

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.01.22-28>

Полиморфизм генов факторов системы гемостаза *FII*, *FV*, *FGB*, *PAI-1* и тромбоцитарных рецепторов *ITGA2*, *ITGB3* у пациентов с фибрилляцией предсердий (пилотное исследование)

Огуркова О.Н., Лугачёва Ю.Г., Суслова Т.Е., Кулагина И.В., Драгунова М.А., Баталов Р.Е.

Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634012, г. Томск, Россия, ул. Киевская, 111А

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромботических осложнений, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Лабораторная диагностика предрасположенности к возникновению тромботических осложнений проводится с помощью определения полиморфизма генов факторов системы гемостаза. Особый интерес представляет выявление случаев врожденной тромбофилии, возникающей в результате молекулярных дефектов в системе гемостаза или в процессах его ингибирования. В исследование были включены 41 здоровый доброволец и 52 пациента с ФП (пароксизмальная и персистирующая формы), из них у 8 пациентов (15,38%) произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Генетические методы исследования включали выделение ДНК и исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов методом полимеразной цепной реакции в режиме real-time. Сравнение частот генотипов проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (Y). Характер ассоциаций генотипов с тромботическими осложнениями оценивали при помощи показателей отношения шансов (OR) и их 95 % доверительного интервала (95 % CI). Сравнительный анализ генотипов факторов системы гемостаза rs1799963 *FII*, rs6025 *FV*, rs1800790 *FGB*, rs1799899 *PAI-1* и тромбоцитарных рецепторов rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* у пациентов с ФП и в контрольной группе достоверных различий не выявил. Исследуемые генетические полиморфизмы факторов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов не ассоциированы с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП.

Ключевые слова: полиморфизм генов, система гемостаза, тромботические осложнения, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Огуркова О.Н., Лугачёва Ю.Г., Суслова Т.Е., Кулагина И.В., Драгунова М.А., Баталов Р.Е. Полиморфизм генов факторов системы гемостаза *FII*, *FV*, *FGB*, *PAI-1* и тромбоцитарных рецепторов *ITGA2*, *ITGB3* у пациентов с фибрилляцией предсердий (пилотное исследование). *Медицинская генетика* 2023; 22(1): 22-28.

Автор для корреспонденции: Огуркова Оксана Николаевна; **e-mail:** ogurkovaon@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено в рамках темы ФНИ № 122020300043-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.07.2022

Polymorphism of hemostasis system factors *FII*, *FV*, *FGB*, *PAI-1* and platelet receptors *ITGA2*, *ITGB3* genes in patients with atrial fibrillation (pilot study)

Ogurkova O.N., Lugacheva Yu.G., Suslova T.E., Kulagina I.V., Dragunova M.A., Batalov R.E.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, accounting for approximately one-third of hospitalizations for heart rhythm disorders. AF is associated with an increased risk of death, stroke and other thrombotic complications, impaired quality of life, decreased exercise tolerance, and left ventricular dysfunction. Laboratory diagnosis of predisposition to the occurrence of thrombotic complications is carried out by determining the polymorphism of genes of hemostasis factors. Of particular interest is the identification of cases of congenital thrombophilia resulting from molecular defects in the hemostasis system or its inhibition processes. The study included 41 healthy volunteers and 52 patients with AF: paroxysmal and persistent forms. Of these, 8 patients (15.38%) developed thrombotic complications against the background of adequate anticoagulant therapy. Genetic methods of investigation included DNA isolation and examination of polymorphic variants of genes of the hemostasis system and platelet receptors using real-time polymerase chain reaction method. Genotype frequencies were compared using Pearson's χ^2 criterion with Yates correction (Y). The nature of associations of genotypes with thrombotic complications was assessed using odds ratios (OR) and their 95% confidence interval (95% CI). Comparative analysis of hemostasis system factors genotypes: rs1799963 *FII*, rs6025 *FV*, rs1800790 *FGB*, rs1799899 *PAI-1*

and platelet receptors: rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* in patients with atrial fibrillation and controls showed no significant differences. The studied genetic polymorphisms of hemostasis system factors and platelet receptors were not associated with the risk of thrombotic complications in patients with atrial fibrillation.

