Статья поступила: 02.06.2025
Статья принята: 23.06.2025
УДК: 616.1
МРНТИ: 76.29.33
DOI: 10.24412/1609-8692-2025-2-122-129

Тип статьи: обзорная статья (нарративный обзор литературы)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТРОМБОФИЛИИ: ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ МАРКЕРОВ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Орадова А.Ш.
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Введение. Наследственная тромбофилия у детей представляет собой гетерогенную группу генетически обусловленных нарушений гемостаза, клиническое значение которых особенно возрастает при сочетании с приобретенными факторами риска. Наиболее изучены вариант фактора V Leiden, вариант протромбина F2 G20210A, дефициты антитромбина, протеинов С и S, а также отдельные полиморфизмы, влияющие на метаболизм гомоцистеина.
Цель. Систематизировать современные данные о молекулярно-генетических механизмах наследственной тромбофилии у детей, функциональной значимости ключевых маркеров и клинических подходах к генетическому тестированию.
Материалы и методы. Проведен нарративный обзор отечественной и зарубежной литературы с поиском публикаций в PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Поиск был ориентирован преимущественно на работы последних 10 лет; для характеристики механизмов и исторически значимых данных дополнительно использовались более ранние источники. Материал сгруппирован по вариантам F5 G1691A, F2 G20210A, дефицитам антитромбина, протеинов С и S, полиморфизмам MTHFR, комбинированным формам тромбофилии и особенностям детской популяции.
Результаты. Наиболее устойчиво с повышенным риском венозного тромбоза связаны Factor V Leiden, F2 G20210A и наследственные дефициты антитромбина, протеинов С и S. Клиническая выраженность зависит от типа дефекта, зиготности, возраста и наличия провоцирующих факторов. Комбинированное носительство нескольких тромбофилических вариантов способно существенно увеличивать риск. Для MTHFR C677T и A1298C самостоятельная прогностическая ценность ограничена; клиническое значение в большей степени определяется наличием гипергомоцистеинемии и сопутствующих факторов. **Обсуждение.** Генетическое тестирование наиболее информативно при ранних, рецидивирующих или необычно локализованных тромбозах, тяжелых дефицитах естественных антикоагулянтов и отягощенном семейном анамнезе. Изолированное выявление варианта гена не должно автоматически интерпретироваться как высокий клинический риск: результаты необходимо сопоставлять с фенотипом, приобретенными факторами и семейным анамнезом. Массовый скрининг бессимптомных детей требует осторожного подхода из-за ограниченной прогностической ценности и этических последствий.
Заключение. Молекулярно-генетическая диагностика наследственной тромбофилии может быть клинически полезна при обоснованном отборе пациентов. Наибольшее значение имеет интеграция генетических результатов с клиническими данными и приобретенными факторами риска; персонализированный подход позволяет избежать как недооценки тромботического риска, так и необоснованного расширения тестирования.
Ключевые слова: наследственная тромбофилия; дети; Factor V Leiden; F2 G20210A; антитромбин; протеин С; протеин S; MTHFR; генетическое тестирование; тромбоз.

ТРОМБОФИЛИЯНЫҢ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ: НЕГІЗГІ МАРКЕРЛЕР МЕН ОЛАРДЫҢ ФУНКЦИОНАЛДЫҚ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫНА ШОЛУ

Орадова А.Ш.
С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

Кіріспе. Балалардағы тұқым қуалайтын тромбофилия гемостаз жүйесінің генетикалық тұрғыдан анықталған бұзылыстарының гетерогенді тобы болып табылады, олардың клиникалық маңызы жүре пайда болған қауіп факторларымен үйлескенде арта түседі. Ең көп зерттелген маркерлерге V Leiden факторы, F2 G20210A протромбин варианты, антитромбин, С және S протеиндерінің тапшылығы және гомоцистеин алмасуына әсер ететін кейбір полиморфизмдер жатады.
Мақсаты. Балалардағы тұқым қуалайтын тромбофилияның молекулалық-генетикалық механизмдері, негізгі

