



# Генетика наследственных тромбофилий

*Красноярск 2019*

**Полиморфизм** – вариант гена, сформированный из точечной приспособительной мутации и закрепленный в нескольких поколениях и встречающийся в популяции более 1-2 процентов.

### **Полиморфизм G20210A в гене протромбина (коагуляционный фактор II, F2)**

Этот ген кодирует белок (протромбин), который является одним из главных факторов системы свертывания. Замена гуанина на аденин в позиции **20210** (мутация **G20210A** в гене протромбина) происходит в нечитаемом участке молекулы ДНК, поэтому изменений самого протромбина при наличии данной мутации не возникает. Но обнаруживается повышенное в полтора-два раза количество протромбина в крови. Это увеличивает риск возникновения тромбофилии и акушерских осложнений. Таким образом, наличие патологического А-аллеля (генотипы G/A, A/A) – повышенный риск тромбоэмболии, тромбозов, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, тромбоэмболических осложнений во время беременности. Имеет прогностическое значение при приеме оральных контрацептивов и гормональной заместительной терапии.

Частота встречаемости полиморфизма в популяции – 1-4%;

частота встречаемости у беременных с венозной тромбоэмболией в анамнезе (ВТЭ) – 10-20%.

## Полиморфизм G1691A (Arg506Gln) в гене фактора свертываемости крови V (F5)

Ген F5 кодирует свертывающий фактор V (фактор Лейден), основной плазматический белок, регулирующий свертывание (коагуляцию) крови, выступая в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором F10. Мутация гена **F5** проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1691 (**G1691A**), при этом в структуре фермента происходит замена аминокислоты аргинин на глутамин. При таком изменении в гене фактора V (мутация Лейден) риск образования тромбов значительно увеличивается за счет отсутствия возможности негативной регуляции работы фермента. Мутация в гене **F5** наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена. Наряду с повышенным риском тромбозов наследственная тромбофилия может увеличивать вероятность развития акушерских и гинекологических осложнений (привычное невынашивание, задержка внутриутробного развития плода, гестозы и др.).

Среди беременных женщин с наличием в анамнезе венозной тромбоемболии распространенность полиморфизма фактора V составила 43,7%, по сравнению с 7,7% среди здоровых женщин. Показана ассоциация наличия мутации Лейден с ишемическим инсультом.

*Риск тромбоза повышается при совместном носительстве мутации в гене F5 и по генетическому маркеру MTHFR (C677T), а также при наличии 20210G-мутации в гене протромбина (F2). Такие сочетания увеличивают риск тромбофилии в раннем возрасте и способствуют более тяжелым тромбозам.*

### **Полиморфизмы в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T и A1298C**

Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (**MTHFR**) превращает фолиевую кислоту и фолат в его активную форму, L-метилфолат, который играет ключевую роль в синтезе нейротрансмиттеров. Некоторые люди несут полиморфизм **C677T** гена **MTHFR**, что приводит к снижению активности фермента при гетерозиготном генотипе C/T примерно на 35%, при мутантном гомозиготном генотипе (T/T) активность фермента снижается примерно на 70%. Люди, которые несут эту мутацию, будут иметь пониженную способность к синтезу L-метилфолата. Второй полиморфизм **A1298C**, оказывает влияние на активность фермента **MTHFR** в меньшей степени и его анализ рекомендуется проводить вместе с анализом на полиморфизм **C677T**. В таблице 1 суммированы активности фермента для гаплотипа MTHFR **C667T/A1298C**.

Таблица - Влияние полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C на активность фермента MTHFR

Генотип	677 CC	677 CT	677 TT
1298 AA	100%	51-73%	22-32%
1298 AC	60-92%	36-60%	0%
1298 CC	52-60%	0%	0%

*\*проценты обозначают активность фермента MTHFR*

Комбинация генотипов **677 C/T** и **1298 A/C** сопровождается не только снижением активности фермента, но и повышением концентрации гомоцистеина в плазме и снижением уровня фолата, как это бывает при носительстве двух аллелей **677T**. Кроме того, эта комбинация увеличивает вероятность дефектов нервной трубки у плода. Дефицит MTHFR способствует тератогенному (повреждающему плод) и мутагенному (повреждающему ДНК) действию из-за нарушения процессов метилирования ДНК. Увеличение концентрации гомоцистеина повышает риск атеросклероза и тромбоза. Таким образом, присутствие аллеля С по маркеру **A1298C** может способствовать развитию в основном сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений беременности, особенно в комбинации с нарушениями в работе других ферментов, а также в условиях наличия дополнительных факторов риска развития гипергомоцистеинемии или дефицита фолатов

(нерациональное питание, лекарственная терапия, сопутствующие заболевания, вредные привычки).

### **Полиморфизм Arg353Gln (G10976A) коагуляционного фактора VII (F7).**

Ген F7 кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, синтезируемый в печени и регулирующий свертывание крови, выступая в качестве активатора факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9) в присутствии витамина K. Вариант **353Gln (10976A)**, генотип A/A) приводит к понижению экспрессии гена фактора VII и является защитным фактором в развитии тромбозов и инфаркта миокарда.

