

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.55>

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА, АССОЦИИРОВАННОГО С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК: ЭТНИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Научная статья

Цатурян Л.¹, Товмасян В.^{2*}, Карабекян Е.³, Княжецкая Л.⁴, Табунщикова М.⁵, Сивцева А.А.⁶

¹ ORCID : 0000-0001-7792-244X;

² ORCID : 0009-0007-2572-6536;

³ ORCID : 0009-0002-8277-8408;

⁴ ORCID : 0000-0003-4816-3813;

⁵ ORCID : 0000-0001-7221-038X;

⁶ ORCID : 0000-0002-9972-1179;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

² Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (erik170966[at]mail.ru)

Аннотация

Рассматриваются особенности показателей полиморфизма генов, ассоциированных с риском возникновения тромбофилии у практически здоровых юношей и девушек разных этнических групп. Приводятся собственные данные о состоянии генного полиморфизма системы гемостаза у обследованного контингента. В группах девушек Северо-Кавказской языковой семьи и среди юношей Индо-Европейской языковой семьи установлена более выраженная частота встречаемости мутаций системы гемостаза. Спектр данных особенностей проявляется в преобладании мутаций генов, кодирующих проконвертин и антагонист тканевого активатора плазминогена в выборке девушек Северо-Кавказской языковой семьи, а у юношей Индо-Европейской языковой семьи отмечается увеличение частоты встречаемости мутаций гена, кодирующего фибриназу.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, тромбофилии, гемостаз, юноши и девушки, этнос.

SPECIFICS OF GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH THE RISK OF THROMBOPHILIA IN ADOLESCENT MEN AND WOMEN: AN ETHNIC PERSPECTIVE

Research article

Tsaturyan L.¹, Tovmasian V.^{2*}, Karabekyan Y.³, Knyazhetskaya L.⁴, Tabunshchikova M.⁵, Sivtseva A.⁶

¹ ORCID : 0000-0001-7792-244X;

² ORCID : 0009-0007-2572-6536;

³ ORCID : 0009-0002-8277-8408;

⁴ ORCID : 0000-0003-4816-3813;

⁵ ORCID : 0000-0001-7221-038X;

⁶ ORCID : 0000-0002-9972-1179;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

* Corresponding author (erik170966[at]mail.ru)

Abstract

The polymorphism characteristics of genes associated with the risk of thrombophilia in healthy adolescent men and women of different ethnic groups are examined. The authors present their own data on the status of gene polymorphism of the haemostasis system in the examined population. In groups of girls of the North Caucasian linguistic family and among the young men of the Indo-European linguistic family, the frequency of occurrence of mutations of the haemostasis system was more pronounced. The spectrum of these features is manifested in the predominance of mutations of genes encoding proconvertin and tissue plasminogen activator antagonist in a sample of girls of the North Caucasian language family, while an increase in the frequency of mutations of the gene encoding fibrinase is noted in young men of the Indo-European linguistic family.

Keywords: genetic polymorphism, thrombophilias, haemostasis, boys and girls, ethnicity.

Введение

Согласно стратегии развития медицины в Российской Федерации на период до 2025 года сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди всех причин смертности населения: на их долю приходится 56,7% всех летальных исходов. Так, в России от данной патологии ежегодно умирает около 1 млн. человек. Высокая смертность лиц трудоспособного возраста отражается на демографических показателях страны и имеет большое экономическое и медико-социальное значение [5].

Следует также отметить, что высокая смертность ассоциирована с развитием тромбозов. Трое из тысячи живущих умирают от артериальных тромбов, являющихся причиной острой ишемии жизненно важных органов [15]. Почти 50% тромбоемболий легочной артерии, развиваются в результате венозного тромбоза, риски которого коррелируют с

тромбофилией [8], [13]. Летальность от такой патологии происходит стремительно, в течение 30 минут от момента её возникновения [1].

Развитие тромбофилии приводит к повышенной склонности к формированию патологических внутрисосудистых венозных или артериальных тромбозов, что является следствием множественных взаимодействий генов и/или окружающей среды [7], [10].