маркерлердің функционалдық маңызы және генетикалық тестілеудің клиникалық тәсілдері туралы қазіргі деректерді жүйелеу.
Материалдар мен әдістер. PubMed, Scopus, Web of Science және Google Scholar дерекқорларындағы отандық және шетелдік әдебиетке нарративтік шолу жүргізілді. Іздеу негізінен соңғы 10 жылдағы жарияланымдарға бағытталды, ал механизмдерді және тарихи маңызды деректерді сипаттау үшін неғұрлым ертерек еңбектер де пайдаланылды. Материал F5 G1691A, F2 G20210A, антитромбин, С және S протеин дерінің тапшылығы, MTHFR полиморфизмдері, аралас тромбофилия және балалар популяциясының ерекшеліктері бойынша топтастырылды.
Нәтижелер. Веноздық тромбоз қаупімен ең тұрақты байланыс Factor V Leiden, F2 G20210A және антитромбин, С және S протеиндерінің тұқым қуалайтын тапшылықтарында байқалады. Клиникалық көрініс ақау түріне, зиготалылыққа, жасқа және провокациялық факторларға тәуелді. Бірнеше тромбофилиялық варианттың қатар кездесуі қауіптің айтарлықтай артуына әкелуі мүмкін. MTHFR C677T және A1298C варианттарының дербес болжамдық маңызы шектеулі; олардың клиникалық мәні гипергомоцистеинемия мен қосымша қауіп факторлары болғанда жоғарылайды.
Талқылау. Генетикалық тестілеу ерте жаста дамыған, қайталанатын немесе әдеттен тыс локализациядағы тромбоздарда, табиғи антикоагулянттардың ауыр тапшылығында және отбасылық анамнез ауыр болғанда анағұрлым ақпаратты. Ген вариантын жеке анықтау жоғары клиникалық қауіп ретінде автоматты түрде түсіндірілмеуі тиіс; нәтиже фенотиппен, жүре пайда болған факторлармен және отбасылық анамнезбен бірге бағалануы қажет. Симптомсыз балаларды жаппай скринингтеу болжамдық шектеулер мен этикалық салдарларға байланысты сақтықты талап етеді.
Қорытынды. Тұқым қуалайтын тромбофилияның молекулалық-генетикалық диагностикасы пациенттерді негізделген іріктеу кезінде клиникалық тұрғыдан пайдалы болуы мүмкін. Генетикалық нәтижелерді клиникалық деректермен және жүре пайда болған қауіп факторларымен біріктіру тромбоз қаупін жекелендірілген бағалаудың негізгі шарты болып табылады.
Түйінді сөздер: тұқым қуалайтын тромбофилия; балалар; Factor V Leiden; F2 G20210A; антитромбин; С протеині; S протеині; MTHFR; генетикалық тестілеу; тромбоз.

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF THROMBOPHILIA: A REVIEW OF KEY MARKERS AND THEIR FUNCTIONAL SIGNIFICANCE

