

ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – 2015. – № 2 (14). – С. 43-47.

Aerosol disinfection of hatching eggs by anolyte ANK super at escherichiosis and aspergillize birds / A.A. Prokopenko, N.Eh. Wanner, A.A. Zakamaldin [et al.] // RJ Problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology. – 2015. – № 2 (14). – P. 43-47.

4. Болотский Е.Н. Пчелы в окружении микробов / Е.Н. Болотский, В.М. Бахир, А.М. Кожемякин // Пчеловодство. – 2002. – № 3 – С. 23-26.

Bolotsky E.N. The bees are surrounded by germs / E.N. Bolotsky, V.M. Bahir, A.M. Kozhemyakin // Beekeeping – 2002. – № 3. – P. 23-26.

5. Дезинфекция кондиционеров раствором анолита / В.М. Бахир [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2004. – № 3. – С. 43-45.

Disinfection of air conditioners with anolyte solution / V.M. Bahir [et al.] // Disinfection business. – 2004. – № 3. – P. 43-45.

6. Зильберборд А.Ф. Методические указания по тепловым расчетам подземных сооружений холодно-складского назначения / А.Ф. Зильберборд. – М.: Изд-во ВСЕГИНГЕО, 1973. – 56 с.

Zilberbord A.F. Guidelines for thermal calculations of underground structures of the cold-storage purposes / A.F. Zilberbord. – M.: publishing house of VSEGIN GEO, 1973. – 56 p.

7. Ленченко Е.М. Молоко и молочные продукты как факторы передачи возбудителей иерсиниоза / Е.М. Ленченко // Молочная продуктивность. – 2012. – № 12. – С. 29-30.

Lenchenko E.M. Milk and dairy products as factors of transfer of causative agents of yersiniosis / E.M. Lenchenko // Milk productivity. – 2012. – № 12. – P. 29-30.

8. Пути создания эффективных и безопасных антимикробных жидких средств и эволюция общественного восприятия дезинфекционных мероприятий / В.М. Бахир, Б.И. Леонов, С.А. Паничева [и др.] // Медицинский Алфавит. – 2003. – № 9. – С. 20-23.

Ways of creation of effective and safe antimicrobial liquid agents and evolution of public

perception of disinfection measures / V.M. Bahir, B.I. Leonov, S.A. Panicheva [et al.] // The Medical Alphabet. – 2003. – № 9. – P. 20-23.

9. Рекомендации по строительству, реконструкции и эксплуатации подземных холодильников в Якутской АССР / Под ред. В.Ю. Изаков. – Якутск: ЯНЦ СО РАН, 1982. – 50 с.

Recommendations for the construction, reconstruction and operation of underground refrigerators in the Yakut ASSR / editor V.Yu. Isakov. – Yakutsk: YANTS SB RAS, 1982. – 50 p.

10. Русаков В.Н. Переработка и хранение продуктов животноводства / В.Н. Русаков, М.Г. Таршиш. – М.: Россельхозиздат, 1972. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – 192 с.

Rusakov V.N. Processing and storage of animal products / Rusakov V.N., Tarshis M.G. – M.: Rosselkhozizdat, 1972. – 192 p.

11. Сидоров М.А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов / М.А. Сидоров, Д.И. Скородумов, В.Б. Федотов. – М., 1995. – 214 с.

Sidorov M.A. Determinant of zoopathogenic microorganisms / M.A. Sidorov, D.I. Skorodumov, V.B. Fedotov. – M., 1995. – 214 p.

12. Сомов Г.П. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: Экологические аспекты / Г.П. Сомов, В.Ю. Литвин. – Новосибирск, 1988. – 208 с.

Somov G.P. Saprophytism and parasitism of pathogenic bacteria (environmental aspects) / G.P. Somov, V.Yu. Litvin. – Novosibirsk, 1988. – 208 p.

13. Технология применения дезинфицирующего средства «Анолит АНК-супер» для обеззараживания сточных вод с учетом их санитарной категории / М.П. Бутко, П.А. Попов, С.В. Лемасов [и др.] // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. – № 1(21). – С. 17-22.

The technology of the disinfectant «Anolyte ANK super» disinfection of wastewater with regard to their sanitary category / M.P. Butko, P.A. Popov, S.V. Lemyasov [et al.] // RJ problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology. – 2017. – № 1(21). – P. 17-22.

14. Фармакотоксикологическая оценка анолита / Д.Д. Гомбоев, В.А. Солошенко, В.Л.

Порачев [и др.] // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2007. – № 3. – С. 64-65.

Pharmacotoxicological evaluation of anolyte / D.D. Gomboev, V.A. Soloshenko, V.L. Rogachev [et al.] // Veterinary of farm animals. – 2007. – № 3. – P. 64-65.

15. Тарабукина Н.П. Ветеринарно-санитарные мероприятия при инфекционных болезнях животных в условиях Республики Саха (Якутия): монография / Н.П. Тарабукина, М.П. Неустроев. – Якутск: ГУП Полиграфист ЯНЦ СО РАН, 2000. – 191 с.

Tarabukina N.P. Veterinary and sanitary measures for infectious diseases of animals in the Republic Sakha (Yakutia) / N.P. Tarabukina, M.P. Neustroev. – Yakutsk: suelopigraphist YANTS SB RAS, 2000 – 191 p.

16. Тарабукина Н.П. Выживаемость микроорганизмов в ледниках в условиях вечной мерзлоты / Н.П. Тарабукина, М.П. Неустроев, А.Н. Максимова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2012. – № 2(8). – С. 48-50.

Tarabukina N.P. Survival of microorganisms in glaciers, in permafrost regions / N.P. Tarabukina, M.P. Neustroev, A.N. Maksimova // Problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology. – 2012. – № 2 (8). – P. 48-50.

17. Тарабукина Н.П. Дезинфекция при отрицательных температурах // Сб. науч. тр. / РАСХН. Сиб. отд-ние НПО «Якутское» Якут. НИИСК. – Новосибирск, 1993. – С. 92-95.

Tarabukina N.P. Disinfection at low temperatures / N.P. Tarabukina // Collection of scientific works / RAAS. Sib. Dep. NGO «Yakut» Yakut Research Institute of agriculture. – Novosibirsk, 1993. – P. 92-95.

