*Баранов Д.А.[1], Ковтун О.П.[1], Кузнецов Н.Н.[1], Львова О.А.[1], Шершнев В.Н.[2], Мартиросян С.В.[3]*

# Молекулярно-генетические предикторы протромботического статуса у детей

1 ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, 2 Институт промышленной экологии УрО РАН, г. Екатеринбург, 3 – МБУ «ДГБ№10. Городской перинатальный центр», г. Екатеринбург

*Baranov D.A., Kovtun O.P., Kuznetsov N.N., Lvova O.A., Shershnev V.N., Martirosyan S.V.*

# Molecular genetic predictors of protrombotic status in children

## Резюме

Анализировалась частота встречаемости полиморфных генов системы гемокоагуляции и фолатного цикла у детей, перенесших ишемический инсульт с дебютом до 3-х летнего возраста в сравнении с младенцами, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным статусом. Пациентам обеих групп определялись полиморфизмы генов FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G, MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756A>G. Дети, рожденные от женщин с маркерами наследственно обусловленной тромбофилии, находятся в группе риска по развитию ишемических процессов. Распространенность большого количества генетических дефектов гемостаза и фолатного цикла среди детей с ишемическим инсультом, как мы полагаем, вносит вклад в структуру причин данного заболевания.

Ключевые слова: дети, молекулярно-генетические предикторы протромботического статуса

## Summary

We investigate the prevalence of the genetic variants related to thrombophilia among children with acute ischemic stroke (AIS, n=35) compared with children who were born by women with thrombophilia markers (n=71). We researched those patients for 7 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of thrombophilia and folic acid cycle's enzymes studying. The incident of severe thrombophilic SNPs (FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, ITGA2: 807C>T, PAI-1: -675 5G>4G, MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756A>G) was higher among the children with the AIS. Neonates who were born by women with thrombophilia markers are at risk of acute thrombotic diseases in the future.

**Key words:** thrombophilia genes' polymorphism, thrombophilic susceptibility, folic acid cycle's enzymes, acute ischemic stroke, children

## Введение

В настоящее время существует множество заболеваний человека, в этиологии которых, наряду с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, доказано наличие генетического компонента. Носительство полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла, ассоциированных с формированием тромбофилического статуса, определяет повышение риска развития тромбозов сосудов артериального и венозного русла, инфарктов и ишемии органов [1]. Наследственные гиперкоагуляционные состояния в настоящее время признаны как наиболее частые причины ишемических инсультов детского и молодого возраста [2, 3, 4]. Продолжается активное накопление данных о связи полиморфных генов прокоагулянтного и протромботического спектра и их комбинации с возможностью возникновения острого нарушения мозгового кровообращения [4,5].

Многие из клинически значимых генов активно участвуют в поддержании коагуляционного равновесия. Нарушение функционирования, кодируемых ими белков, может приводить к качественному или количественному дисбалансу в системе свертывания, запускающему процессы внутрисосудистого тромбообразования и ишемизации органов [6]. Поэтому анализ состояния генного полиморфизма, значимого в развитии ишемического инсульта, представляется весьма актуальным.

## Материалы и методы

Основную группу составили 35 детей с ишемическим инсультом (ИИ) в анамнезе. Ведущими критериями включения в основную группу являлись: подтвержденный по клиническим данным, результатам компьютерной томографии головного мозга и люмбальной пункции диагноз ишемического инсульта

**Таблица 1. Количество исследуемых генетических полиморфизмов среди детей, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным статусом и детей с ишемическим инсультом**

| Количество полиморфных генов | Дети с ИИ (n = 35) | Основная группа (n = 71) | p |
|---|---|---|---|
| | абс., (%) | абс., (%) | |
| 0 генов | 0 | 0 | 1,0 |
| 1 ген | 0 | 0 | 1,0 |
| 2 гена | 1 (2,9) | 2 (2,8) | 0,7 |
| 3 гена | 3 (8,6) | 10 (14,1) | 0,3 |
| 4 гена | 7 (20,0) | 16 (22,5) | 0,5 |
| 5 генов | 9 (25,7) | 16 (22,5) | 0,7 |
| 6 генов | 8 (22,9) | 24 (33,8) | 0,2 |
| 7 генов | 5 (14,3) | 3 (4,2) | 0,08 |
| 8 генов | 2 (5,7) | 0 | 1,0 |
| среднее количество | 5,2 | 4,8 | p>0,05 |

*Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп*

(I63.0-I63.9 по МКБ-10); дебют ИИ до трехлетнего возраста; славянское происхождение; наличие информированного согласия. Критериями исключения стали: этап дифференциальной диагностики острых нарушений мозгового кровообращения; отсутствие результатов генотипирования.

В группу сравнения включили 71 новорожденного ребенка. Критерий включения детей в группу сравнения: наличие у матери диагностированного тромбофильного статуса в виде фенотипической реализации наследственной предрасположенности на фоне установленного факта носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушениями фолатного цикла.

У всех детей исследованы полиморфные гены системы гемостаза: FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, F5: 1691G>A, F7: 10976G>A, F13: G>T, ITGA2: 807C>T, ITGB3: 1565 T>C, PAI-1: -675 5G>4G и фолатного цикла: MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756A>G методом ПЦР в режиме реального времени в препаратах ДНК, полученных из 1 мл цельной периферической венозной крови. Определение носительства указанных полиморфизмов у детей основной группы проводилось в сроки до 1 месяца от факта подтверждения диагноза ИИ.

Обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica 6.0 с расчетом отношения шансов (OR), 95% доверительного интервала (CI), точного критерия Фишера для определения отличия частоты регистрации генотипов внутри исследуемой группы. Различия считались статистически значимыми при достижении уровня p< 0,05.

## Результаты и обсуждение

У всех детей были выявлены те или иные полиморфные аллели генов системы гемостаза и фолатного цикла. Количество измененных генов варьировало от двух до восьми (5,2±1,1) у детей перенесших ишемический инсульт. Новорожденные от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом (ОТА) являлись носителями до семи исследуемых полиморфизмов (4,8±1,1, p=0,9). Проведенный анализ показал отсутствие достоверных различий по количеству точечных нуклеотидных замен среди пациентов обеих групп (табл. 1).

По данным нашего исследования (табл. 2), частота выявления полиморфизма гена фибриногена FGB: -455G>A у детей с ИИ составила 54,3%; гомозиготное носительство – 5,7%, гетерозиготное – 48,6%. Новорожденные из группы сравнения являлись носителями гомозиготного генотипа -455AA – в 7,1% случаев, гетерозиготного -455GA – в 33,8% случаев (p=0,1 и p=0,73, соответственно). Носительство аномальных генов протромбина (F2) и проакцелерина (F5) ассоциируется с высоким риском тромбообразования, особенно под влиянием стрессовых факторов или в критические периоды становления организма. Статистически значимой разницы в отношении частоты распространенности мутаций F2: 20210G>A и F5 Лейден: 1691G>A среди представителей групп сравнения получено не было. Аномальный вариант гена проконвертина (F7) был представлен только гетерозиготным аллелем 10976GA у детей, рожденных от женщин с ОТА (4,2%). Частота носительства аллеля 10976G>A среди пациентов с ишемическим инсультом составила 5,7% (p=0,54). Нуклеотидная замена в гене F13: 103G>T обнаружена у 13 обследованных пациентов (18,3%) из группы сравнения. Каждый третий ребенок с ИИ в анамнезе (34,%) являлся носителем данного полиморфизма.