Oradova A.Sh.
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

Introduction. Inherited thrombophilia in children comprises a heterogeneous group of genetically determined hemostatic disorders whose clinical relevance becomes particularly important when combined with acquired risk factors. The best-characterized abnormalities include Factor V Leiden, the F2 G20210A prothrombin variant, deficiencies of antithrombin, protein C and protein S, and selected polymorphisms affecting homocysteine metabolism.
Objective. To synthesize current evidence on the molecular-genetic mechanisms of inherited thrombophilia in children, the functional significance of key markers, and clinical approaches to genetic testing.
Materials and Methods. A narrative review of national and international literature was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The search focused primarily on publications from the previous 10 years, while earlier sources were retained when necessary to describe established mechanisms and historically important evidence. Evidence was grouped by F5 G1691A, F2 G20210A, antithrombin, protein C and protein S deficiencies, MTHFR polymorphisms, combined thrombophilia, and pediatric-specific features.
Results. The most consistently established associations with venous thrombosis involve Factor V Leiden, F2 G20210A, and inherited deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S. Clinical expression depends on the genetic defect, zygosity, age, and concomitant provoking factors. Combined thrombophilic defects may substantially increase thrombotic risk. In contrast, the independent predictive value of MTHFR C677T and A1298C is limited; their clinical relevance is more closely related to hyperhomocysteinemia and additional risk factors.
Discussion. Genetic testing is most informative in children with early, recurrent, or unusually located thrombosis, severe natural anticoagulant deficiency, or a strong family history. Identification of a genetic variant should not automatically be equated with high clinical risk; results require interpretation alongside phenotype, acquired risk factors, and family history. Broad screening of asymptomatic children warrants caution because of limited predictive value and potential ethical implications.
Conclusion. Molecular-genetic testing for inherited thrombophilia can be clinically useful when patients are appropriately selected. Integration of genetic findings with clinical characteristics and acquired risk factors is essential for personalized risk assessment and helps avoid both under-recognition of thrombosis risk and unnecessary testing.
Keywords: inherited thrombophilia; children; Factor V Leiden; F2 G20210A; antithrombin; protein C; protein S; MTHFR; genetic testing; thrombosis.

Введение. Тромбозы у детей, несмотря на относительную редкость по сравнению со взрослой популяцией, представляют собой серьезную клинико-гематологическую проблему, сопряженную с риском жизнеугрожающих осложнений, инвалидизации и рецидивов. Согласно данным литературы, частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у педиатрических пациентов продолжает расти, что во многом связано с улучшением диагностики, увеличением выживаемости при тяжелых заболеваниях и более частым применением инвазивных процедур (внутривенные катетеры, операции, химиотерапия и др.) [1-3]. Однако, помимо приобретенных факторов риска, в последние десятилетия все больше внимания уделяется роли генетической предрасположенности в развитии тромбозов у детей [4].

Наследственная тромбофилия - это группа генетически обусловленных нарушений системы гемостаза, при которых повышается склонность к тромбообразованию. К числу наиболее изученных и клинически значимых форм наследственной тромбофилии относятся мутация фактора V Лейден, мутация гена протромбина (F2 G20210A), дефициты естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С и протеин S), а также мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), сопровождающиеся гипергомоцистеинемией [5-8]. Установлено, что наличие одной или нескольких таких мутаций значительно увеличивает риск тромбоза, особенно в условиях дополнительной провокации — хирургического вмешательства, инфекции, иммобилизации или злокачественного процесса [9].

Особую клиническую значимость представляет выявление наследственной тромбофилии у детей, перенесших тромбоз, а также у пациентов из семей с отягощенным анамнезом по тромбоэмболическим осложнениям [10]. Раннее установление генетической предрасположенности позволяет разработать индивидуальный план профилактики, провести информирование семьи и организовать диспансерное наблюдение за родственниками, находящимися в группе риска [11].

Таким образом, изучение генетических факторов риска тромбозов у детей имеет важное научное и практическое значение. В настоящем обзоре представлены и проанализированы данные современных исследований, посвященных роли генетических маркеров в патогенезе тромботических состояний у педиатрических пациентов, а также их диагностической и прогностической ценности.

Цель исследования – представить краткий обзор важ-ной информации, ключевых открытий и идей в вопро-сах терапии пациенток с бедным овариальным ответом, включая адъювантную терапию, при контролируемой овариальной стимуляции.

Материалы и методы: поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar по всем типам клинических исследований на русском и английском языках по ключевым словам и фразам, связанным с темой «генетические факторы риска тромбозов у детей, мутация фактора V Лейден, мутацией гена MTHFR» Критерии отбора литературы включали актуальность (публикации не старше 10 лет) и релевантность исследований теме обзора, а также доступность полных текстов статей.