18. Maruyama T. Observation on the correlation between pathogenicity and serovars of Yersinia enterocolitica by the assay applying cell culture system and experimental mouse infection / T. Maruyama, T. Une, H. Zen-Yoji // J. Contributions to Microbiology and immunology. – Vol. 5. Yersinia enterocolitica: Biology and Pathology. Basel: Karger. – 1979. – P. 317-328. DOI <https://doi.org/10.1007/BF01567391>.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Ю.А. Соловьева, Н.В. Борисова, С.С. Слепцова, Х.А. Куртанов, Н.И. Павлова, Н.А. Соловьева

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.26

УДК 616.36-002.2

В статье представлены основные гены системы гемостаза: *FGB, FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, MTHFR, PAI-1*, а также гены, имеющие отношение к системе гемостаза. Описана роль полиморфизмов данных генов в формировании патологических состояний, таких как тромбозы и тромбофилии, также рассмотрены полиморфизмы генов гемостаза, имеющие протективный эффект.

Ключевые слова: система гемостаза, коагулопатия, нарушения свертывания крови, генетические факторы, предрасположенность.

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна** – аспирант, md.pop@mail.ru, **БОРИСОВА Наталья Владимировна** – д.м.н., проф., borinat@yandex.ru, **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru; ЯНЦ КМП: **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **СОЛОВЬЕВА Наталья Алексеевна** – к.м.н., в.н.с., sonata608@yandex.ru.

The main genes of hemostasis system are presented in article: *FGB, FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, MTHFR, PAI-1* and also genes, concerning the system of hemostasis. The role of polymorphisms of these genes in formation of pathological states as thromboses and thrombophilia is described, also the polymorphisms of genes of hemostasis having protective effect are considered.

Keywords: system of hemostasis, coagulopathy, blood coagulation disorders, genetic factors, predisposition.

По данным ВОЗ, вирусными гепатитами страдают 325 млн чел. в мире, вирусы гепатита В и С являются причиной 80% случаев гепатоцеллюляр-

ного рака, а летальность от вирусных гепатитов составляет 1,34 млн смертей в год, что сопоставимо с ВИЧ / СПИДом, туберкулезом или малярией

[23]. В Российской Федерации общее число больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-антиген, HBsAg) составляет около 5 млн., число больных хроническим гепатитом С (ХГС) и носителей вируса гепатита С – не менее 2 млн. чел. По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)», по состоянию на октябрь 2017 г. на учет состоят 14 805 чел. с хроническими вирусными гепатитами, из них с хроническим гепатитом В – 6320 чел., С – 6619 чел., D – 1048, микст – 646 чел., с циррозом печени вирусной этиологии – 382 и с первичным раком печени – 26 чел. [2].

С 1991 г. в России реализуется программа ВОЗ по иммунизации населения против вирусного гепатита В, развивается противовирусная терапия вирусных гепатитов, однако заболеваемость остается на прежнем уровне. Несмотря на достигнутые успехи в лечении хронических вирусных гепатитов, сохраняются необходимость продолжать поиски предикторов неблагоприятного прогноза с целью совершенствования персонализированной терапии. Одним из них может служить система гемостаза. Нарушение работы системы гемостаза при хронических заболеваниях печени приводит к коагуляционному дисбалансу, при этом затрагивается как сосудисто-тромбоцитарный, так и коагуляционный гемостаз. Смещение гемостатического баланса за рамки физиологических норм у таких пациентов приводит либо к кровотечениям, либо к тромбозам.

В последние годы актуальность приобрел полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Это направление биомедицинских исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в идентификации генетических факторов риска, чтобы дать обоснованный прогноз о предрасположенности к заболеванию, а также в выявлении биологических основ восприимчивости к болезни для разработки новых стратегий профилактики и лечения [27]. Исследования такого типа являются предпосылками персонализированной медицины.

Благодаря расшифровке структуры генома человека, появилась возможность определения генетических маркеров, обуславливающих нарушение

Одинокые нуклеотидные полиморфизмы генов системы гемостаза

Ген	Локализация	Полиморфизм	Аллели	Эффект
<i>FGB</i>	<i>4q31.3</i>	<i>C148T</i>	<i>T</i>	Высокий уровень фибриногена в крови, повышение вероятности образования тромбов
			<i>C</i>	Нормальный уровень фибриногена в крови
<i>FII</i>	<i>11p11.2</i>	<i>G20210A</i>	<i>A</i>	Высокий уровень протромбина в крови, повышение вероятности образования тромбов
			<i>G</i>	Нормальный уровень протромбина в крови
<i>FV</i>	<i>1q24.2</i>	<i>G1691A</i>	<i>A</i>	Устойчивость активной формы фактора V к действию ферментов, что приводит к гиперкоагуляции
			<i>G</i>	Нормокоагуляция
<i>FVII</i>	<i>13q34</i>	<i>G10976A</i>	<i>A</i>	Снижение вероятности тромбозов
			<i>G</i>	Нормокоагуляция
<i>FXIII</i>	<i>6p25.1</i>	<i>G103T</i>	<i>T</i>	Снижение вероятности тромбозов
			<i>G</i>	Нормокоагуляция
<i>ITGA2</i>	<i>5q11.2</i>	<i>C807T</i>	<i>T</i>	Увеличение скорости адгезии тромбоцитов, что приводит к повышенному риску тромбофилии.
			<i>C</i>	Нормокоагуляция
<i>ITGB3</i>	<i>17q21.32</i>	<i>T1565C</i>	<i>C</i>	Увеличение скорости адгезии тромбоцитов, низкая эффективность препаратов ацетилсалициловой кислоты
			<i>T</i>	Нормокоагуляция
<i>MTHFR</i>	<i>1p36.22</i>	<i>C677T</i>	<i>T</i>	Нарушение фолатного цикла, сердечно-сосудистые заболевания.
			<i>C</i>	Нормальный уровень фолатов
<i>PAI-1</i>	<i>7q22.1</i>	<i>5G(-675)4G</i>	<i>4G</i>	Снижение фибринолитической активности крови, повышение риска тромбообразования
			<i>5G</i>	Нормальная фибринолитическая функция

системы свертывания крови. Маркеры, выявляемые с помощью молекулярно-генетического анализа, представляют собой варианты генов, приводящие к изменению активности гена или модификации белкового продукта, что при воздействии определенных условий может приводить к нарушениям в системе гемостаза [27]. Среди наследственно детерминированных нарушений гемокоагуляции особую роль отводят тромбофилиям. З.С. Баркаган и А.П. Момот определяют тромбофилию как нарушения гемостаза и гемореологии, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов с ишемией органов [9]. Взгляд на роль тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений существенно изменился после открытия мутации в генах коагуляционного фактора V (ген *FV Leiden*), коагуляционного фактора II – протромбина (ген *FII*) и антифосфолипидного синдрома (АФС).