За функциональную активность тромбоцитарного звена гемостаза ответственны гены рецепторов тромбоцитов – интегрина альфа-2 (ITGA2) и интегрина бета-3 (ITBA3). Частота выявления аллеля Т гена ITGA2 составила 85,7% у пациентов с ОНМК и 57,8% среди представителей группы сравнения (p=0,003). Гомозиготный генотип 807TT достоверно чаще встречался у детей, с инсультом (37,1%, p=0,008). Частота выявления полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора ITGB3: 1565 среди младенцев группы сравнения (42,2%) была близка частоте встречаемости аллеля С гена ITGB3 среди детей с нарушением мозгового кровообращения (37,2%, p=0,76). Статистически значимых различий в отношении гомозиготных и гетерозиготных генотипов установлено не было.

**Таблица 2. Частота встречаемости генетических полиморфизмов системы гемостаза и фолатного цикла среди детей, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным статусом и детей с ишемическим инсультом**

| Полиморфизм | Аллели | Частота встречаемости генотипа | | OR | 95% CI | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Дети с ИИ (n = 35) | Дети от женщин с ОТА (n = 71) | | | |
| | | абс. (%) | абс. (%) | | | |
| F1: FGB -455 (G>A) | GA | 17 (48,6) | 24 (33,8) | 1,8 | 0,8-4,3 | 0,1 |
| | AA | 2 (5,7) | 5 (7,1) | 0,8 | 0,1-4,5 | 0,73 |
| | GA+AA | 19 (54,3) | 29 (40,9) | 1,7 | 0,8-4,0 | 0,14 |
| F2: 20210 (G>A) | GA | 2 (5,7) | 4 (5,6) | 1,0 | 0,2-6,1 | 0,65 |
| | AA | 0 | 0 | - | - | - |
| | GA+AA | 2 (5,7) | 4 (5,6) | 1,0 | 0,2-6,1 | 0,65 |
| F5: Leiden 1691 (G>A) | GA | 1 (2,9) | 6 (8,5) | 0,3 | 0,04-2,9 | 0,95 |
| | AA | 0 | 1 (1,4) | - | - | 1,0 |
| | GA+AA | 1 (2,9) | 7 (9,9) | 0,3 | 0,03-2,4 | 0,96 |
| F7: 10976 (G>A) | GA | 1 (2,9) | 3 (4,2) | 1,0 | 0,1-12,0 | 0,7 |
| | AA | 1 (2,9) | 0 | - | - | 0,33 |
| | GA+AA | 2 (5,7) | 3 (4,2) | 1,4 | 0,2-8,9 | 0,54 |
| F13: (G>T) | GT | 10 (28,6) | 10 (14,1) | 2,4 | 0,9-6,7 | 0,07 |
| | TT | 2 (5,7) | 3 (4,2) | 1,4 | 0,2-8,9 | 0,54 |
| | GT+TT | 12 (34,3) | 13 (18,3) | 2,3 | 0,9-6,0 | 0,06 |
| Rec ITGA2 807 (C>T) | CT | 17 (48,6) | 31 (43,7) | 1,2 | 0,5-2,8 | 0,39 |
| | **TT** | **13 (37,1)** | **10 (14,1)** | **3,6** | **1,4-9,6** | **0,008*** |
| | **CT+TT** | **30 (85,7)** | **41 (57,8)** | **4,4** | **1,5-12,9** | **0,003*** |
| Rec ITGB3 1565 (T>C) | TC | 12 (34,3) | 25 (35,2) | 1,0 | 0,4-2,3 | 0,62 |
| | CC | 1 (2,9) | 5 (7,0) | 0,3 | 0,03-2,4 | 0,95 |
| | TC+CC | 13 (37,2) | 30 (42,2) | 0,8 | 0,3-1,9 | 0,76 |
| PAI-1: -675 (5G>4G) | 5G4G | 18 (51,4) | 29 (40,9) | 1,5 | 0,7-3,5 | 0,2 |
| | 4G4G | 11 (31,4) | 23 (32,4) | 1,0 | 0,4-2,3 | 0,62 |
| | 5G4G+4G4G | 29 (82,8) | 52 (73,2) | 1,8 | 0,6-5,0 | 0,2 |
| MTHFR 677 (C>T) | CT | 14 (40,0) | 28 (39,4) | 1,0 | 0,4-2,4 | 0,56 |
| | TT | 3 (8,6) | 9 (12,7) | 0,6 | 0,2-2,6 | 0,83 |
| | CT+TT | 17 (48,6) | 37 (52,1) | 0,9 | 0,4-2,0 | 0,71 |
| MTHFR 1298 (A>C) | **AC** | **18 (51,4)** | **14 (19,7)** | **4,3** | **1,8-10,6** | **0,001*** |
| | CC | 2 (5,7) | 3 (4,2) | 1,4 | 0,2-9,0 | 0,54 |
| | **AC+CC** | **20 (57,1)** | **17 (23,9)** | **4,2** | **1,8-10,2** | **<0,001*** |
| MTR 2756 (A>G) | **AG** | **12 (34,3)** | **11 (15,5)** | **2,9** | **1,1-7,5** | **0,03*** |
| | GG | 2 (5,7) | 3 (4,2) | 1,4 | 0,2-8,9 | 0,54 |
| | **AG+GG** | **14 (40,0)** | **14 (19,7)** | **2,7** | **1,1-6,8** | **0,03*** |
| MTRR 66 (A>G) | **AG** | **15 (42,9)** | **17 (23,9)** | **2,4** | **1,0-5,7** | **0,04*** |
| | GG | 10 (28,6) | 12 (16,9) | 2,0 | 0,7-5,2 | 0,13 |
| | **AG+GG** | **25 (71,5)** | **29 (40,8)** | **3,6** | **1,5-8,8** | **0,003*** |

*Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп*

Обследование выявило, что нуклеотидная замена в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1:-675 5G>4G встречалась несколько чаще среди пациентов с ИИ (82,8%, p=0,2). Генотип 4G4G обнаружен у каждого третьего ребенка в обеих сравниваемых группах. Генотип 5G4G унаследовали 40,9% детей, рожденных от женщин с маркерами тромбофилии, и в половине случаев выявился среди детей с ИИ (51,4%, p=0,2).

Анализ распространенности генов ферментов фолатного цикла выявил следующие закономерности (таблица 2). Мы не установили достоверной разницы в отношении частоты встречаемости мутации гена MTHFR677 среди детей обеих групп (48,6% и 52,1%, соответственно, p=0,71).

Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина на цитозин в позиции 1298. По нашим данным до 57,1% детей с ИИ имели нуклеотидную замену в гене фермента MTHFR1298, в том числе полиморфный гомозиготный генотип 1298CC определен в 5,7% случаев, гетерозиготный генотип 1298AC – у каждого второго (51,4%) ребенка. Частота выявления полиморфизма MTHFR1298 среди детей группы сравнения составила 23,9%, в том числе гомозиготные носители тромбофильного аллеля составили 4,2%, гетерозиготные – 19,7%.

Реже всего определялся полиморфный ген фермента метионинсинтазы (MTR). По результатам нашего исследования, выше указанный дефект был обнаружен у 40,0% детей с инсультом и 19,7% обследованных младенцев группы сравнения (OR=2,7 CI=1,1-6,8; p=0,03). Генотип 2756GG встречался с одинаковой частотой в обеих группах (p=0,54). Гетерозиготный аллель 2756G практически в два раза чаще выявлялись среди пациентов с ОНМК (34,3%, p=0,03). Ген фермента метионинсинтазы редуктазы (MTRR) картирован на пятой хромосоме, он участвует в восстановлении активности фермента MTR [7]. Дефект гена MTRR66 достоверно чаще выявлялся у детей основной группы (71,5%, p=0,003). Статистически значимые

различия установлены в отношении носительства гетерозиготного генотипа 66AG, так, среди младенцев, рожденных от матерей с ОТА указанный генотип выявлен у 23,9%, среди детей с ИИ в 42,9% случаев (p=0,04).