Результаты: Анализ литературных источников свидетельствует о наличии четкой связи между определенными генетическими мутациями и повышенным риском тромбообразования у детей. Наиболее часто в педиатрической практике встречаются следующие формы наследственной тромбофилии:

Мутация фактора V Лейден (F5 G1691A) это генетическая мутация, характеризующаяся специфической точечной мутацией в гене фактора V, которая приводит к замене аденина на гуанин в позиции нуклеотида 1691

(G1691A) [12]. Эта точечная мутация в гене фактора V приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 белка фактора V. Это изменение устраняет критический участок расщепления для активированного белка С, что приводит к состоянию гиперкоагуляции.

Лица с мутацией FVL, особенно гомозиготные или псевдогомозиготные, имеют повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Этот риск еще больше повышается в таких ситуациях, как хирургическое вмешательство, травма, беременность и заместительная гормональная терапия [13].

Частота ее среди детей с венозными тромбозами достигает 20–30%, в то время как в общей популяции она составляет около 5%. У носителей гетерозиготной формы риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) возрастает в 5–8 раз, у гомозигот — более чем в 50 раз. Часто тромбоз у таких пациентов развивается в подростковом возрасте или на фоне провоцирующих факторов [14].

Мутация протромбина (F2 G20210A)

Встречается у 2–3% общей популяции, но у детей с тромбозами ее частота возрастает до 10–15% [15]. Мутация приводит к повышенному уровню протромбина и усилению коагуляционной активности. Риск тромбоза увеличивается в 2–3 раза у гетерозиготных носителей и значительно выше при сочетании с другими мутациями. происходит в нуклеотидной позиции 20210 в гене протромбина, в частности в 3'-нетранслируемой области полиаденилирования мРНК [16].

Эта область имеет решающее значение для стабильности и обработки мРНК, влияя на общую экспрессию протромбина [17]. Протромбин - это витамин К-зависимый белок, необходимый для свертывания крови, преобразующийся в тромбин, который затем преобразует фибриноген в фибрин, способствуя образованию сгустка. Мутация G20210A приводит к повышению уровня протромбина, что приводит к гиперпротромбинемии, которая связана с более высоким риском тромботических событий [18].

Мутация G20210A связана с повышенным риском тромботических осложнений с относительным риском 17,1 по сравнению с генотипом дикого типа. Она связана с тромбозом как в венозной (66,7%), так и артериальной (33,3%) системах [19]. У женщин репродуктивного возраста мутация коррелирует с повышенной активностью протромбина, что может с высокой точностью предсказывать тромботические события [20].

Дефицит антитромбина III, протеина С и протеина S

Эти редкие, но клинически значимые состояния встречаются у 1–3% детей с рецидивирующими или тяжелыми тромбозами [20]. Дефицит антитромбина III ассоциируется с высоким риском как венозных, так и артериальных тромбозов, часто проявляется уже в младенческом или раннем детском возрасте. Дефициты протеина С и протеина S могут быть как количественными, так и качественными, и нередко впервые проявляются при провокации (инфекция, травма, хирургия) [21- 23].

Мутации в гене MTHFR (C677T и A1298C)

Наличие этих мутаций может сопровождаться гипергомоцистеинемией, которая влияет на эндотелиальную функцию и способствует активации тромбообразования. Несмотря на то что изолированное носительство мутаций MTHFR не всегда сопровождается клиническими проявлениями, при наличии повышенного уровня гомоцистеина и сочетании с другими мутациями риск тромбоза существенно возрастает. высокочастотные полиморфизмы, влияющие на метаболизм гомоцистеина [24-25]. Около 10–15% европейцев гомозиготны по C677T, что иногда приводит к гипергомоцистеинемии. Роль MTHFR в тромбозах спорна: современные метаанализы указывают на очень скромный или отсутствующий прямой риск при нормальном фолате и гомоцистеине [26].