Кроме того, на современном этапе всё больший интерес приобретает исследование проблемы «этнос» и «здоровье», «этнос» и «болезнь», направленное на изучение этнических особенностей развития многих болезней, а также способов их лечения и профилактики [2], [3], [4].

Учитывая вышесказанное, актуальным на наш взгляд представлялось изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии у лиц разных национальностей.

Материал и методы

Дизайн первого этапа исследования включал анкетирование студентов в возрасте от 18 до 21 года с целью установления национальной принадлежности. В обследование включались юноши и девушки, имеющие в двух поколениях родителей одной национальности и проживающих на одной территории как минимум два поколения. Этнические группы формировались с учетом региона проживания и национальности. Нами проанкетирован 621 человек (студенты 2 курсов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов).

На основе полученной этнической информации отобрано 122 студента, относящихся к разным языковым семьям: Индо-Европейской – 63 человека (31 девушка и 32 юноши) и Северо-Кавказской – 59 человек (29 девушек и 30 юношей). Обследуемые студенты разделены на 4 группы с учетом этнической и половой принадлежности: I группу составили юноши Индо-Европейской языковой семьи (русские, греки, армяне); II группу – юноши Северо-Кавказской языковой семьи (чеченцы, ингуши, аварцы, даргинцы); III группу – девушки Индо-Европейской языковой семьи (русские, гречанки, армянки) и IV группу – девушки Северо-Кавказской языковой семьи (чеченки, ингушки, аварки, даргинки).

Второй этап включал изучение генетического полиморфизма системы гемостаза. От испытуемых получено добровольное согласие. Затем нами проведено исследование методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с использованием реагентов «R1-N901-N3/4, КардиоГенетика Тромбофилия» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Объектом исследования служила венозная кровь испытуемых. Нами проведена оценка генетического полиморфизма системы гемостаза: фибриноген – фактор I свертывания крови (Φ_1), протромбин – фактор II свертывания крови (Φ_2), проакцелерин – фактор V, Лейден мутация (Φ_5), прокоаквертин – фактор VII свертывания крови (Φ_7), фибриназа – фактор XIII свертывания крови (Φ_{13}), мембранный гликопротеин тромбоцитов семейства интегринов (ITGA₂-A₂-интегрин – тромбоцитарный рецептор к коллагену), тромбоцитарный рецептор фибриногена – ITGB₃-интегрин, а также эндотелиальный белок семейства серпинов (PAI-I-серпин – антагонист тканевого активатора плазминогена).

Основа данного метода заключалась в использовании процесса амплификации дезоксирибонуклеазы (ДНК), то есть многократном удвоении определённого участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (in vitro). В результате нарабатывались ДНК, достаточные для визуальной детекции.

Анализ полученных данных в ходе исследования проведен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных StatPlus версии 8.0. Для оценки полученных номинальных данных использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера (F). Уровень статистической значимости считался при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При сравнении полученных данных по гендерному признаку нами выявлено преобладание встречаемости генного полиморфизма системы гемостаза среди девушек в сравнении с юношами (таблица №1).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика генного полиморфизма системы гемостаза среди юношей и девушек

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.55.1>

Ген	Юноши		Девушки		p	χ^2	F
	n	%	n	4%			
	62	51	60	49			
Φ_2	0	0	0	0	-	-	-
Φ_5	0	0	2	3	$p > 0,05$	2,1011	-
Φ_7	0	0	4	7	$p < 0,05^*$	4,2734	-
Φ_{13A_1}	8	13	4	7	$p > 0,05$	1,3373	2,0741
Φ_1	0	0	2	3	$p > 0,05$	2,1011	-
ITGA ₂ -A ₂	6	10	5	8	$p > 0,05$	0,0671	1,1786
ITGB ₃	1	2	1	2	$p > 0,05$	1,9814	0,2295
PAI-1	3	5	10	17	$p < 0,05^*$	4,4808	0,2542

Анализ представленных данных свидетельствует о достоверном ($p < 0,05$) преобладании генного полиморфизма Φ_7 среди девушек, при полном отсутствии данной мутации у юношей. Установленная особенность может приводить к снижению риска развития инфаркта миокарда, кроме того ассоциирована с повышенным риском развития кровотечения [11], [14]. В группе девушек отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение встречаемости полиморфизма генов PAI-1. Можно предположить, что наличие подобной мутации может увеличить риск коронарных нарушений, а также повышать тромбогенность сосудистой стенки при гормональной терапии для экстракорпорального оплодотворения [6].