Встречаемость аллеля A в европейской популяции составляет 10%.

Гетерозиготы (носители одного аллеля A и одного G, генотип A/G) имеют риск заболевания инфарктом миокарда в 2 раза меньший, чем носители двух аллелей G (генотип G/G).

### **Полиморфизм T1565C (Leu59Pro) гена интегрина бета-3 (бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов) (ITGB3).**

Ген **ITGB3** кодирует белок интегрин бета-3 (**ITGB3**) – мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный гликопротеин (GPIIIa). На мембране тромбоцитов GPIIIa образует комплекс с GPIIb (альфа-

субъединица, кодирующаяся геном ITGA2B), представляющий собой тромбоцитарный рецептор фибриногена. Вариант **1565C, 33Pro** (замена нуклеотида тимина на цитозин в кодирующей области гена, приводящая к замене аминокислоты лейцина на пролин в белке) приводит к синтезу более активного рецептора, что приводит к повышению агрегационной активности тромбоцитов и появлению склонности к тромбообразованию. Также показано, что при данном варианте гена усилено образование тромбина и ослаблено действие аспирина в качестве антитромботического препарата.

Частота встречаемости аллеля С в популяции составляет 8-15%.

### **Полиморфизм G(-455)A в гене фибриногена (коагуляционный фактор I, FGB)**

Ген **FGB** кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена, растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор I свертывания крови). Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. Замена гуанина на аденин в 455 положении приводит к повышенной экспрессии гена, результатом которой становится гиперфибриногенемия и высокий риск развития тромбофилии, образования тромбов. Эффект от присутствия А-аллеля сильнее выражен у женщин в период после менопаузы. Курение

также усугубляет негативный эффект носительства аллеля А, поэтому у курильщиков концентрация фибриногена в плазме крови выше. Изменения в гене фибриногена связаны с риском венозных тромбозов во время беременности и в послеродовом периоде. Исследование полиморфизма гена **FGB** имеет прогностическое значение при оценке рисков инсульта на фоне повышенного артериального давления и возможных осложнений беременности. Выявление носительства неблагоприятного варианта гена позволит провести своевременные профилактические мероприятия, связанные с контролем уровня фибриногена, артериального давления, с коррекцией образа жизни.

Встречаемость минорного (А) аллеля в европейской популяции составляет примерно 20%.

### **Полиморфизм A2756G (Asp919Gly) в гене метионин синтазы (MTR).**

Ген **MTR** кодирует цитоплазматический фермент метионин синтазу (альтернативное название – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза). Катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина, в качестве кофактора выступает кобаламин (предшественник витамина В12). Наиболее распространен полиморфизм гена **MTR**, проявляющийся в замене аденина (А) в позиции 2756 на гуанин (G) –**A2756G**. В результате этого наблюдается

---

снижение активности фермента, что приводит к нарушению превращения гомоцистеина, и его содержание в плазме крови увеличивается (гипергомоцистеинемия). Гипергомоцистеинемия увеличивает вероятность атеросклероза и тромбоза.

### **Полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1**

Ген **PAI-1** кодирует ингибитор активатора плазминогена I типа **SERPINE1**. **PAI-1** является компонентом противосвёртывающей системы крови. Полиморфизмы 5G/4G и 4G/4G приводит к его сверхпродукции. В результате увеличивается риск тромбозов. Гомозиготный полиморфизм 4G/4G является фактором риска для развития тромбозов, в том числе тромбозов портальной вены и тромбозов внутренних органов, инфаркта миокарда, предрасположенности к ИБС. Также приводит к таким осложнениям беременности, как тяжёлый гестоз (у носительниц генотипа 5G/4G риск увеличивается в 2 раза, а у женщин с генотипом 4G/4G в 4 раза).

### **Полиморфизм G103T (Val34Leu) фактора свертываемости крови 13, субъединица A1 (F13A1).**

Ген **F13A1** кодирует А-субъединицу свертывающего фактора XIII (F13A1, субъединица A1) ответственного за конечную стадию в каскаде свертывания крови. Происходит замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в

позиции 103, вследствие чего валин замещается на лейцин в позиции 34 аминокислотной последовательности (**V34L**). В результате фибриновые сгустки получаются более тонкими. Генотип G/T обнаруживается у 38,6% пациентов с глубоким венозным тромбозом и у 41,2% здоровых людей, а генотип T/T у больных тромбозом выявлен всего в 1,6% случаев, по сравнению с 9,6% здоровых людей. Таким образом, было показано, что гомозиготные носители полиморфизма по аллелю T (генотип T/T) реже заболевают венозным тромбозом и вероятность инфаркта миокарда у них ниже. Встречаемость аллеля T в европейской популяции составляет 23%.