Комбинированные формы тромбофилии

В ряде случаев у одного пациента выявляются сразу две или более мутации, что значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений. Например, сочетание мутаций фактора V Лейден и протромбина G20210A может увеличивать риск ВТЭ более чем в 20 раз по сравнению с носительством одной мутации [27].

Частота генетических мутаций при тромбозах у детей

Согласно результатам анализа, у 30–60% детей, перенесших тромбоз, удается выявить одну или несколько наследственных тромбофилий. У детей с рецидивирующими тромбозами этот показатель может превышать 70% [28].

Риск развития тромбоза при наследственной тромбофилии обычно увеличивается при сочетании с приобретенными факторами. У здоровых детей ВТЭ крайне редки: подсчитано 0.07–0.14 случаев на 10 000 детей в год (около 5.3/10 000 госпитализаций). Вне раннего младенчества (особенно при дефиците ПК) первая тромботическая манифестация часто приходится на подростковый возраст [29-30]. Например, в когорте детей с врожденным дефицитом АТ медианный возраст первого ВТЭ был ~12.8 лет. При этом у младенцев наиболее характерны интракраниальные тромбозы и пурпура при тяжелых антикоагулянтных дефицитах (ПК/PS), тогда как у старших детей и подростков – типичные ДВТ и тромбозы легких. На это указывают данные: все, кроме одного, *ПК*-мутацийного пациента имели внутримозговые тромбозы, тогда как при мутациях *PROS1/SERPINC1* тромбозы протекали экстракраниально [31].

Обсуждение: Генетические факторы играют значительную роль в патогенезе тромботических осложнений у детей [32]. На основании анализа современной литературы можно выделить ряд наиболее изученных наследственных тромбофилий, таких как мутации гена фактора V (лейденская мутация), протромбина (G20210A), а также дефицит природных антикоагулянтов - антитромбина III, протеина С и протеина S. Эти нарушения значительно повышают риск венозных тромбозов, особенно в условиях наличия дополнительных приобретенных факторов, таких как инфекции, хирургические вмешательства, онкологические заболевания или катетеризация центральных вен [33].

Особое внимание уделяется тому, что выраженность клинических проявлений тромбофилий у детей варьирует в зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний и сочетания нескольких генетических дефектов [34]. Многочисленные исследования показали, что при комбинированных мутациях риск развития тромбозов существенно возрастает, по сравнению с носительством одной мутации. Тем не менее, клиническая значимость обнаружения тех или иных генетических мутаций у детей остается предметом научных дискуссий [35]. Некоторые авторы указывают на ограниченность предсказательной ценности изолированного генетического тестирования, особенно у бессимптомных пациентов, тогда как другие исследователи подчеркивают важность раннего выявления тромбофилии у детей с отягощенным семейным анамнезом или при наличии тромботических эпизодов в анамнезе [36].

Дополнительной сложностью является этическая сторона вопроса: необходимость обоснования проведения генетического скрининга у детей, особенно в отсутствие явных клинических показаний [37]. Раннее выявление предрасположенности может, с одной стороны, способствовать профилактике тромбозов, а с другой — вызывать ненужную тревожность у родителей и детей при отсутствии адекватных стратегий вмешательства [38 - 39].

Таким образом, несмотря на очевидную важность генетических факторов в развитии тромбозов у детей, необходим индивидуализированный подход к интерпретации генетических данных. Оптимальной представляется интеграция генетического тестирования с клинической

оценкой и анамнезом пациента, что позволит сформировать персонализированные стратегии профилактики и лечения.