Keywords: gene polymorphism, hemostasis system, thrombotic complications, atrial fibrillation.

For citation: Ogurkova O.N., Lugacheva Yu.G., Suslova T.E., Kulagina I.V., Dragunova M.A., Batalov R.E. Polymorphism of hemostasis system factors *FII*, *FV*, *FGB*, *PAI-1* and platelet receptors *ITGA2*, *ITGB3* genes in patients with atrial fibrillation (pilot study). *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2023; 22(1): 22-28 (In Russ.)

Corresponding author: Oksana N. Ogurkova; e-mail: ogurkovaon@mail.ru

Funding. The study was conducted within the research No. 122020300043-1.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 29.07.2022

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромботических осложнений, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [1].

Риск развития тромботических осложнений, в том числе ишемического инсульта, у пациентов с ФП в 5 раз превышает таковой у пациентов с синусовым ритмом, поэтому одним из основных направлений лечения пациентов с данным нарушением ритма является профилактика тромботических осложнений. Однако невзирая на непрерывный прогресс в подходах к стратификации риска тромботических осложнений, не учитывается индивидуальное состояние гемостаза [2, 3]. Анализ данных современной литературы, касающейся изменений системы гемостаза у пациентов, страдающих ФП, и их вклада в риск тромботических осложнений, показывает необходимость детального изучения всех звеньев гемостаза при ФП [4]. На современном этапе молекулярно-генетические методы предоставляют важную информацию. Лабораторная диагностика предрасположенности к возникновению тромботических осложнений проводится с помощью определения полиморфизмов генов системы гемостаза. Особый интерес представляет выявление случаев врожденной тромбофилии, возникающей в результате молекулярных дефектов в системе гемостаза или в процессах его ингибирования. Таким образом, определение генетических предикторов в системе гемостаза у пациентов с ФП может дать информацию в отношении риска развития тромботических осложнений.

Цель исследования – проанализировать ассоциации генетических полиморфизмов факторов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП.

Методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, а также истории болезни пациентов с ФП. В исследование были включены 41 здоровый доброволец и 52 пациента с ФП: пароксизмальной и персистирующей формами с ИБС, гипертонической болезнью I-III стадий, стенокардией напряжения I-III функциональных классов, хронической сердечной недостаточностью I-IIА стадий, получающих антикоагулянтную терапию. Из них у 8 пациентов (15,38%) произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Операция радиочастотной аблации по методу CARTO, изоляция легочных вен были проведены 17 пациентам (32,70%). Для верификации диагноза всем пациентам проводили комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование. Терапия, принимаемая пациентами на момент включения в исследование, соответствовала современным рекомендациям и включала антикоагулянты, бета-блокаторы (β -АБ), статины. Клиническая характеристика пациентов с ФП на момент включения в исследование представлена в табл. 1. Все пациенты дали письменное информированное согласие на включение в генетическое исследование.

В отделении клинично-диагностической лаборатории был проведен анализ полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза: rs1799963 *FII* (20210 G>A), rs6025 *FV* (1691 G>A), rs1800790 *FGB* (-455G>A), rs1799889 *PAI-1* (-675 5G>4G) и тромбоцитарных рецепторов: rs1126643 *ITGA2* (807C>T), rs5918 *ITGB3*

(1565 T>C). Молекулярно-генетические исследования проводили с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ с применением методов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе DT-96 (ООО «ДНК-Технология»,

Россия). Генотипирование осуществляли с использованием готовых наборов реагентов этой же фирмы.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ SPSS v.20.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Сравнение частот генотипов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий

Table 1. Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation

Показатели	ФП без тромботических осложнений (n=44)	ФП с тромботическими осложнениями (n=8)
Возраст, лет	60,20 ± 1,73	66,09 ± 3,14
Половое соотношение, м/ж	24 / 20	5/3
Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), n (%):		
I	6 (13,63)	1 (12,50)
II	24 (54,55)	3 (37,50)
III	4 (12,29)	3 (37,50)
Давность аритмии, г	9,23 ± 1,12	10,73 ± 2,12
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (68,18)	6 (75,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	35 (79,54)	5 (62,5)
Медикаментозная терапия на момент исследования:		
Антикоагулянтная терапия:		
Варфарин, n (%)	10 (22,72)	3 (37,5)
Ксарелто, n (%)	20 (50,0)	3 (37,5)
Прадакса, n (%)	1 (4,54)	-
Эликвис, n (%)	10 (22,72)	2 (25)
Антиагрегантная терапия:		
Аспирин, n (%)	-	2 (25,0)
Клопидогрель, n (%)	-	1 (12,5)
Нет, n (%)	0 (100)	5 (62,5)
Статины:		
Аторвастатин, n (%)	25 (56,81)	5 (62,5)
Розувастатин, n (%)	15 (34,09)	3 (37,5)
Нет, n (%)	4 (9,09)	-
Бета-блокаторы:		
Конкор, n (%)	5 (11,36)	-
Бисопролол, n (%)	3 (2,57)	1 (12,5)
Сотагексал, n (%)	5 (11,36)	1 (12,5)
Метопролол, n (%)	-	3 (37,5)
Карведилол, n (%)	-	1 (12,5)
Нет, n (%)	31 (70,45)	2 (25,0)
Антиаритмические средства:		
Пропанорм, n (%)	3 (6,82)	1 (12,5)
Кордарон, n (%)	6 (13,64)	3 (37,5)
Соталекс, n (%)	5 (11,36)	4 (50,0)
Тромботические осложнения		
тромбоз ушка левого предсердия, n (%)	-	5 (62,5)
спонтанное эхоконтрастирование, n (%)	-	1 (12,5)
инсульт кардиоэмболический, n (%)	-	2 (25)

проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (Y) на непрерывность при условии, что все значения частот сравниваемых признаков больше 5. При частотах меньше 5 сравнение проводилось с использованием точного критерия Фишера (F). Характер ассоциаций генотипов с тромботическими осложнениями оценивали при помощи показателей отношения шансов (OR) и их 95 % доверительного интервала (95 % CI).

Результаты и обсуждение

При нарушении ритма сердца значимый вклад в патогенез тромботических осложнений оказывают факторы, связанные с внутрисердечной гемодинамикой и моделированием камер сердца, активацией системы свертывания крови и агрегацией тромбоцитов, а также с их сочетанием [2]. Клиническими факторами риска развития тромботических осложнений являются возраст старше 40 лет, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, варикозное расширение вен нижних конечностей, сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные процессы, онкологические заболевания и многие другие. Некоторые из этих факторов являются модифицируемыми, следовательно, на них можно влиять, снижая риск возможных тромботических событий. Однако ряд клинических факторов, таких как возраст и анамнез тромботических осложнений, являются не модифицируемыми. К не модифицируемым факторам также относят тромбофилии – врожденные или приобретенные патологические состояния, характеризующиеся склонностью к повышенной свертываемости крови и, соответственно, повышением риска образования тромбов. Высоким тромботическим риском обладают мутации в генах фактора V и протромбина, дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S) [5]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии приводятся данные о распространенности тромбофилий и связанных с ними рисках тромбозов [5]. Представлены данные о полиморфных локусах генов rs1799963 *FII* и rs6025 *FV*. Однако вклад в риск развития тромботических осложнений полиморфных локусов генов системы гемостаза rs1800790 *FGB*, rs1799899 *PAI-1* и тромбоцитарных рецепторов rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* мало изучен. Кроме того, данные полиморфные замены распространены в популяции, что требует накопления информации о влиянии их носительства на риск развития конкретного заболевания. Тот факт, что появление или

неблагоприятное течение соответствующего заболевания ассоциированы с полиморфизмом какого-либо гена, дает основания предположить, что белок, кодируемый этим геном, участвует в развитии заболевания [6].