На данный момент широко известно более 10 одонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism, SNP), ответственных за те или иные изменения в системе гемостаза (таблица).

Полиморфизм генов, кодирующих белки молекулы фибриногена.

Фибриноген (коагуляционный фактор I) – растворимый белок плазмы, синтезирующийся в печени и принимающий непосредственное участие в формировании тромба (кровяного сгустка) после нарушения целостности сосудистой стенки. Под действием коагуляционных факторов фибриноген в месте повреждения кровеносного сосуда превращается в нерастворимый фибрин. Его нити переплетаются между собой и создают густую сеть, на которую, словно на фильтр, оседают тромбоциты и создают прочную временную заплатку – тромб. Фибриноген циркулирует в плазме в виде димера. Зрелый белок фибриногена состоит из двух цепей, каждая из которых в свою очередь состоит из альфа-, бета- и гамма-полипептидов, которые кодируются генами *FGA*, *FGB* и *FGG*, расположенными в одном кластере на хромосоме 4.

Т. Cronjé и соавт. при изучении 6000 представителей народа тсвана, проживающих в Южной Африке, обнаружили, что полиморфизмы *FGB* (854A) и *FGG* (rs1049636) были значимо связаны с общим фибриногеном и *FGA* (rs2070011) – с более высокими концентрациями фибриногена у коренного населения Южной Африки. Полиморфизм *FGB* (-148T) ассоции-

ровался с большим диаметром волокна, тогда как *FGA* – с более высокими концентрациями фибриногена. Что касается свойств сгустка, в данном исследовании *FGA* (rs2070011) и *FGG* (rs1049636) оказались менее значимы с точки зрения их влияния на максимальную абсорбцию [15].

Результаты исследования А.Р. Reiner и соавт., изучивших 5115 американцев европейского происхождения, показали, что rs1049636 в интроне 9 *FGG* (С-аллель) и rs1800791 (минорный А-аллель) области промотора *FGB* связаны с увеличением общих уровней фибриногена [4]. Однонуклеотидный полиморфизм rs1800791 повышает уровни фибриногена за счет его участия в связывании ядерных белков с промотором *FGB*, что приводит к увеличению транскрипции *FGB* [33]. В исследовании 5124 индивидов европейского происхождения Lovely и соавт. обнаружили однонуклеотидные полиморфизмы rs7681423 и rs1049636, расположенные в области сплайсинга фибриногена в интроне 9 гена *FGG*. Они стали вторыми по значимости полиморфизмами, связанными с уровнями фибриногена, кроме того, обнаружена связь между высокими уровнями фибриногена и rs2070011 в области промотора *FGA* [3]. Однако M.N. Mannila и соавт. при исследовании 3891 европейца получили противоречивые результаты: снижение уровней фибриногена связано с увеличением числа аллелей А [13].

В отличие от предыдущих исследований, показывающих связь между уровнями фибриногена и другим SNP в интроне 9 *FGG*, rs2066865 и rs13800791 в области промотора *FGB* (Mannila et al., 2007), Kotzé R.C. и соавт. (2015) не обнаружили взаимосвязи между rs1049636 *FGG*, rs2070011 *FGA* и свойствами сгустка, что свидетельствует о том, что наблюдаемые различия, вероятно, являются результатом различия уровней фибриногена между генотипами. Другие полиморфизмы, проанализированные в этом исследовании (rs1049636 и rs2070011 LD), также не имели ассоциации со свойствами сгустка. Также для rs1800787 наблюдаемое увеличение максимальной абсорбции может быть результатом увеличения концентрации фибриногена, хотя это не может быть доказано из-за небольшого количества образцов гомозиготных минорных носителей аллелей [19].

Полиморфизм *G20210A* (rs1799963) гена *FII*. Ген коагуляционного фактора II – протромбина (*FII*) – кодирует ами-

нокислотную последовательность белка протромбина. Протромбин является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. В результате его ферментативного расщепления образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяного сгустка.

Полиморфизм *G20210A*, обусловленный заменой нуклеотидного основания гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена *FII*, приводит в случае аллеля А к повышенной экспрессии гена. Избыточная продукция протромбина является фактором риска инфаркта миокарда, различных тромбозов, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, часто имеющей смертельный исход. Неблагоприятный аллель полиморфизма (А) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что повышенный риск тромбофилии имеет место даже при гетерозиготной форме полиморфизма. S.R. Poort и соавт., исследовав 418 представителей европеоидной расы с отягощенным семейным анамнезом венозных тромбозов, пришли к выводу, что носители аллеля А исследуемого полиморфизма имеют больший риск смерти в послеоперационный период, а также при лечении рака и других заболеваний без учета генетической предрасположенности больного к тромбозам [28]. Клиника тромбофилии проявляется уже при гетерозиготном носителе, особенно при сочетании с Лейденской мутацией. При наличии у больного с хроническим вирусным гепатитом мутации гена *FII* (*G20210A*) высокая скорость фиброза может быть объяснена как образованием микротромбов в ткани печени, так и непосредственными эффектами тромбина, являющегося митогеном и активатором звездчатых клеток печени.

В исследовании Е.Е. Старостиной и соавт. *FII* (*G20210A*) чаще обнаруживался в группе с «быстрым» фиброзом по сравнению с группой с «медленным» фиброзом [1].

А. Kallel и соавт. исследовали 1290 чел. и пришли к выводу, что генотип GG ассоциируется с высокой частотой инфарктов миокарда у мужчин [6].