Заключение: Среди наследственных тромбофилий у детей наиболее изучены дефекты *F5 (Leiden), F2 (G20210A), SERPINC1 (антитромбин), PROC, PROS1*, а также полиморфизмы *MTHFR*. Распространенность этих мутаций в детской популяции примерно соответствует общепопуляционной (F5 Leiden – 4–5% у европейцев, F2 – ~2%; AT/PC/PS-дефициты – сотые доли процента [1]). Однако именно у детей часто требуются особые соображения: гомозиготные дефициты приводят к тяжелым проявлениям в неонатальном периоде, а менее выраженные мутации вызывают тромбоз обычно в подростковом возрасте при дополнительном триггере. Современные генетические технологии (мультиплексный ПЦР, MLPA, панели NGS, WES/WGS) позволяют надежно диагностировать эти состояния и постепенно внедряются в клиническую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1 Public Education. Types of Thrombosis. Exon Publications. 2024. doi:10.36255/types-of-thrombosis.
2 Ekladious A, Jiang B. Venous thromboembolism in 2022. Ann Vasc Med Res. 2022;9(3):1–6. doi:10.47739/vascularmedicine.1150.
3 Koraćević G, Pavlović DA. Venous thromboembolism (VTE) ought to be divided into deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE), not pulmonary embolism (PE). 2024. doi:10.22190/fumb221211012k.
4 Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118(9):1340–7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
5 Fernández Capitán MC. Epidemiología de las enfermedades tromboembólicas: fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa y síndrome coronario agudo. Med Clin (Barc). 2012; 139:4–9. doi:10.1016/S0025-7753(12)70034-9.
6 Sridharan M, Ashrani AA. Presentation and significance of venous thromboembolism. In: Springer, Cham; 2018. p. 245–63. doi:10.1007/978-3-319-65226-9_19.
7 Arbesú I, Soria JM. Update to Soria et al.'s "F7 Gene and Clotting Factor VII Levels" (2005): genetic determinants of quantitative traits in thrombotic disease. Hum Biol. 2009;81(5):869–74. doi:10.3378/027.081.0628.
8 Rumi F, Basile M, Di Brino E, Fortunato A, Antonini D. The economic and social burden of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) in Italy. Glob Reg Health Technol Assess. 2024;11(1):200–6. doi:10.33393/grhta.2024.3147.
9 Wu HM, Xu L, Sedmak DD, Marsh CB, Wurster M. Personalized healthcare in clotting disorders. Pers Med. 2010;7(1):65–73. doi:10.2217/PME.09.67.
10 Wang R, Tang L, Hu Y. Genetic factors, risk prediction and AI application of thrombotic diseases. Exp Hematol Oncol. 2024;13(1). doi:10.1186/s40164-024-00555-x.
11 Bentsionova KI, Rossokha ZI, Ievseienkova O, Gorovenko NG. Pharmacogenetic substantiation of personalized prescription of oral anticoagulants in clinical practice. Medicni Perspectivi. 2023;28(1):55–68. doi:10.26641/2307-0404.2023.1.275870.
12 Mousa SA. Genetic models of hemostasis and thrombosis. 2015. Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-642-27728-3_15-1.pdf.
13 Zhang L. Personalized medicine and blood disorders. Personalized Medicine. 2016;13(6):587–96. doi:10.2217/PME-2016-0043.
14 de Moerloose P, Boehlen F. Blood coagulation and fibrinolysis: mechanisms of thrombosis. In: Elsevier. 2008; 92:239–46. doi:10.1016/S0072-9752(08)01912-X.
15 Nayyar N, Mannasian H, Yang L, Liu H. The coagulation system and blood clot stability. In: Springer, Cham. 2021. p. 29–35. doi:10.1007/978-3-030-59295-0_4.