Следующим этапом нами проведен анализ частоты встречаемости мутаций генотипа системы гемостаза у юношей и девушек (таблица № 2).

Среди юношей и девушек преобладал гетерозиготный вариант наследования полиморфизма изучаемых генов системы гемостаза. У 2% юношей гомозиготный вариант встречался только по гену ITGA₂-A₂.

Таблица 2 - Частота встречаемости генотипа системы гемостаза среди юношей и девушек

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.55.2>

Ге н	Юноши									Девушки								
	Норма			Гетерозиготный тип наследования			Гомозиготный тип наследования			Норма			Гетерозиготный тип наследования			Гомозиготный тип наследования		
	Вид генотипа	n	%	Вид генотипа	n	%	Вид генотипа	n	%	Вид генотипа	n	%	Вид генотипа	n	%	Вид генотипа	n	%
Φ_2	G/G	62	100	G/A	0	-	A/A	0	-	G/G	60	100	G/A	0	-	A/A	0	-
Φ_5	G/G	62	100	G/A	0	-	A/A	0	-	G/G	58	97	G/A	2	3	A/A	0	-
Φ_7	G/G	62	100	G/A	0	-	A/A	0	-	G/G	56	93	G/A	4	7	A/A	0	-
$\Phi_{13}A_1$	G/G	54	87	G/A	8	13	A/A	0	-	G/G	56	93	G/A	3	5	A/A	1	2
Φ_1	G/G	62	100	G/A	0	-	A/A	0	-	G/G	58	97	G/A	1	2	A/A	1	2
ITGA ₂ -A ₂	C/C	56	90	C/T	5	8	C/C	1	2	C/C	55	91	C/T	4	7	C/C	1	2
ITGB ₃	T/T	61	98	C/T	1	2	C/C	0	-	T/T	59	98	C/T	1	2	C/C	0	-
PAI-1	G/G	59	95	G/G	3	5	G/G	0	-	G/G	50	83	G/G	4	7	G/G	6	10

Среди девушек гомозиготный вариант выявлен по генам $\Phi_{13}A_1$, Φ_1 , ITGA₂-A₂ в 2% случаях, а в гене PAI-1 – в 10% случаях.

Далее нами проведен анализ изучаемых показателей среди обследованного контингента с учетом этнической принадлежности. В таблице № 3 представлены результаты генного полиморфизма среди юношей разных национальностей.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика генного полиморфизма системы гемостаза среди юношей с учетом этнической принадлежности

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.55.3>

Ген	Индо-Европейская языковая семья		Северо-Кавказская языковая семья		p	x ²	F
	n	%	n	%			
	32	52	30	48			
Φ ₂	0	-	0	-	-	-	-
Φ ₅	0	-	0	-	-	-	-
Φ ₇	0	-	0	-	-	-	-
Φ ₁₃ A ₁	7	22	1	3	p<0,05*	4,7367	8,1200
Φ ₁	0	-	0	-	-	-	-
ITGA ₂ -A ₂	3	9	3	10	p>0,05	0,0069	0,9310
ITGB ₃	0	-	1	3	p>0,05	1,0842	-
PAI-1	1	3	2	7	p>0,05	0,4218	0,4516

Анализ генного полиморфизма системы гемостаза с учётом этнической принадлежности среди юношей разных этнических групп выявил существенные отличия. Так, у представителей Индо-Европейской языковой семьи в сравнении с представителями Северо-Кавказской языковой семьи, достоверно чаще выявлена аллель Φ₁₃, субъединица A₁ (Φ₁₃A₁), мутация G103T(Val34Leu), генотип G/A (p<0,05, x²=4,74, F=8,12). Установленная особенность может повышать риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, геморрагических осложнений, при этом возможно уменьшение риска венозных тромбозов у носителей данной генетической мутации [12].