### **Полиморфизм A66G (Ile22Met) в гене метионин-синтазы-редуктазы (MTRR).**

Ген **MTRR** кодирует цитоплазматический фермент метионин-синтазу-редуктазу (**MTRR**), играющую важную роль в синтезе белка и участвующую в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MTRR является обратное превращение гомоцистеина в метионин. Полиморфизм гена MTRR проявляется в замене аденина (A) в позиции 66 на гуанин (G), в структуре фермента происходит замена аминокислоты изолейцина на метионин. В результате этой замены функциональная активность фермента снижается, что приводит к повышению риска такого нарушения развития плода, как

дефект невральной трубки. Присутствие в генотипе аллеля G гена **MTRR** может также приводить к повышенному накоплению гомоцистеина и к тромботическим осложнениям при различных заболеваниях.

Встречаемость G-аллеля в европейской популяции составляет 54%.

### **Полиморфизм C807T в гене интегрина альфа-2 (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) (ITGA2).**

Ген **ITGA2** кодирует аминокислотную последовательность α2-субъединицы интегринов — специализированных рецепторов тромбоцитов, за счёт которых происходит взаимодействие тромбоцитов с тканевыми белками при повреждении стенки сосудов. Повышенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa на поверхности обнаружена на поверхности тромбоцитов у гомозиготных носителей по аллелю T (генотип T/T), в то время как у гомозиготных носителей по аллелю C (генотип C/C) наблюдалось снижение экспрессии. Наличие T-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии. Показана ассоциация наличия аллеля T и риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбоэмболии.

## Особенно опасные комбинации полиморфизмов:

- А-аллель гена F5 (мутация Лейден G1691A) + А-аллель F2 (G20210A)
- А-аллель гена F5 (мутация Лейден G1691A) + А-аллель F2 (G20210A) + Т-аллель гена MTHFR (C677T)
- А-аллель гена F5 (мутация Лейден G1691A) + дефицит протеина С или протеина S
- Т-аллель MTHFR (C677T) + А-аллель FGB (G455A)
- 4G/4G в гене PAI-1 + Т-аллель MTHFR (C677T)

## Суммарная таблица генетических маркеров тромбофилий

Ген	Обозначение	Полиморфизм	Клиническое значение	Вариант генотипа
F2	rs1799963	G20210A	Повышение уровня протромбина, приводящее к увеличению концентрации тромбина и чрезмерному росту сгустков фибрина, ассоциированное с возрастанием риска развития тромбозов.	G/G
				<b>G/A</b>
				<b>A/A</b>
F5	rs6025	G1691A	Нарушение активации протеина C, приводящее к увеличению времени прекращения процесса тромбообразования и повышающее риск развития тромбозов.	G/G
				<b>G/A</b>
				<b>A/A</b>
MTHFR	rs1801133	C677T	Увеличение уровня гомоцистеина в плазме крови, ассоциированное с возрастанием рисков развития атеросклероза и тромбозов.	C/C
				<b>C/T*</b>
				<b>T/T*</b>
	rs1801131	A1298C		A/A
				<b>A/C*</b>
<b>C/C*</b>				
F7	rs6046	G10976A	Снижение экспрессии гена фактора 7, снижение реактивности системы свертывания крови и снижение риска развития инфаркта миокарда.	G/G
				G/A
				<b>A/A</b>
F13A1	rs5985	G103T	Изменение структуры сгустков фибрина, снижающее риск развития тромбозов и инфаркта миокарда.	G/G
				G/T
				<b>T/T</b>
FGB	rs1800790	G(-455)A	Повышение уровня фибриногена, приводящее к повышенной свертываемости крови и риску развития тромбозов.	G/G
				G/A
				<b>A/A</b>

Ген	Обозначение	Полиморфизм	Клиническое значение	Вариант генотипа
ITGB3	rs5918	T1565C	Повышение адгезии тромбоцитов, приводящее к увеличению риска развития тромбоэмболических состояний и инфаркта миокарда.	T/T
				T/C
				<b>C/C</b>
MTR	rs1805087	A2756G	Нарушение метаболизма метионина, приводящее к повышенному содержанию гомоцистеина и повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.	A/A
				<b>A/G**</b>
				<b>G/G</b>
MTRR	rs1801394	A66G	Нарушение метаболизма метионина, приводящее к повышенному содержанию гомоцистеина и повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.	A/A
				<b>A/G**</b>
				<b>G/G</b>
PAI-1	rs1799889	5G(-675)4G	Снижение фибринолитической активности крови, приводящее к увеличению риска тромбозов и инфаркта миокарда.	5G/5G
				5G/4G
				<b>4G/4G</b>
ITGA2	rs1126643	C807T	Изменение свойств тромбоцитарного рецептора к коллагену, приводящее к увеличению скорости склеивания тромбоцитов и повышает риск инсульта и тромбозии.	C/C
				C/T
				<b>T/T</b>

*Красным цветом* обозначены генотипы, имеющие клиническое значение и повышающие риск образования тромбов, *синим* – снижающие риск тромбозов.

*\*, \*\* - клинически значимые генотипы при сочетании.*

ООО «Формула гена»  
Россия, г. Красноярск, ул. Академгородок, д. 50, стр. 45  
тел. +7(391)290-55-13, +7-902-980-55-11  
e-mail: [mail@formulagena.ru](mailto:mail@formulagena.ru)  
сайт: [formulagena.ru](http://formulagena.ru)