Исследование распределения генотипов полиморфных маркеров изучаемых генов у пациентов с ФП и в контрольной группе показало, что распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Нами был проведен анализ распределения генетических полиморфизмов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов среди пациентов с ФП и в контрольной группе. Результаты представлены в **табл. 2**.

При сравнительном анализе полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза *FII*, *FV*, *FGB*, *PAI-1* и тромбоцитарных рецепторов *ITGA2*, *ITGB3* у пациентов с ФП и в контрольной группе мы не выявили достоверных различий. Между тем, у 8 пациентов (15,38%) с ФП произошло развитие тромботических осложнений на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Антиагрегантную терапию получали не все пациенты с ФП с тромботическими осложнениями (**табл. 3**).

Учитывая анализ проведенного молекулярно-генетического исследования, мы провели оценку взаимосвязи полиморфных вариантов генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП.

В результате нашего исследования мы установили, что носительство генотипа GA rs1799963 гена *FII* не ассоциировано с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП (OR = 1,186; 95% CI: 1,054-1,335; $p = 0,667$). По данным литературы распространенность в популяции минорного варианта rs1799963 *FII* составляет 1-2%, риск развития тромботических осложнений у носителей увеличивается в 2-3 раза [5]. В исследованиях некоторых авторов показаны противоречивые данные. Так, в исследовании E. Hatzinikolaou-Kotsakou с соавт. у пациентов с ФП частота минорного аллеля гена rs1799963 *FII* выше, чем в контроле [7]. В другой работе rs1799963 *FII* не связан с риском развития тромботических осложнений [8]. Ранее в нашем исследовании установлено, что у пациентов с функционально единственным желудочком сердца носительство гетерозиготного генотипа 20210GA гена *FII* увеличивало риск развития тромботических осложнений в 16 раз (15,4% против 1,1% соответственно; OR = 16,0; 95% CI: 1,34-191,24; $p = 0,028$) [9].

Таблица 2. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов среди пациентов с ФП (n=52) и в контрольной группе (n=41)**Table 2. Genotypes distribution of polymorphic variants of the hemostasis system factors genes and platelet receptors genes among patients with atrial fibrillation (n=52) and in the control group (n=41)**

Полиморфный локус	Генотип	Группы	Частоты генотипов	Критерий F / χ^2
FII rs1799963	GG/GA/AA	Пациенты с ФП	98,1 / 1,9 / 0	p=0,372
		Группа контроля	100 / 0 / 0	
FV rs6025	GG/GA/AA	Пациенты с ФП	98,1 / 1,9 / 0	p=0,372
		Группа контроля	100 / 0 / 0	
FGB rs1800790	GG/GA/AA	Пациенты с ФП	61,5 / 34,6 / 3,9	p=0,760
		Группа контроля	58,5 / 34,1 / 7,3	
PAI-1 rs1799889	5G5G/5G4G / 4G4G	Пациенты с ФП	15,4 / 50,0 / 34,6	p=0,905
		Группа контроля	12,2 / 51,2 / 36,6	
ITGA2 rs1126643	CC/CT/TT	Пациенты с ФП	30,8 / 53,8 / 15,4	p=0,242
		Группа контроля	41,4 / 36,6 / 22,0	
ITGB3 rs5918	TT/TC/CC	Пациенты с ФП	71,2 / 25,0 / 3,8	p=0,440
		Группа контроля	75,6 / 24,4 / 0	

Примечание: χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона, F – критерий Фишера; p – уровень статистической значимости

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у пациентов с фибрилляцией предсердий с тромботическими осложнениями (n=8) на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии**Table 3. Genotypes distribution of polymorphic variants of the hemostasis system factors genes and platelet receptors genes in patients with atrial fibrillation and thrombotic complications (n=8) taking anticoagulant and antiplatelet therapy**