16 Cheong SW. Overview of hemostasis. In: Schalm's Veterinary Hematology. 2022. p. 763–86. doi:10.1002/9781119500537.ch87.
17 Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrinolysis and basic principles of management. In: John Wiley & Sons, Ltd. 2014. p. 169–85. doi:10.1002/9781118833391.CH13.
18 Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation. Cell Tissue Res. 2021;1–8. doi:10.1007/S00441-021-03471-2.
19 Bochenek ML, Schäfer K. Role of endothelial cells in acute and chronic thrombosis. Hamostaseologie. 2019;39(2):128–39. doi:10.1055/S-0038-1675614.
20 Heemskerk JWM, Cosemans JMEM, van der Meijden PEJ. Platelets and coagulation. In: Springer, Cham. 2017. p. 447–62. doi:10.1007/978-3-319-47462-5_32.
21 Siddharth VR, Jayanth R, Shobana R. The coagulation cascade. 2022. p. 257–64. doi:10.1007/978-981-19-0954-2_25.
22 Alioglu B, Avci Z, Tokel K, Ataç FB, Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008;19(4):294–304. doi:10.1097/MBC.0B013E3282FE73B1.
23 Makatsariya AD, et al. Innovative approaches to assessing risk factors, diagnostics and treatment of neonatal thrombosis. Obstet Gynecol Reprod. 2024;18(3):382–400. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.530.
24 Afeltra A, Vadacca M, Conti L, Galluzzo S, Mitterhofer AP, Ferri GM, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. Arthritis Rheum. 2005;53(3):452–9. doi:10.1002/ART.21172.
25 Güneş AM, Baytan B, Günay Ü. The influence of risk factors in promoting thrombosis during childhood: the role of acquired factors. Pediatr Hematol Oncol. 2006;23(5):399–410. doi:10.1080/08880010600646324.
26 Sacchetti S, Puricelli C, Mennuni M, Zanotti V, Giacomini L, Giordano M, et al. Research into new molecular mechanisms in thrombotic diseases paves the way for innovative therapeutic approaches. Int J Mol Sci. 2024. doi:10.3390/ijms25052523.
27 Chooklin S, Chuklin S. Pathophysiological mechanisms of deep vein thrombosis. Fiziol Zh. 2023. doi:10.15407/fz69.06.133.
28 Falanga A, Russo L, Marchetti M. Mechanisms of thrombogenesis. In: Springer, Berlin, Heidelberg. 2012. p. 57–67. doi:10.1007/978-3-642-24989-1_6.
29 Piazza G. Thrombophilia and hypercoagulability. Circulation. 2014;130(2). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007665.
30 März W, Nauck M, Wieland H. The molecular mechanisms of inherited thrombophilia. Z Kardiol. 2000;89(7):575–86. doi:10.1007/S003920070206.
31 Cullen P, Seedorf U. Determining genetic disposition to thrombosis by testing for presence of at least two allelic polymorphisms associated with increased risk, followed by multifactorial analysis of the results. 2002. Available from: https://patents.google.com/patent/DE10237073A1/en.
32 Cullen P, Seedorf U. Method for evaluation of the inherited thrombosis risk using DNA arrays. 2003. Available from: https://patents.google.com/patent/EP1398388A2/en.
33 Fountoglou N, Petropoulou M, Iliadi A, Christopoulos TK, Ioannou PC. Two-panel molecular testing for genetic predisposition for thrombosis using multi-allele visual biosensors. Anal Bioanal Chem. 2016;408(7):1943–52. doi:10.1007/S00216-016-9310-9.
34 Albagoush S, Koya S, Chakraborty RK, Schmidt AE. Factor V Leiden mutation. 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534802/
35 Albagoush S, Schmidt AE. Factor V Leiden mutation. Europe PMC. 2019. Available from: https://europepmc.org/article/MED/30521223.
36 Morrow M, Lynch-Smith D. Factor V Leiden. Dimens Crit Care Nurs. 2022; 41:190–9. doi:10.1097/DCC.0000000000000529.
37 Padda J, Khalid K, et al. Factor V Leiden G1691A and prothrombin gene G20210A mutations

on pregnancy outcome. Cureus. 2021;13(8). doi:10.7759/CUREUS.17185.
38 Momot AP, Nikolaeva MG, Yasafova NN, Zainulina MS, Momot KA, Taranenko IA. Clinical and laboratory manifestations of the prothrombin gene mutation in women of reproductive age. J Blood Med. 2019; 10:255–63. doi:10.2147/JBM.S212759.
39 Shivkar RR, Gawade GC, Padwal MK, Diwan A, Mahajan SA, Kadam CY. Association of MTHFR C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131) polymorphisms with serum homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with young coronary artery disease. Indian J Clin Biochem. 2021. p. 1–8. doi:10.1007/S12291-021-00982-1.