Известно, что обладатели четырех и более тромбофильных полиморфизмов имеют более высокие шансы оказаться в группе риска по реализации многофакторной патологии [8]. Анализируя собственные данные, можно предположить, что представители группы сравнения находятся в зоне высокого риска возникновения многофакторного заболевания, которое, в частности, может реализоваться в виде тромботического сосудистого события. В свою очередь, дети, перенесшие ИИ, уже имеют в анамнезе цереброваскулярное заболевание, следовательно, генетически запрограммированный риск получил возможность фенотипической реализации.

В ходе работы мы установили частоту носительства аллельных вариантов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и нарушениями фолатного цикла у всех детей, включенных в исследование.

Имеются данные о повышении риска тромботических событий в 2,5 раза у пациентов с полиморфизмом гена FGB: -455G>A, функционирование которого, определяет увеличение секреции фибриногена печенью [9, 10]. Каждый второй ребенок с ИИ (54,3%) являлся носителем нуклеотидной замены в гене фибриногена, при этом, среди детей группы сравнения распространенность составила 40,9% (p=0,14). Выявленная нами, частота встречаемости указанного генетического дефекта отличается от популяционных данных, представленных в литературе [11]. Полученные результаты можно рассматривать в пользу имеющихся данных о наличии ассоциации аллеля -455G>A гена FGB с риском развития инсульта (OR=1,7 CI=0,8-4,0; p=0,14).

Частота мутации 20210G>A гена протромбина в европейской популяции составляет примерно 2-3%, но среди больных с тромбозами достигает 17-20% [12]. Согласно исследованию Kenet G. и соавт., гетерозиготное носительство F2: 20210G>A обнаружено у 6-9% новорожденных с ишемическими инсультами, тогда как в контроле этот показатель не превышал 1% [13, 14]. Среди обследованных нами пациентов, мутация протромбина выявлена у двух младенцев основной группы (5,7%) и – четырех в группе сравнения (5,6%, OR=1,0 CI=0,2-6,1 p=0,65). Таким образом, не установив статистически значимых различий между исследуемыми группами, мы получили результаты, свидетельствующие о повышенной распространенности данного полиморфизма среди наших пациентов в сравнении с литературными данными об их встречаемости в общей популяцией.

Мутация F5 Лейден:1691G>A, обнаруженная среди детей исследуемых групп, чаще встречалась у малышей, рожденных от женщин с отягощенным тромбофильным анамнезом. Отметим, что среди здорового населения европейских стран распространенность носительства лейденской мутации F5 колеблется от 1,4% до 13%, составляя в среднем 5,5% [11]. Очень мало носителей данной аномалии в Китае, Японии, среди афроамериканцев, индейцев Мексики. У пациентов с тромбозами распространенность составляет 15–20% [15 - 17].

Практический интерес представляет анализ частоты встречаемости точечных мутаций в генах тромбоцитарных рецепторов ITGA2: 807 и ITGB3: 1565. Именно с этими аллелями связывают развитие синдрома «липких тромбоцитов» и резистентности к традиционному препарату вторичной профилактики тромботических катастроф – аспирину [18, 19]. Однонуклеотидные замены в генах рецепторов тромбоцитов, по данным некоторых авторов, могут являться независимым фактором риска инсульта у пациентов моложе 50 лет [20]. Полученные нами данные свидетельствуют о значительной распространенности полиморфизма ITGA2: 807C>T среди детей основной группы. С помощью метода расчета отношения шансов, мы выявили ассоциацию носительства полиморфизма Rec ITGA2: 807C>T с возникновением ИИ (OR=4,4 CI=1,5-12,9; p=0,003).