В метаанализе, проведенном В. Jin и соавт., не было обнаружено достоверной связи полиморфизма *FII* (*G20210A*) и ишемической болезни сердца (ИБС) у азиатов, однако было обнаружено, что полиморфизм *FII* (*G20210A*) увеличивает риск ИБС у европейской популяции [35]. В метаанализе, проведенном M. Dziadosz и L.V. Baxi, было обнаружено, что поли-

морфизм *FII* (*G20210A*) встречается у азиатской популяции (в частности, в Китае, Южной Корее и Японии), однако у коренных жителей Ближнего Востока реже, чем у евреев ашкенази, у которых частота данного полиморфизма находится в пределах 2,5-12,25% и коррелирует с частотой венозных тромбозов [11].

Подобные результаты были и у S.K. Pandey и соавт., исследовавших распространённость *FII* (*G20210A*) у коренных жителей Индии, больных серповидно-клеточной анемией. Однако данное заболевание ассоциировалось с полиморфизмом *G1691A* (rs6025) гена *FV* – мутацией Лейдена [29].

В метаанализе, проведенном С. Li и соавт., было проанализировано 34 исследования с участием 14 611 больных с ИМ и 84 358 чел. контрольной группы. Была обнаружена статистически значимая связь между *FII* (*G20210A*) и ИМ при нуклеотидной замене А > G. Более того, полиморфизм *FII* (*G20210A*) увеличивает риск ИМ прямо пропорционально возрасту. Метаанализ показал, что полиморфизм *FII* (*G20210A*) может представлять собой фактор риска для ИМ [31].

Таким образом, считается, что полиморфизм *G20210A* в гене *FII* не является достаточной для формирования тромбофилий в азиатских популяциях и уступает по значению гену *FV* (*G1691A*).

Ген *FII* кодирует фактор коагуляции III, который является гликопротеином клеточной поверхности. Этот фактор позволяет клеткам инициировать каскады коагуляции крови. Этот белок является единственным в пути коагуляции, для которого врожденный недостаток не описан.

Полиморфизм *G1691A* (rs6025) гена *FV*. Ген *FV* кодирует аминокислотную последовательность белка – коагуляционного фактора V (фактор Лейдена). Коагуляционный фактор V является одним из важных компонентов свертывающей системы крови. Его функция заключается в активации реакции образования тромбина из протромбина. Полиморфизм *FV* (*G1691A*) обусловлен заменой нуклеотидного основания гуанина (G) на аденин (A) в положении 1691, что приводит к аминокислотной замене аргинина на глутамин в позиции 506. Замена аминокислоты придает активной форме фактора Лейдена устойчивость к расщепляющему действию регулирующего фермента, что приводит к гиперкоагуляции (повышенной свертываемости) крови. Носители аллеля А

обладают повышенной склонностью к развитию сосудистых тромбозов, являющихся фактором риска венозных и артериальных тромбозов, инфаркта миокарда и инсульта. Наличие данного варианта полиморфизма несет серьезную опасность для беременных, так как повышает вероятность развития целого ряда осложнений беременности: выкидыша на ранних сроках, отставания развития плода, позднего токсикоза, фетоплацентарной недостаточности и др.

Функциональная значимость генетического маркера *FV (G1691A)* хорошо описана ранее. Воспаление в ткани печени при хронических гепатитах ассоциировано с активацией системы свертывания, которая более выражена у пациентов с мутацией Лейдена и приводит к повышенной активности тромбина и отложению фибрина. Тромбин является митогеном для звездчатых клеток печени, в связи с чем запуск каскада свертывания может стимулировать последние к активации и фиброзу.

В метаанализе X. Shang и соавт. выявил важную роль мутации Лейдена в формировании остеонекроза бедренной кости, кроме азиатских популяций [25].

В исследовании Е.Е. Старостиной и соавт. у пациентов с быстрым темпом фиброзирования печени достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип *GA* гена *FV (G1691A)* по сравнению с пациентами с медленным темпом фиброирования [1].

В исследовании P. Angchaisuksiri и соавт. было выявлено, что распространенность полиморфизмов *FII (G20210A)* и *FV (G1691A)* ниже среди азиатов, чем среди кавказцев. Низкая распространенность этих двух мутаций может, по крайней мере частично, объяснять более низкую частоту тромбоза глубоких вен, о котором сообщается в тайской популяции [30].

В исследовании P.M. Ridker, проведенном в США в 1997 г., было обнаружено, что у азиатов, проживающих на территории США, *FV (G1691A)* встречается реже, чем у американцев с кавказскими корнями [14].

В исследовании A.A. Dashti и соавт. было обнаружено, что мутация Лейдена присутствует у граждан Кувейта иранского или иракского происхождения, а у коренных арабов-кувейтцев данная мутация не встречается [10].

Похожие результаты были в исследовании V. De Stefano и соавт., где было выявлено, что мутация Лейдена практически отсутствует у африканцев, азиатов и рас с азиатским проис-

хождением, таких как индейцы, эскимосы и полинезийцы [12].

Полиморфизм G10976A гена FVII.

Ген *FVII* кодирует фактор свертывания крови VII (проконвертин) – К-витаминзависимый профермент, продуцирующийся в печени. Основной физиологической ролью коагуляционного фактора VII является активация фактора свертывания крови X. Изменения в гене *FVII* в большинстве случаев имеют протективный эффект относительно риска развития тромбозов. Замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 10976 (*G10976A*) приводит к изменению биохимических свойств фактора VII, в котором происходит замена аминокислоты аргинина на глутамин. Снижение активности фактора VII в результате замены способствует уменьшению тромбообразования. Генотип A/A является причиной снижения активности фермента фактора VII на 72%, по сравнению с диким типом (генотип G/G).

В исследовании N.A. Zakai и соавт. было проведено исследование 815 случаев инсульта. Следующие SNP были связаны с инсультом $p < 0,01$: rs6046 и rs3093261 (ген *FVII*); rs4918851 и rs3781387 (ген *HABP2*); rs3138055 (*NFKB1A*) и rs4648004 (*NFKB1*). Два из этих SNP были связаны с уровнями фактора VIIc (активный фактор свертывания VII): rs6046 и rs3093261. Соотношения между SNP и инсультом были независимы от уровней фактора VIIc. Вариация генов, связанных с фактором VII, и уровней фактора VIIc была связана с риском развития ишемического инсульта в пожилой когорте, что указывает на потенциальную причинную роль фактора VII в этиологии инсульта [7].