Сравнительный анализ генного полиморфизма системы гемостаза среди девушек представлен в таблице № 4.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика генного полиморфизма системы гемостаза среди девушек с учетом этнической принадлежности

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.132.55.4>

Ген	Индо-Европейская языковая семья		Северо-Кавказская языковая семья		p	x ²	F
	n	%	n	%			
	31	52	29	48			
Φ ₂	0	-	0	-	-	-	-
Φ ₅	0	-	2	7	p>0,05	2,2117	-
Φ ₇	0	-	4	14	p<0,05*	4,5813	-
Φ ₁₃ A ₁	2	6	2	7	p>0,05	0,0048	0,9310
Φ ₁	1	3	1	3	p>0,05	0,0023	0,9333
ITGA ₂ -A ₂	3	10	2	7	p>0,05	0,1517	1,4464
ITGB ₃	0	-	1	3	p>0,05	1,0506	-
PAI-1	2	6	8	28	p<0,05*	4,8187	0,1810

Среди девушек-студенток с учетом этнической принадлежности установлены достоверные отличия: у представителей Северо-Кавказской языковой семьи чаще выявлены аллели: Φ₇ свертывания крови, мутация G10976A (Arg353Gln), генотип G/A (p<0,05, x²= 4,58) и ингибитор активатора плазминогена (PAI-I-серпин), мутация 5G(-675)4G. Следует отметить, что чаще наблюдался гомозиготный вид генотипа 4G/4G (10% от общего количества девушек), в отличие от гетерозиготного вида 5G/4G (7% от общего количества девушек), так генотип 4G/4G предрасполагает к более высокому риску тромбозов и развитию тяжелого гестоза в сравнении с 5G/4G [9].

Заключение

1. В ходе изучения особенностей генетического полиморфизма ассоциированного с риском развития тромбофилии нами выявлены достоверные различия по гендерному признаку, связанные с более частыми мутациями у девушек в сравнении с юношами в генах, кодирующих проконвертин и PAI-1.

2. Гетерозиготный вариант наследования полиморфизма генов у юношей и девушек встречается чаще, чем гомозиготный. Так, у 2% юношей гомозиготный вариант встречался только по гену ITGA₂-A₂-интегрин, а среди девушек гомозиготный вариант выявлен по генам Φ₁₃A₁, Φ₁, ITGA₂-A₂-интегрин – в 2% случаях, а в гене PAI-1 – в 10% случаях.

3. В выборке девушек Северо-Кавказской языковой семьи установлено преобладание мутаций генов, кодирующих проконвертин и антагонист тканевого активатора плазминогена.

4. У юношей Индо-Европейской языковой семьи отмечается преобладание частоты мутаций гена, кодирующего фибриназу.

