasis / S. I. Kapustin, V. M. Shmelev, I. M. Panshina, L. I. Filanovskaya, M. N. Blinov, L. P. Popayan // Scientific notes of SPSMU n. a. acad. Pavlov's. — 2004. — V. 11, № 3. — P. 10-15.
8. Shevela A. I. Phlebothrombosis and congenital thrombophilia / A. I. Shevela, V. A. Egorov, K. S. Sevastyanov, Y. V. Novikova // Angiology and vascular surgery. — 2011. — № 5. — P. 95-99.
9. Prevention of venous thromboembolism / W. H. Geerts [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
10. Zalutsky I. V. Molecular and genetic aspects of pathogenesis of venous thrombosis and thromboembolism of pulmonary artery / I. V. Zalutsky, A. A. Mashevsky, R. M. Smolyakova [etc.] // Oncologic journal. — 2007. — № 2 (2). — P. 1-18.