Минорные аллели полиморфизмов в сайтах *FVII* rs2146751, rs10665, rs1755685, rs6039 снижают уровень *FVII*, а минорные аллели полиморфизмов в сайтах rs964617 и rs762636 повышают его. Полиморфизм rs6046 приводит к аминокислотной замене *Arg353Glu*, которая снижает функциональную активность белка фактора VII. Минорный аллель 402A, возникающий в результате полиморфизма 402GA (rs510317) в промоторе гена *FVII*, увеличивает активность транскрипции и ассоциирован с повышенным уровнем фактора VIIc в плазме и повышенным риском развития тромбозов в европеоидных популяциях.

В метаанализе X. Mo и соавт. зарегистрировано тридцать девять исследований трех полиморфизмов *FVII (R353Q)* (rs6046), *FVII (HVR4)* и *FVII*

(-323Ins10) (rs36208070). Исследование полиморфизма *FVII (R353Q)* включало 9151 случай ИБС и 14 099 чел. контрольной группы, исследование полиморфизма *FVII (HVR4)* включало 2863 случая ИБС и 2727 чел. в контрольной группе, исследование полиморфизма *FVII (-323Ins10)* включало 2 862 случая и 4240 чел. в контрольной группе. Статистически значимая ассоциация у азиатских популяций была обнаружена между *FVII (R353Q)* и ИБС. Ассоциации для полиморфизма *FVII (HVR4)* обнаружено не было [5].

Мутации в генах F8, F9, F10, F11, F12. Мутации в гене коагуляционного фактора VIII (*F8*) вызывают гемофилию А. Было идентифицировано более 1300 мутаций этого гена. Некоторые из этих мутаций изменяют единичные структурные блоки ДНК (пары оснований) в гене, в то время как другие удаляют или вставляют несколько пар оснований. Наиболее распространенной мутацией у людей с тяжелой гемофилией А является перегруппировка генетического материала, называемая инверсией.

Мутации в гене коагуляционного фактора IX (*F9*) вызывают тип гемофилии, называемой гемофилией В. Было выявлено более 900 изменений этого гена. Наиболее распространенные мутации изменяют единичные структурные блоки ДНК (пары оснований) в гене. Несколько редких мутаций в гене *F9* вызывают повышенную чувствительность к варфарину.

Мутации в гене коагуляционного фактора X (*F10*), XI (*F11*), XII (*F12*) вызывают кровоточивость, однако встречаются редко. По меньшей мере две мутации в гене *F12* связаны с наследственной ангиодистрофией типа III.

Полиморфизм G103T гена F13A1.

Ген *F13A1* кодирует А-субъединицу (*F13A1*, субъединица А-1) фактора XIII – белка, участвующего в процессе свертывания крови. Фактор XIII, состоящий из двух А-субъединиц, имеющих каталитическую активность, и двух В-субъединиц, представляет собой плазматический гликопротеин, циркулирующий в плазме крови в комплексе с белком фибриногеном. Фактор XIIIa катализирует сшивание мономеров фибрина через образование связей между аминокислотами в положениях гамма-глутамил-эпсилон лизин. Гамма-димеризация и альфа-полимеризация приводят к образованию фибрина, обладающего значительной механической силой и резистентностью к протеолитической деградации. Фактор XIIIa катализирует также сшивание альфа

цепей фибрина и альфа-2 ингибитора, фибронектина, фибронектина и фибрина, а также сшивание цепей между коллагеном и фибронектином. Другими субстратами для фактора XIIIa являются коагуляционный фактор V, альфа-макроглобулин, пластинчатый миозин, актин, фибронектин. Фактор XIII, кроме своей основной функции в свертывании крови, играет роль и в стабилизации клеточной поверхности мембран.

Изменения в гене *F13A1* в большинстве случаев снижают риск развития патологий, связанных с повышенным тромбообразованием. Участок, в котором происходит замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103, обозначается как генетический маркер *G103T*. Вследствие замены нуклеотида валин замещается на лейцин в позиции 34 аминокислотной последовательности (*V34L*). Данный участок располагается в непосредственной близости от сайта взаимодействия *F13A1* с тромбином. В результате замены преобразуются биохимические свойства белка фактора XIII, а именно его способность «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки получаются более тонкими.

В метаанализе J. Li и соавт. были включены пять исследований. Всего в исследовании было 382 случая и 352 контроля. Распространенность гомозиготного генотипа Val/Val дикого типа составляла 64,9% (248 из 382) в группе пациентов и 75,9% (267 из 352) в контрольной группе. После всестороннего анализа результаты показали, что полиморфизм *F13A1* (*Val34Leu*) имел связь с тромбозами, и женщины, которые имели генотип Val / Val для полиморфизма *F13A1* (*Val34Leu*), не были склонны к выкидышам [18].

Мутации гена VWF. Фактор Виллебранда (ФВ) – это гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе, а именно обеспечивающий прикрепление тромбоцитов к участку поврежденного сосуда. Кодировается геном *VWF*, расположенным на 12-й хромосоме. ФВ кодируется геном *VWF*, расположенным на коротком плече 12-й хромосомы в локусе 13.3 (с 5 948 874-й по 6 124 670-ю пару оснований). Известно более 300 мутаций гена *VWF*, приводящих к болезни Виллебранда. Нехватка или дефекты фактора фон Виллебранда приводят к развитию болезни Виллебранда и многих других заболеваний, в числе которых тромбоцитическая пурпура, синдром Гейде и уремическо-гемолитический синдром.

ФВ играет важную роль в прикреплении тромбоцитов к местам повреждения сосудов, связываясь с другими белками, прежде всего фактором свертывания крови VIII. Фактор свертывания крови VIII связан с неактивным *VWF* и быстро разрушается, когда не связан с *VWF*. Связь фактора VIII с *VWF* разрушается под действием тромбина. Кроме того, *VWF* связывается с коллагеном, когда он соприкасается с эндотелиальными клетками в результате повреждения сосуда. В связывании *VWF* с коллагеном имеет место эффект кооперативности. *VWF* связывается с гликопротеином Ib, когда он формирует комплекс с гликопротеинами IX и V. Это связывание может происходить в любых условиях, однако оно наиболее сильно в условиях сильного напряжения, т.е. при быстром движении крови в узких сосудах. Наконец, *VWF* связывается с другими рецепторами тромбоцитов, когда они активированы, например, с тромбином, когда уже произошла стимуляция коагуляции.