5. В группах девушек Северо-Кавказской языковой семьи и среди юношей Индо-Европейской языковой семьи установлена более выраженная частота встречаемости мутаций системы гемостаза.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Бокарев И.Н. Современные проблемы тромбозов артерий и вен. / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова // Практическая медицина. — 2014. — 6 (82). — с. 13-17.
2. Курашова Н.А. Окислительный стресс и качество спермы при различных репродуктивных нарушениях у мужчин с учетом региональных особенностей (обзор литературы). / Н.А. Курашова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2013. — 4 (92). — с. 172-176.
3. Раджабов М.О. Распространенность мутаций в генах наследственной тромбофилии FII G20210A G>A И FV G41721A G>A в этнических популяциях Дагестана. / М.О. Раджабов, Г.М. Раджабова, М.М. Исаханова и др. // Экологическая медицина. — 2019. — Т. 2. — 3. — с. 27-36. — DOI: 10.34662/2587-6988.2019.2.3.27-36
4. Цатурян Л.Д. Особенности спектральных характеристик сердечного ритма, липидного обмена и высокоспецифических маркеров эндотелиальной дисфункции у юношей-студентов: этнический аспект. / Л.Д. Цатурян, Л.О. Княжецкая, Е.О. Меликбекян и др. // Вятский медицинский вестник. — 2021. — 4 (72). — с. 22-25. — DOI: 10.24412/2220-7880-2021-4-22-25
5. Russian Federation. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года : Федеральный закон №254 2019.
6. Cho H.Y. Association of Polymorphisms in Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), Tissue Plasminogen Activator (tPA), and Renin (REN) with Recurrent Pregnancy Loss in Korean Women. / H.Y. Cho, H.S. Park, E.H. Ahn et al. // J Pers Med. — 2021. — 11 (12). — p. 1378. — DOI: 10.3390/jpm11121378
7. Colucci G. Thrombophilia Screening Revisited: an Issue of Personalized Medicine. / G. Colucci, D.A. Tsakiris // J Thromb Thrombolysis. — 2020. — 49 (4). — p. 618-629. — DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y
8. Dautaj A. Hereditary Thrombophilia. / A. Dautaj, G. Krasi, V. Bushati et al. // Acta Biomed. — 2019. — 90 (10-S). — p. 44-46. — DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758
9. Jankun J. Analysis of the Inhibition of PAI-1 by Metal Theaflavin Complexes and Their Degradation Products. / J. Jankun, V. Kondray, E. Skrzypczak-Jankun // Int J Mol Med. — 2013. — 31(5). — p. 1153-8. — DOI: 10.3892/ijmm.2013.1308
10. Gaddh M. Venous Thromboembolism: Genetics and Thrombophilias. / M. Gaddh, R.P. Rosovsky // Semin Respir Crit Care Med. — 2021. — 42 (2). — p. 271-283. — DOI: 10.1055/s-0041-1723937
11. Gallardo C.A. Compound Heterozygous Factor VII Deficiency c.1025G>A p.(Arg342Gln) With Novel Missense Variant c.194C>G p.(Ala65Gly). / C.A. Gallardo, L.J.L. Wong, C.L.L. Sum et al. // J Hematol. — 2022. — 11 (1). — p. 29-33. — DOI: 10.14740/jh943
12. Kleber C. The Impact of Acquired Coagulation Factor XIII Deficiency in Traumatic Bleeding and Wound Healing. / C. Kleber, A. Sablotzki, S. Casu et al. // Crit Care. — 2022. — 26 (1). — p. 69. — DOI: 10.1186/s13054-022-03940-2
13. Obaid M. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. / M. Obaid, A. El-Menyar, M. Asim et al. // Vasc Health Risk Manag. — 2020. — 16. — p. 75-85. — DOI: 10.2147/VHRM.S241649
14. Robinson K.S. An Overview of Inherited Factor VII Deficiency. / K.S. Robinson // Transfus Apher Sci. — 2019. — 58 (5). — p. 569-571. — DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.006
15. Health statistics and information systems [Electronic source] // World Health Organization. — 2019. — URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/. (accessed: 07.06.23)

Список литературы на английском языке / References in English

1. Bokarev I.N. Sovremennyye problemy' trombozov arterij i ven [Modern Problems of Thrombosis of Arteries and Veins]. / I.N. Bokarev, L.V. Popova // Prakticheskaya medicina [Practical Medicine]. — 2014. — 6 (82). — p. 13-17. [in Russian]
2. Kurashova N.A. Okislitel'ny'j stress i kachestvo spermy' pri razlichny'x reproduktivny'x narusheniyax u muzhchin s uchetom regional'ny'x osobennostej (obzor literatury') [Oxidative Stress and Sperm Quality in Various Reproductive Disorders in Men, Taking into Account Regional Characteristics (literature review)]. / N.A. Kurashova // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskix nauk [Bulletin of the East Siberian

Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. — 2013. — 4 (92). — p. 172-176. [in Russian]