Гены ферментов фолатного цикла относятся к генам, определяющим состояние сосудистой стенки. Полиморфизм генов фолатного цикла определяет снижение активности ферментов, обеспечивающих метаболизм фолиевой кислоты. Фенотипическим маркером реализации носительства генов ферментов фолатного цикла является уровень гомоцистеина в плазме крови. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных полиморфизмов ферментов фолатного цикла считается нуклеотидная замена в гене фермента MTHFR в положении 677, вследствие чего увеличивается риск возникновения гипергомоцистеинемии. По данным ресурса SNP NCBI, частота встречаемости аллеля C677T гена MTHFR в Европейской популяции составляет 24%, аллеля A1298C – 36%, соответственно [21]. По результатам нашего исследования, мутация гена MTHFR677 встречалась с одинаковой частотой среди исследуемых групп детей, в то время как, дефект гена MTHFR1298 достоверно чаще наблюдался среди младенцев с инсультом. Мы выявили ассоциацию носительства данной мутации с развитием ИИ (OR=4,2 CI=1,8-10,2; p<0,001).

Менее распространенным в Европейской популяции является полиморфизм гена MTR (17%) [21]. В рамках проведенного исследования, удалось выявить двукратное преобладание данного дефекта среди пациентов с ИИ. Распространенность аллеля 2756A>G среди новорожденных от матерей с отягощенным тромбофильным анамнезом соответствовала популяционным данным. Анализ показал повышение риска тромбоза церебральных сосудов у носителей полиморфизма MTR 2756A>G (OR=2,7 CI=1,1-6,8; p=0,03).

По литературным источникам частота гетерозиготных носителей аллеля A66G гена MTRR составляет около 45–50%, гомозиготных – 25% [7, 22]. Таким образом, данная нуклеотидная замена в гене фермента метионинсинтазы редуктазы среди обследованных нами пациентов встречалась с популяционной частотой. Несмотря на это, у пациентов с точечной мутацией MTRR 66A>G шансы возникновения ишемического инсульта оказались в 3,6 раз выше в сравнении с основной группой детей (OR=3,6 CI=1,5-8,8; p=0,003).

## Заключение

Анализ распределения изученных генных вариантов показал высокую частоту встречаемости альтернативных аллелей генов FGB: -455G>A, F2: 20210G>A, ITGA2: 807C>T, PAI-1: -675 5G>4G, MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298A>C, MTRR: 66A>G, MTR: 2756A>G у больных с ишемическим инсультом, дебютировавшем в раннем возрасте. Распространенность некоторых генов-кандидатов предрасположенности к гипергомоцистеинемии была выше популяционной в обеих сравниваемых группах. В тоже время, наличие таких мутаций не является роковым фактором, неизбежно ведущими к острым тромбозам. Роль каждого полиморфизма, ген-генных сочетаний, варианты комбинаций с мутациями других систем, контролирующих состояние сосудистой стенки и ее атромбогенность, еще нуждается в дальнейшем изучении.

Мы полагаем, что комбинация генетически детерминированных дефектов гемостаза и фолатного цикл, зафиксированная нами у детей с ишемическим инсультом, может считаться основным фактором риска дебюта ОНМК на ранних этапах жизни. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что дети, рожденные от женщин с ОТА, являясь носителями значительного количества аномальных генов гемокоагуляции, также находятся в группе риска по развитию тромботических событий различной локализации (кардио- и цереброваскулярных, тромбозов вен кишечника, конечностей, почек и пр.).

Поиск протромботических и прокоагуляционных однонуклеотидных замен в указанных генах-кандидатах должен стать неотъемлемой частью алгоритма обследования детей обеих изученных групп. Именно младенцы с мультигенными формами тромбофилии нуждаются в клинико-лабораторном мониторинге во время критических периодов роста и развития ребенка (неонатальном, вакцинации, ростовых скачков, пубертатном периоде, беременности и т.д.), подборе персонализированных мер первичной профилактики острых церебральных катастроф.■

***Баранов Д.А.*** *– аспирант кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных МБУ «Детская городская больница № 10. Городской перинатальный центр», г. Екатеринбург;* ***Ковтун О.П.*** *- д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;* ***Кузнецов Н.Н.*** *– к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;* ***Львова О. А.*** *– к.м.н., доцент, зав. кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург;* ***Шершнев В.Н.*** *– к.ф-м.н., доцент кафедры вычислительной техники УРФУ, вед. науч. сотрудник ИПЭ УрО РАН, г. Екатеринбург;* ***Мартиросян С.В.*** *– к.м.н., главный врач МБУ «Детская городская больница № 10. Городской перинатальный центр» , г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Баранов Дмитрий Алексеевич, Россия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Тел. 8-343-3723259, факс 8-343-3716400, medicus_br33@rambler.ru*