W. Tang и соавт. провели генетическое исследование гена коагуляционного фактора VIII (*FVIIIc*) и *VWF*, исследование включало 50 тыс. SNP у 18556 американцев европейского происхождения (EAs) и 5047 американцев африканского происхождения (AA) из пяти популяционных выборок. Ранее незарегистрированные ассоциации для *FVIIIc* были идентифицированы как у афроамериканцев, так и у американцев европейского происхождения (статистически значимые SNP rs710446, Ile581Thr, Ile581Thr и *VWF* rs7962217 в обеих группах). Значимые ассоциации для *FVIIIc* наблюдались также между SNP rs12557310 у американцев европейского происхождения, для *VWF* rs1800380 и rs2236568 американцев африканского происхождения [16].

J. Song и соавт. исследовали связь между развитием атеросклероза и полиморфизмами гена *ST3GAL4*, а также связи этих полиморфизмов с фактором Виллебранда и коагуляционным фактором VIII у 12117 субъектов. Среди 14 SNP гена *ST3GAL4* rs2186717, rs7928391 и rs11220465 были связаны с уровнями фактора Виллебранда и с активностью фактора VIII после коррективы на возраст, индекс массы тела, гипертонию, диабет, статус курения и группу крови [8].

Во многих зарубежных исследованиях установлено, что гомозиготы по минорному аллелю промоторного полиморфизма *VWF* (3268GA) rs7966230

имеют значительно более высокие уровни фактора Виллебранда, чем гомозиготы по распространенному аллелю в популяции здоровых людей. Минорный аллель этого полиморфизма ассоциирован с артериальным тромбозом, а также с повышенным риском ИБС у лиц с прогрессирующим атеросклерозом. Носители минорного аллеля *VWF* (1793G) имеют 2,6-кратное, а носители генотипа *VWF* (793GG) – 3,5-кратное увеличение риска ИБС.

P.M. Ridker идентифицировали несколько SNP, участвующих в регуляции размера мультимера ФВ. При генотипировании молодых пациентов с первым эпизодом острой ИБС или ишемического инсульта было установлено, что минорные аллели SNP rs4764478 (A/T), rs216293 (C/A) и rs1063857 (T2385C) ассоциированы со значительным повышением уровней ФВ и риском артериального тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний независимо от других классических факторов. Полиморфизм rs1063856 (*G2365A*, *Thr789Ala*) в домене, который участвует в мультимеризации и связывании с фактором VIII, ассоциирован с уровнем ФВ и риском артериальных тромбозов. Эта ассоциация выявлена у здоровых лиц и больных ИБС. SNP rs1063856 также ассоциирован с риском ИБС у молодых пациентов европеоидной популяции с диабетом I типа. У американцев европейского происхождения выявлена наиболее значимая ассоциация уровня ФВ с *FVIII* (*Gly2705Arg*) (rs7962217), по-видимому, вследствие нарушения образования мультимера ФВ. Эти данные указывают на причинно-следственную связь между ФВ и артериальным тромбозом. Наиболее сильные ассоциации между уровнями ФВ и сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечены в популяциях высокого риска, например у пациентов с ИБС [14].

Полиморфизм 5G(-675)4G гена PAI-1. Ген ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*), члена суперсемейства протеазных ингибиторов SERPIN (serine protease inhibitors), кодирует белок-антагонист тканевого и урокиназного активатора плазминогена. Преобладающим в популяции вариантом исследуемого полиморфизма является гетерозиготный вариант 5G(-675)4G. В связи с этим данный полиморфизм самостоятельного диагностического значения не имеет, эффект возможно оценить в сочетании с другими факторами, предрасполагающими к развитию патологии, например, в сочетании с *FGB* (-467A). Аллельный ва-

риант (-675)4G сопровождается большей активностью гена, чем (-675)5G, что обуславливает более высокую концентрацию *PAI-1* и уменьшение активности противосвёртывающей системы. Гомозигота 4G(-675)4G ассоциирована с повышением риска тромбообразования, преэклампсии, нарушением функции плаценты и самопроизвольного прерывания беременности.

В гене *SERPIN1*, кодирующем *PAI-1*, идентифицированы SNP: инсерция/делеция гуаноина в позиции 4G(-675)5G (rs1799889), G(-844)A (rs2227631), с.43GA (rs6092) и p.117V (rs6090), которые изменяют концентрацию *PAI-1* в плазме крови.

В исследовании R. Natesirinkul и соавт. уровень *PAI-1* и полиморфизм 4G/5G у тайских детей не показал статистически значимой взаимосвязи с ишемическим инсультом, однако мутация была обнаружена у 69-80% обследованных [22]. А в исследовании X. Li и соавт. были обнаружены три варианта (rs8093048, rs9946657, rs9320032) гена *PAI-2* у 407 пациентов с ИБС и 518 контрольных субъектов китайской провинции Хань, и была статистически значимая взаимосвязь с ИБС [34].

K.N. Kim и соавт. исследовали связь между полиморфизмами *PAI-1* локусов и гипертензией у корейских женщин, обнаружили корреляцию [32].

В исследовании Е.Е. Старостиной и соавт. полиморфизм *PAI-1* (5G (-675)4G) чаще выявлялся у больных ХГС с «быстрым» фиброзом, чем у пациентов с «медленным» фиброзом (55,62% против 47,16%) [2].

Взаимосвязи между скоростью прогрессирования фиброза печени у больных ХГС и полиморфными маркерами остальных изученных генов (*MTHFR* (C677T), *FVII* (G10976A), *FXIII* (C103T), *GA2* (C807T), *GB3* (T1565C)) не выявлено. Кроме того, Е.Е. Старостина и соавт. обнаружили, что комбинации *FII*(GA)-*FV*(GG) и *FII*(GG)-*FV*(GA) встречаются чаще в группе с «быстрым» фиброзом по сравнению с группой с «медленным» фиброзом.

Полиморфизм T1565C гена ITGB3. *ITGB3* (T1565C) – (β3-интегрин) играет важную роль в миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что ведет к прогрессированию васкулопатий. Наличие мутации в гене *ITGB3* приводит к усилению функциональной активности тромбоцитов. Возможно, что последние активируют В-клетки и лимфоциты, способствуя синтезу и образованию криоглобулинов.