Полиморфный локус	Генотип	тромбоз ушка ЛП, n (%)	спонтанное эхоконтрастирование, n (%)	инсульт кардиоэмболический, n (%)
rs1799963 FII (G 20210 A)	GG	5 (100)	1 (100)	2 (100)
	GA	(-)	(-)	(-)
	AA	(-)	(-)	(-)
rs6025 FV (1691 G>A)	GG	5 (100)	1 (100)	2 (100)
	GA	(-)	(-)	(-)
	AA	(-)	(-)	(-)
rs1800790 FGB (-455G>A)	GG	4 (80)	(-)	1 (50)
	GA	1 (20)	1 (100)	1 (50)
	AA	(-)	(-)	(-)
rs1799889 PAI-1 (-675 5G>4G)	5G5G	(-)	(-)	1 (50)
	5G4G	5 (100)	1 (100)	1 (50)
	4G4G	(-)	(-)	(-)
rs1126643 ITGA2 (807C>T)	CC	1 (20)	1 (100)	(-)
	CT	3 (60)	(-)	1 (50)
	TT	1 (20)	(-)	1 (50)
rs5918 ITGB3 (1565 T>C)	TT	4 (80)	(-)	2 (100)
	TC	1 (20)	1 (100)	(-)
	CC	(-)	(-)	(-)
Антикоагулянтная терапия		5 (100)	1 (100)	2 (100)
Антиагрегантная терапия		2 (40)	(-)	1 (50)

В нашей работе генотип GA rs6025 гена *FV* не ассоциирован с риском тромботических осложнений у пациентов с ФП (OR = 1,186; 95% CI: 1,054-1,335; $p=0,667$). Распространенность полиморфного варианта A rs1799963 *FV* в популяции составляет 3-15%, риск развития тромботических осложнений у носителей увеличивается в 5 раз [5]. В одном небольшом европейском исследовании, включившем 105 пациентов с ФП, роль этой полиморфной замены как фактора риска тромбоза не подтвердилась [10]. Однако результаты работ многих авторов демонстрируют важную роль фактора V в риске развития тромбоза левого предсердия [6, 7, 11]. Необходимо отметить, что гомозиготный генотип AA rs1799963 *FII* и генотип AA rs6025 *FV* не встречались у пациентов с ФП с тромботическими осложнениями. Кроме того, у пациентов с ФП не установлено гетерозиготных генотипов GA rs1799963 гена *FII* и rs6025 гена *FV*. Отсутствие данных полиморфных вариантов мы связываем с небольшой выборкой в нашей работе.

По данным литературы, полиморфизм rs1800790 гена *FGB* ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений у пациентов с ФП [6,12,13]. Мы не установили взаимосвязи генотипа GA rs1800790 гена *FGB* с риском развития тромботических осложнений (OR = 0,862; 95% CI: 0,181-4,10; $p=0,852$) и генотипа AA rs1800790 гена *FGB* (OR = 0,840; 95% CI: 0,744-3,948; $p=0,539$) у пациентов с ФП.

Результаты работ многих авторов демонстрируют важную роль rs1799889 гена *PAI-1* в риске развития тромбоза левого предсердия [6,12,14]. Однако ассоциации риска развития тромботических осложнений у пациентов с ФП и rs1799889 гена *PAI-1*, как генотипа 5G4G (OR = 0,952; 95% CI: 0,420-2,160; $p=0,907$), так и генотипа 4G4G (OR = 0,918; 95% CI: 0,390-2,1570; $p=0,844$) не установлены.

В данном исследовании мы не установили взаимосвязи генотипов CT (OR = 1,200; 95% CI: 0,266-5,419; $p=0,812$) и TT (OR = 0,474; 95% CI: 0,077-2,915; $p=0,413$) rs1126643 гена *ITGA2* с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП, хотя ранее была показана ассоциация rs1126643 гена *ITGA2* с повышенным риском тромботических осложнений у пациентов с ФП [11, 12].

Взаимосвязи носительства генотипов CT (OR = 1,003; 95% CI: 0,176-5,696; $p=0,653$) и CC (OR = 0,840; 95% CI: 0,744-0,948; $p=0,539$) rs5918 гена тромбоцитарного рецептора *ITGB3* с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП не выявлено. Имеются единичные публикации свидетельствующие

о том, что носительство полиморфного варианта гена rs5918 *ITGB3* не связано с риском развития тромботических осложнений [8].