## Литература:


1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 1064 с.
2. Роач Е.С., Биллер Дж. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых // Новости медицины и фармации. – 2008. - №260. – С.7 - 23.
3. Дзяк Л.А. Инсульт у молодых пациентов [Текст]/ Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко// Здоровье Украины, 2009 - № 5/1. – С. 34 - 39.
4. Момот А.П. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей // Барнаул. – 2009. – С. 58.
5. Львова О.А., Ковтун О.П., Кузнецов Н.Н., Вольхина С.А., Баранов Д.А., Пряхина О.П., Зобнина Ю.В. Значимость аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у детей с дебютом поражения ЦНС в грудном возрасте // Пермский медицинский журнал. – 2012. – том XXIX, ц 5. – С. 51-62.
6. Baranov D., Kovtun O., Kuznetsov N., Lvova O., Shershnev V., Martirosyan S., Kolmogortseva V. Gene's polymorphism of the haemostasis and folic acid cycle's enzymes in infants with family's thrombophilic susceptibility // J. Perinat. Med. – 2013. – Volume 41. – Issue s1 (June 2013). – P. 777.
7. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.X. №1.
8. Плаксина А.Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: автореф.дис. канд. мед. наук / Плаксина Анна Николаевна - Екатеринбург, 2011. – 27с.
9. Laffan M.A. Fibrinogen polymorphisms and disease // Eur Heart J. – 2001. – Vol.22, №24. – P. 2224-2226.
10. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsson J. et al. Fibrinogen gene promoter -455A allele as a risk factor for lacunar stroke // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 4. – P.886-891.
11. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. Баранова. – СПб.: «Н – Л», 2009. – 528 с.
12. Bombeli T., Basic A., Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems // Am. J. Haemotol. – 2002. – Vol. 70. – P. 126-132.
13. Kenet G., Lutkhoff L.K., Albisetti M. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and

children: a systematic review and meta - analysis of observational studies // Circulation. – 2010. – Vol.121 – P. – 1838-1847.
14. Nowak - Guttl U., Kosch A., Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children // ThrombHaemost. – 2001. – Vol. 86. №1. – P. 464-474.
15. Pepe G., Rickards O., Vanegas O.C. et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in non - European populations // ThrombHaemostas. – 1997. - Vol. 77 – P. – 329-331.
16. Rees D.C., Cox M. World distribution of factor V Leiden // Lancet. – 1995. Vol. 346. – P. 1133-1134.
17. Lensen R.P., Bertina R.M., de Ronde H. et al. Venous thrombotic risk in family members of unselected individuals with factor V Leiden // ThrombHaemost. – 2000. Vol.83. – P. 817-821.
18. Macchi L., Christiaens L., Brabant S. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PlA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms // J Am Coll Cardiol. – 2003. Vol. 42. №6. – P. 1115-1119.
19. McKee S.A., Sane D.C., Deliargyris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance // Thromb Haemost. – 2002. – Vol.88. – P.711-715.
20. Carlsson L.E., Santoso S., Spitzer C. et al. The alpha2 gene coding sequence T807/A873 of the platelet collagen receptor integrin alpha2beta1 might be a genetic risk factor for the development of stroke in younger patients // Blood. – 1999. – Vol.93. №11. – P. 3583 - 6.
21. [Электронный ресурс]: http://www.ncbi.nlm.gov. projects/SNP
22. Hobbs C. A., Sherman S. L., Yi P. et al. Polymorphisms in Genes involved in Folate Metabolism as maternal Risk Factors for Down syndrome // Am J Hum Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623–630.