Полиморфизмы генов, кодирующих белки, не входящие в класси-

ческую схему гемостаза. Результаты GWAS, проведенные D. Klarin и соавт., свидетельствуют о том, что гены, не связанные с коагуляцией, могут способствовать риску венозных тромбозов (ВТЭ). В метаанализе исследователи INVENT Consortium дали первое указание на то, что гены вне каскада коагуляции *TSPAN15* и *SLC44A2* способствуют риску ВТЭ. В этом исследовании было обнаружено, что rs4602861 в *ZFPM2* также способствует риску ВТЭ. Протеин Multitype-2 – известный фактор транскрипции, критический для гемопоэза и развития сердца. Лocus связан с циркулирующим уровнем фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF), и недавние данные свидетельствуют о том, что VEGF может иметь решающее значение для разрешения венозного тромба. В совокупности *ZFPM2* может влиять на риск ВТЭ посредством модуляции циркулирующего VEGF и нарушения баланса тромбоза внутри венозной системы [17].

В метаанализе, проведенном K.C. Desch, были представлены следующие данные: исследование у 1477 индивидуумов обнаружило ассоциации с аллелями в генах *F12*, *KNG1* (ген кининогена 1) и *HRG* (ген богатого гистидином гликопротеина, histidine rich glycoprotein), все белки были ранее описаны в составе коагуляционного каскада. Последующее более крупное исследование (9240 индивидуумов) обнаружило дополнительные сигналы в *ABO*, *FV*, и *S6orf10* (открытая рамка считывания хромосомы 6), все, кроме *S6orf10*, имели известные функции в каскаде коагуляции [24].

Huang и соавт. в GWAS-исследовании обнаружили ассоциации для активатора тканевого плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1 (*PAI-1*) (более 20000 индивидуумов). Уровни t-PA были статистически значимо связаны с аллелями генов двух сложных белков *SNARE STX2* и *STXBP5*. Эти два локуса также были связаны с уровнями ФВ [21].

В исследовании M. Sabater-Lleal и соавт. SNP rs4129267, rs6734238 и rs1154988, расположенные в локусах *IL6R*, *IL1F10* / *IL1RN* и *PCCB*, были значительно связаны с уровнем фибриногена в крови и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Q. Ma и соавт. обнаружили значимые ассоциации с аллелями в локусе *PLG* (плазминоген), а также *LPA* (apolipoprotein) и *SIGLEC14* (sialic acid binding Ig like lectin 14) [20]. Также в GWAS-исследованиях были обнару-

жена связь с нарушениями в системе гемостаза и генов *PROCR* (рецептор белка C), *EDEM2* (ER degradation-enhancing alpha-mannosidase-like protein 2), *GCKR* (регуляторный белок глюкокиназы) и *BAZ1B* (Bromodomain Adjacent To Zinc Finger Domain 1B) [17].

Заключение. Таким образом, в настоящее время не сформировано единого представления о влиянии полиморфности генов гемостаза на хронические заболевания печени. Остаются не до конца понятными патофизиологические и биохимические механизмы воздействия аллельных вариантов генов тромбофилии на прогрессирование и развитие осложнений данной группы болезней, таких как портальная гипертензия, ГЦК, криоглобулинемический васкулит и т.д. При изучении данной проблемы необходимо учитывать наличие других факторов, также влияющих на темпы процессов фиброза в печени (расовая принадлежность, пол, возраст инфицирования, генотип вируса, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек и др.), что требует включения в исследование больших групп пациентов. Особую сложность представляет изучение влияния полиморфизма генов *FII G20210A* и *FV G1691A*, редко встречающихся в популяции. Понимание роли аллельных вариантов генов свертывания крови во внутрипеченочных процессах позволит определить прогноз течения заболеваний печени и сроки медицинских вмешательств, выработать тактику ведения данных больных.

Литература

1. Роль аллельных вариантов генов свертывания крови в скорости прогрессирования фиброза при хронических заболеваниях печени / Е.Е. Старостина [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 20. – С. 17-23.
2. A role of allelic options of genes of fibrillation in the speed of progressing of fibrosis at chronic diseases of a liver / E.E. Starostina [et al.] // Pharmateka. – 2015. – Vol. 20. – P. 17-23.
3. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. – М., 2017. – 208 с.
4. Sleptsova S.S. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic Sakha (Yakutia) / S.S. Sleptsova. – M, 2017. – P. 208.
5. Assessment of genetic determinants of the association of cY' fibrinogen in relation to cardiovascular disease / R.S. Lovely [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2011. – Vol.31. – P.2345– 2352. doi. org/10.1161/ATVBAHA.111.232710
6. Association between patterns of nucleotide variation across the three fibrinogen genes and plasma fibrinogen levels; the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study / A.P. Reiner [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – Vol.4. – P.1279–1287.