Ограничением нашего исследования явился малый объем выборки, что требует накопления базы данных распространенности генетических полиморфизмов системы гемостаза у пациентов конкретной нозологической группы.

Выводы

Сравнительный анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза *FII*, *FV*, *FGB*, *PAI-1* и тромбоцитарных рецепторов *ITGA2*, *ITGB3* у пациентов с ФП и в контрольной группе не выявил достоверных различий.

Исследованные генетические полиморфизмы факторов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов не ассоциированы с риском развития тромботических осложнений у пациентов с ФП.

К настоящему времени выявлено существенное число нуклеотидных замен генов, связанных с системой гемостаза крови, адгезионных и агрегационных свойств тромбоцитов, а также с фибринолитической системой, которые могут влиять на развитие тромботических осложнений у пациентов с ФП. Однако выявление наиболее значимых полиморфных вариантов генов в клинической практике представляет сложнейшую задачу. Требуется дальнейшее молекулярно-генетическое исследование генов системы гемостаза для прогнозирования риска тромботических осложнений, своевременной профилактики и назначения адекватной антикоагулянтной и дезагрегантной терапии у пациентов с ФП.

Литература

1. Недоруба Е.А., Таютина Т.В., Егоров В.Н., Степаненко А.Ф. Особенности фармакотерапии фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста в условиях поликлиники. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (2):70-78.
2. Огуркова О.Н., Сулова Т.Е., Баталов Р.Е. Исследование спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов у пациентов с разными типами фибрилляции предсердий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(1):35-41.
3. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Беленкова Е.М. Способ достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при лечении наджелудочковых аритмий и устройство для его осуществления. Патент на изобретение RU 2394522 C2.
4. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Павлюкова Е.Н., Попов С.В. Монополярная радиочастотная абляция длительно персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с пороками сердца и хронической сердечной недостаточностью. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019;238 с.