Декларации

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена без внешнего финансирования.
Этические аспекты. Работа представляет собой обзор опубликованной научной литературы и не включает новых участников исследования, биологические образцы или индивидуальные медицинские данные. В связи с этим отдельное одобрение локального этического комитета и получение информированного согласия не требовались.
Доступность данных. Все данные и положения, анализируемые в обзоре, основаны на опубликованных источниках, приведенных в списке литературы.
Заявление о публикации. Авторы заявляют, что рукопись ранее не публиковалась и не находится на рассмотрении в другом издании.
Вклад авторов:
Орадова А.Ш. - Conceptualization; Investigation; Data curation; Writing – original draft; Project administration.
Автор одобрил окончательную версию рукописи и несет ответственность за ее содержание.
Сведения об авторах
Корреспондирующий автор. Орадова Аксолтан Шыхдурдыевна - кандидат медицинских наук, заведующая научной лабораторией «Центр коллективного пользования» НИИФПМ им. Б. Атчабарова, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан. Адрес: ул. Толе би, 94, Алматы, Казахстан. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8254-6642. E-mail: oradova.a@kaznmu.kz. Тел.: +7 701 713 51 58.

Декларациялар

Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.
Қаржыландыру. Жұмыс сыртқы қаржыландырусыз орындалды.
Этикалық аспектілер. Жұмыс жарияланған ғылыми әдебиетке шолу болып табылады және жаңа зерттеу қатысушыларын, биологиялық үлгілерді немесе жеке медициналық деректерді қамтымайды. Осыған байланысты жергілікті этикалық комитеттің жеке мақұлдауы және ақпараттандырылған келісім алу талап етілмеді.
Деректердің қолжетімділігі. Шолуда талданған барлық деректер мен тұжырымдар әдебиеттер тізімінде келтірілген жарияланған дереккөздерге негізделген.
Жарияланым туралы мәлімдеме. Авторлар қолжазбаның бұрын жарияланбағанын және басқа басылымда қаралып жатпағанын мәлімдейді.
Авторлардың үлесі
Орадова А.Ш. - Conceptualization; Investigation; Data curation; Writing – original draft; Project administration.
Авторлар қолжазбаның соңғы нұсқасын оқып, мақұлдады және оның мазмұнына жауапкершілік алады.

Авторлар туралы мәлімет
Корреспондент автор. Орадова Аксолтан Шыхдурдыевна - медицина ғылымдарының кандидаты, Б. Атчабаров атындағы Іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының «Ұжымдық пайдалану орталығы» ғылыми зертханасының меңгерушісі, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан. Мекенжайы: Төле би көшесі, 94, Алматы, Қазақстан. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8254-6642. E-mail: oradova.a@kaznmu.kz. Тел.: +7 701 713 51 58.

Declarations
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Funding. The work received no external funding.
Ethical considerations. This work is a review of published scientific literature and does not involve newly recruited participants, biological samples, or individual medical data. Therefore, separate local ethics committee approval and informed consent were not required.
Data availability. All data and statements analyzed in this review are based on the published sources listed in the References.
Publication statement. The authors declare that the manuscript has not been previously published and is not under consideration elsewhere.
Author contributions
A.Sh. Oradova - Conceptualization; Investigation; Data curation; Writing – original draft; Project administration.
The author read and approved the final version of the manuscript and take responsibility for its content.
Author information
Corresponding author. Aksoltan Sh. Oradova - Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory “Center for Collective Use”, B. Atchabarov Research Institute of Fundamental and Applied Medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan. Address: 94 Tole Bi St., Almaty, Kazakhstan. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8254-6642. E-mail: oradova.a@kaznmu.kz. Tel.: +7 701 713 51 58.