3. Radzhabov M.O. Rasprostranennost' mutacij v genax nasledstvennoj trombofilii FII G20210A G>A I FV G41721A G>A v e'tnicheskix populyacijax Dagestana [The Prevalence of Mutations in the Genes of Hereditary Thrombophilia FII G20210A G>A and FV G41721A G>A in the Ethnic Populations of Dagestan]. / M.O. Radzhabov, G.M. Radzhabova, M.M. Isaxanova et al. // E'kologicheskaya medicina [Environmental Medicine]. — 2019. — T. 2. — 3. — p. 27-36. — DOI: 10.34662/2587-6988.2019.2.3.27-36 [in Russian]

4. Czaturyan L.D. Osobennosti spektral'ny'x xarakteristik serdechnogo ritma, lipidnogo obmena i vy'sokospecificheskix markerov e'ndotelial'noj disfunkcii u yunoshej-studentov: e'tnicheskij aspekt [Features of Spectral Characteristics of Heart Rate, Lipid Metabolism and Highly Specific Markers of Endothelial Dysfunction in Male Students: Ethnic Aspect]. / L.D. Czaturyan, L.O. Knyazheczkaya, E.O. Melikbekyan et al. // Vyatskij medicinskij vestnik [Vyatka Medical Bulletin]. — 2021. — 4 (72). — p. 22-25. — DOI: 10.24412/2220-7880-2021-4-22-25 [in Russian]

5. Russian Federation. O Strategii razvitiya zdravooxraneniya v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda [About the Health Development Strategy in the Russian Federation for the period up to 2025] : Federal Law №254 2019. [in Russian]

6. Cho H.Y. Association of Polymorphisms in Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), Tissue Plasminogen Activator (tPA), and Renin (REN) with Recurrent Pregnancy Loss in Korean Women. / H.Y. Cho, H.S. Park, E.H. Ahn et al. // J Pers Med. — 2021. — 11 (12). — p. 1378. — DOI: 10.3390/jpm11121378

7. Colucci G. Thrombophilia Screening Revisited: an Issue of Personalized Medicine. / G. Colucci, D.A. Tsakiris // J Thromb Thrombolysis. — 2020. — 49 (4). — p. 618-629. — DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y

8. Dautaj A. Hereditary Thrombophilia. / A. Dautaj, G. Krasi, V. Bushati et al. // Acta Biomed. — 2019. — 90 (10-S). — p. 44-46. — DOI: 10.23750/abm.v90i10-S.8758

9. Jankun J. Analysis of the Inhibition of PAI-1 by Metal Theaflavin Complexes and Their Degradation Products. / J. Jankun, V. Kondray, E. Skrzypczak-Jankun // Int J Mol Med. — 2013. — 31(5). — p. 1153-8. — DOI: 10.3892/ijmm.2013.1308

10. Gaddh M. Venous Thromboembolism: Genetics and Thrombophilias. / M. Gaddh, R.P. Rosovsky // Semin Respir Crit Care Med. — 2021. — 42 (2). — p. 271-283. — DOI: 10.1055/s-0041-1723937

11. Gallardo C.A. Compound Heterozygous Factor VII Deficiency c.1025G>A p.(Arg342Gln) With Novel Missense Variant c.194C>G p.(Ala65Gly). / C.A. Gallardo, L.J.L. Wong, C.L.L. Sum et al. // J Hematol. — 2022. — 11 (1). — p. 29-33. — DOI: 10.14740/jh943

12. Kleber C. The Impact of Acquired Coagulation Factor XIII Deficiency in Traumatic Bleeding and Wound Healing. / C. Kleber, A. Sablotzki, S. Casu et al. // Crit Care. — 2022. — 26 (1). — p. 69. — DOI: 10.1186/s13054-022-03940-2

13. Obaid M. Prevalence and Outcomes of Thrombophilia in Patients with Acute Pulmonary Embolism. / M. Obaid, A. El-Menyar, M. Asim et al. // Vasc Health Risk Manag. — 2020. — 16. — p. 75-85. — DOI: 10.2147/VHRM.S241649

14. Robinson K.S. An Overview of Inherited Factor VII Deficiency. / K.S. Robinson // Transfus Apher Sci. — 2019. — 58 (5). — p. 569-571. — DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.006

15. Health statistics and information systems [Electronic source] // World Health Organization. — 2019. — URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/. (accessed: 07.06.23)