5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015; (4):2-52.
6. Затеишиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Клинические и генетические аспекты мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010; (2):6-10.
7. Hatzinikolaou-Kotsakou E., Kartasis Z., Tziakas D. et al. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/ and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis*. 2003; 16: 155–161.
8. Berge E., Haug K., Sandset E. C. et al. The Factor V Leiden, Prothrombin Gene 20210GA, Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT and Platelet Glycoprotein IIIa 1565TC Mutations in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2007; 38: 1069–1071.
9. Лугачёва Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалёв И.А. и др. Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; (2): 68-74.
10. Gokce M., Ucar F., Kucukosmanoglu M. et al. Factor V Leiden mutation and its relation to left atrial thrombus in chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 2003; 44(4):481-491.
11. Логинова А.И., Кропачёва Е.С., Майков Е.Б., Балахонова Т.В. Венозные тромбозы после катетерных абляций. Особенности диагностики, эффективность и безопасность различных режимов антикоагулянтной терапии. *Кардиологический вестник*. 2019; (1):12-17.
12. Агибова Н.Е., Боева О.И. Прогнозирование риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; (5):91-99.
13. Аксютин Н.В., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и др. Взаимосвязь полиморфизма гена бета-цепи фибриногена с развитием острого нарушения мозгового кровообращения в семьях больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2013; (71):26-29.
14. Kucukarabaci B., Gunes H. V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1(PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. *Genetic Testing*. 2008; (12): 443–451.
4. Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Pavljukova E.N., Popov S.V. Monopolyarnaya radiochastotnaya ablatsiya dlitel'no persistiruyushchey fibrillyatsii predserdiy u patsiyentov s porokami serdtsa i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Monopolar radiofrequency ablation of long persistent atrial fibrillation in patients with cardiac defects and chronic heart failure]. Tomsk: NII kardiologii, Tomskiy NIMTS [Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre], 2019; 238 p. (In Russ.)
5. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy Russian Clinical Guidelines for the [Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications]. *Flebologiya [Flebologiya]*. 2015; (4):2-52. (In Russ.)
6. Zateyshnikov D.A., Zotova I.V., Dankovtseva E.N., Sidorenko B.A. Klinicheskiye i geneticheskiye aspekty mertsatel'noy aritmii: sovremennoye sostoyaniye problem [Clinical and genetic aspects of atrial fibrillation: current status of the problem]. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskiiy vestnik [Kremlin medicine journal]*. 2010; (2):6-10. (In Russ.)
7. Hatzinikolaou-Kotsakou E., Kartasis Z., Tziakas D. et al. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/ and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis*. 2003; 16: 155–161.
8. Berge E., Haug K., Sandset E. C. et al. The Factor V Leiden, Prothrombin Gene 20210GA, Methylenetetrahydrofolate Reductase 677CT and Platelet Glycoprotein IIIa 1565TC Mutations in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2007; 38: 1069–1071.
9. Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev I.A., Krivoshekov Y.V., Yanulevich O.S., Suslova T.E. Faktory riska tromboticheskikh oslozhneniy u patsiyentov s funktsional'no yedinstvennym zheludochkom serdtsa [Risk factors of thrombotic complications in patients with single functional ventricle]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2019;64(2):68-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74>
10. Gokce M., Ucar F., Kucukosmanoglu M. et al. Factor V Leiden mutation and its relation to left atrial thrombus in chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. – 2003. 44(4):481-491.
11. Loginova A.I., Kropacheva E.S., Maykov E.B., Balakhonova T.V. Venoznyye trombozy posle kateternykh ablyatsiy. Osobennosti diagnostiki, effektivnost' i bezopasnost' razlichnykh rezhimov antikoagulyantnoy terapii [Venous thrombosis after catheter ablation. Features of diagnostics, efficacy and safety of different regimens of anticoagulant therapy]. *Kardiologicheskiiy vestnik [Russian Cardiology Bulletin]*. 2019;14(1):12-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2019140112>
12. Agibova N.E., Boeva O.I. Prognozirovaniye riska tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsiyentov s neklapannoy fibrillyatsiyey predserdiy [Prediction of risk of thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2017; (5):91-99. (In Russ.)
13. Aksyutina N.V., Nikulina S.Ju., Shul'man V.A. et al. Vzaimosvyaz' polimorfizma gena beta-tsepi fibrinogena s razvitiyem ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya v sem'yakh bol'nykh s fibrillyatsiyey predserdiy [Correlation of polymorphism of fibrinogen beta-chain gene and stroke in families of patients with atrial fibrillation]. *Vestnik aritmologii [Journal of Arrhythmology]*. 2013; (71):26-29. (In Russ.)
14. Kucukarabaci B., Gunes H. V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1(PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. *Genetic Testing*. 2008; (12): 443–451.

References

1. Nedoruba E.A., Tajutina T.V., Egorov V.N., Stepanenko A.F. Osobennosti farmakoterapii fibrillyatsii predserdiy u patsiyentov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v usloviyakh polikliniki [Peculiarities of pharmacotherapy of atrial fibrillation in elderly and senile patients in outpatient settings]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2016; (2):70-78. (In Russ.)
2. Ogurkova O.N., Suslova T.E., Batalov R.E. Issledovaniye spontan'noy i stimulirovannoy agregatsii trombotsitov u patsiyentov s raznymi tipami fibrillyatsii predserdiy [Study of spontaneous and stimulated platelet aggregation in patients with different types of atrial fibrillation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics Journal]*. 2021; 66(1):35-41. (In Russ.)
3. Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Petlin K.A., Belenkova E.M. Sposob dostizheniya transmural'nosti povrezhdeniya miokarda predserdiy pri lechenii nadzheludochkovykh aritmiy i ustroystvo dlya yego osushchestvleniya [A method for achieving transmural damage in the treatment of supraventricular arrhythmias and a device for its implementation]. Patent na izobreteniy [Patent] RU 2394522 C2. (In Russ.)