5. Association between polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analysis / X. Mo [et al.] // BMC Med Genet. – 2011. – Vol.12. – P.107. doi:10.1186/1471-2350-12-107.
6. Association Between the G20210A Polymorphism of Prothrombin Gene and Myocardial Infarction in Tunisian Population / A. Kallel [et al.] // Biochem Genet. – 2016. – Vol.54(5). – P. 653-664. doi:10.1007/s10528-016-9744-y.
7. Association of coagulation-related and inflammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: Cardiovascular Health Study / N.A. Zakai [et al.] // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol.9(2). – P.267-274. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04149.x.
8. Association of Single Nucleotide Polymorphisms in the ST3GAL4 Gene with VWF Antigen and Factor VIII Activity / J. Song [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11(9). – P.160757. doi: 10.1371/journal.pone.0160757.
9. Barkagan Z.S. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disturbances. – The 2nd edition supplemented / Z.S. Barkagan, A.P. Momot. – M.: Newdiamed. – 2001. – P.296
10. Dashti A.A. Race differences in the prevalence of the factor V Leiden mutation in Kuwaiti nationals / A.A. Dashti, M.M. Jadaon // Mol Biol Rep. – 2011. – Vol.38(6). – P.3623-8. doi: 10.1007/s11033-010-0474-7.
11. Dziadosz M. Global prevalence of prothrombin gene mutation G20210A and iMPlications in women's health: a systematic review / M. Dziadosz, L.V. Baxi // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2016. – Vol.27(5). – P. 481-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000562.
12. Epidemiology of factor V Leiden: clinical iMPlications / V. De Stefano [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 1998. – Vol.24(4). – P.367-79.
13. Epistatic and pleiotropic effects of polymorphisms in the fibrinogen and coagulation factor XIII genes on plasma fibrinogen concentration, fibrin gel structure and risk of myocardial infarction / M.N. Mannila [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – Vol. 95. – P.420–427.
14. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. iMPlications for venous thromboembolism screening / P. M. Ridker [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol.277(16). – P.1305-7.
15. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations / H.T. Cronjé [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol.12(11). – P.187712. doi:10.1371/journal.pone.0187712.
16. Gene-centric approach identifies new and known loci for FVIII activity and VWF antigen levels in European Americans and African Americans / W. Tang [et al.] // Am J Hematol. – 2015. – Vol.90(6). – P.534-40. doi: 10.1002/ajh.24005.
17. Genetic Analysis of Venous Thromboembolism in UK Biobank Identifies the ZFPM2 Locus and iMPlicates Obesity as a Causal Risk Factor / D. Klarin [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2017. – Vol.10(2). doi:10.1161/circgenetics.116.001643.
18. Genetic association between FXIII and β -fibrinogen genes and women with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis / J. Li [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2015. – Vol.32(5). – P.817-825. doi:10.1007/s10815-015-0471-9.
19. Genetic polymorphisms influencing total and γ' fibrinogen levels and fibrin clot properties in Africans / R.C. Kotzé [et al.] // Br J Haematol. – 2015. – Vol.168(1). – P.102-112. doi:10.1111/bjh.13104.
20. Genetic variants in PLG, LPA, and SIGLEC 14 as well as smoking contribute to plasma plasminogen levels / Q. Ma [et al.] // Blood. – 2014. – Vol.124(20). – P.3155–64. doi: 10.1182/blood-2014-03-560086
21. Genome-wide association study for circulating levels of PAI-1 provides novel insights into its regulation / J. Huang [et al.] // Blood. – 2012. – Vol.120(24). – P.4873–81.
22. Global fibrinolytic activity, PAI-1 level, and 4G/5G polymorphism in Thai children with arterial ischemic stroke / R. Natesiririnkul [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2014. – Vol.23(10). – P.2566-72. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.016
23. Global Hepatitis Alliance Annual Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. (<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/9789241565455-eng.pdf>)
24. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association / K.C. Desch [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2013. – Vol.110(2). P. 588-93. doi: 10.1073/pnas.1219885110.
25. Meta-analysis of Factor V Leiden G1691A polymorphism and osteonecrosis of femoral head susceptibility / X. Shang [et al.] // Biomed Rep. – 2013. – Vol.1(4). – P. 594–598. doi: 10.3892/br.2013.93
26. Multiethnic meta-analysis of genome-wide association studies in >100 000 subjects identifies 23 fibrinogen-associated Loci but no strong evidence of a causal association between circulating fibrinogen and cardiovascular disease / M. Sabater-Lleal [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol.128(12). – P.1310–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002251
27. Pearson T. A. How to interpret a genome-wide association study / T.A. Pearson, T.A. Manolio // JAMA. – 2008. – Vol. 299, No. 11. – P. 1335–1344. – DOI:10.1001/jama.299.11.1335.
28. Poort S.R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S.R. Poort [et al.] // Blood. – 1996. – Vol. 88(10). – P. 3698-703.
29. Prevalence of factor V Leiden G1691A, MTHFR C677T, and prothrombin G20210A among Asian Indian sickle cell patients / S. K. Pandey [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2012. Vol.18(3). – P. 320-3. doi: 10.1177/1076029611425830.
30. Prevalence of the G1691A mutation in the factor V gene (factor V Leiden) and the G20210A prothrombin gene mutation in the Thai population / P. Angchaisuksiri [et al.] // Am J Hematol. – 2000. –Vol.65(2). – P.119-22.
31. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis / C. Li [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7(1). P. 13550. doi:10.1038/s41598-017-13623-6.
32. Relationship of plasminogen activator inhibitor 1 gene 4G/5G polymorphisms to hypertension in Korean women / K.N. Kim [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2012. – Vol.125(7). – P.1249-53.
33. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the b fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration / F.M. Van't Hooft [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1999. – Vol.19. – P.3063–3070.
34. Variant of PAI-2 gene is associated with coronary artery disease and recurrent coronary event risk in Chinese Han population / X. Li [et al.] // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 16(1)4. – P.148. doi: 10.1186/s12944-015-0150-y.
35. Varied association of prothrombin G20210A polymorphism with coronary artery disease susceptibility in different ethnic groups: evidence from 15,041 cases and 21,507 controls / B. Jin [et al.] // Mol Biol Rep. – 2011. – Vol.38(4). – P. 2371. doi: 10.1007/s11033-010-0370-1

Т.Н. Александрова, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов, И.И. Мулина, В.Н. Ядрихинская

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РН-НЕГАТИВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2019.65.27

УДК 575.153

ЯНЦ КМП: **АЛЕКСАНДРОВА Туйара Нионовна** – м.н.с., врач гематолог КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ, alexandrova_tuyara@mail.ru, **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., solnishko_84@inbox.ru, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, hariton_kurtanov@mail.ru; **МУЛИНА Инна Ивановна** – гл. внешт. гематолог МЗ РС(Я), зав. отд. гематологии КЦ ГАУ РС(Я) РБ№1 НЦМ; **ЯДРИХИНСКАЯ Вера Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

В статье представлен обзор литературы, где описываются современные представления о молекулярной биологии хронических миелопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, *JAK2*, *MPL*, *CALR*.

The paper presents a review, which demonstrates current understanding of the molecular biology of chronic myeloproliferative diseases.

Keywords: chronic myeloproliferative diseases, *JAK2*, *MPL*, *CALR*.

Введение. Хронические миелопролиферативные заболевания (Рн-негативные ХМПЗ) представляют со-

бой группу клональных заболеваний, возникающих на уровне стволовой кроветворной клетки. Характеризуют-