

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕОПУХОЛЕВОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ХОЛАНГИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ФИБРИНОГЕНА



¹Ш. С. Аль-Кубайси, ¹А. П. Власов, ¹Н. С. Шейранов, ¹Н. А. Мышкина, ²К. С. Духовнова, ¹А. А. Абрамов

¹Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

²Пензенский государственный университет, Пенза, Российская Федерация

Введение. Механическая желтуха (МЖ) и холангит считаются актуальными заболеваниями в неотложной хирургии, так как характеризуются сложным патогенезом, риском осложнений и высокой летальностью.

Цель исследования – установить выраженность гемостатических расстройств в сопряженности с полиморфизмом гена фибриногена (FGB (G(-455)A)) у пациентов с неопухоловой МЖ и холангитом разной тяжести.

Материал и методы. В основу положены результаты обследований 25 пациентов с доброкачественной МЖ и холангитом, разделенных на 2 группы: группа 1 (n=12) – с легкой степенью; группа 2 (n=13) с тяжелой формой. Методы исследования включили определение эндогенной интоксикации, функционального статуса печени и коагуляционной активности крови. Генетический анализ гена FGB (G(-455)A) выполнен при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) методом Real-time ПЦР. Тяжесть заболевания определена по шкале В. Д. Федорова (2000).

Результаты. Ранняя стадия МЖ и холангита сопровождаются эндотоксикозом, который ведет к поражению ряда органов и систем, особенно печени. Последней принадлежит важная роль в изменении активности системы свертывания крови. Данные расстройства имели сильную связь с тяжестью заболевания: при легкой степени характер был менее выраженным и обратимым, при тяжелой – стойким и тяжелым. Гемостатические нарушения, регистрируемые в раннем сроке заболеваний, находятся в зависимости от степени тяжести: при легкой форме отмечены гиперкоагуляция и нормофибринолиз, при тяжелой – гипокоагуляция и гипофибринолиз. Генетический полиморфизм гена фибриногена FGB (G(-455)A) оказал существенное влияние на патогенетический процесс МЖ и холангита. Установлено, что у пациентов с мутантным генотипом (A/A) гена FGB отмечена наибольшая выраженность нарушения системы гомеостаза при сравнении с пациентами с генотипами G/G и G/A – с минимальным дисбалансом.

Выводы. Гемостатические нарушения, сопряженные с полиморфизмом гена фибриногена FGB (G(-455)A), играют существенную роль в патогенезе МЖ и холангита.

Ключевые слова: механическая желтуха, эндогенная интоксикация, печеночная недостаточность, гемостаз.

HEMOSTATIC DISORDERS IN NON-TUMOR MECHANICAL JAUNDICE AND CHOLANGITIS IN CORRELATION TO THE SEVERITY OF THE LATTER AND TO FIBRINOGEN GENE POLYMORPHISM

¹Sh. S. Al-Kubaysi, ¹A. P. Vlasov, ¹N. S. Sheiranov, ¹N. A. Myshkina, ²K. S. Dukhovnova, ¹A. A. Abramov

¹Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

²Penza State University, Penza, Russian Federation

Background. Mechanical jaundice (MF) and cholangitis are considered to be of great significance in emergency surgery due to their complex pathogenesis, risk of complications and high mortality.

Objective. To establish the severity of hemostatic disorders in association with fibrinogen gene polymorphism (FGB (G(-455)A)) in patients with non-cancerous MF and cholangitis of varying severity.

Material and methods. The subjects were 25 patients with benign MF and cholangitis divided into 2 groups: group 1 (n=12) – those with a mild form of the disease; group 2 (n=13) – those with a severe form. The research methods included the assessment of endogenous intoxication, liver function as well as blood coagulation activity. Genetic analysis of the FGB (G(-455) geneA) was performed using a polymerase chain reaction by Real-time PCR. The severity of the disease was determined using the V.D. Fedorov scale (2000).

Results. The early stage of MF and cholangitis is accompanied by endotoxemia, resulting in the damage of a number of organs and systems, in particular the liver. The latter plays an important role in changing the activity of blood coagulation system. These disorders had a strong correlation with the severity of the disease: in mild cases, the character was less pronounced and reversible, and in severe cases – persistent and severe. Hemostatic disorders recorded in the

early period of the disease depend on the severity: in mild cases, hypercoagulation and normofibrinolysis are noted, and in severe cases – hypocoagulation and hypofibrinolysis. Genetic polymorphism of the fibrinogen gene FGB (G(-455)A) had a significant impact on the pathogenetic process of MF and cholangitis. Patients with the mutant genotype (A/A) of the FGB gene were found to show the greatest severity of homeostasis system violation when compared with patients with genotypes G/G and G/A – with minimal imbalance.

Conclusions. Hemostatic disorders associated with polymorphism of the fibrinogen gene FGB (G(-455)A) play an important role in the pathogenesis of MF and cholangitis.

Keywords: mechanical jaundice, endogenous intoxication, liver failure, hemostasis.

Автор, ответственный за переписку:

Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад, канд. мед. наук, доцент, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, e-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Для цитирования: Гемостатические нарушения при неопухоловой механической желтухе и холангите в зависимости от тяжести и полиморфизма гена фибриногена / Ш. С. Аль-Кубайси, А. П. Власов, Н. С. Шейранов, Н. А. Мышкина, К. С. Духовнова, А. А. Абрамов // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 1. С. 25-30. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-25-30>.

Corresponding author:

Al-Kubaysi Shekh-Ahmed Saad, PhD (Medicine), Associate Professor, Mordovian State University, e-mail: shekhahmed88@yandex.ru

For citation: Al-Kubaysi ShS, Vlasov AP, Sheiranov NS, Myshkina NA, Dukhovnova KS, Abramov AA. Hemostatic disorders in non-tumor mechanical jaundice and cholangitis, depending on the severity and polymorphism of the fibrinogen gene. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(1):25-30. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-1-25-30>.

Введение

В настоящее время заболеваемость механической желтухой (МЖ) и холангитом возрастает в большинстве развитых стран мира. В практической хирургии сложился стереотип, соединяющий эти синдромы в логически последовательно связанные патологические события [1, 2].

Авторы отводят гемокоагуляционным расстройствам при МЖ и холангите особое внимание, так как они способны утяжелить их течение и привести к серьезным осложнениям, в том числе ДВС-синдрому и полиорганной недостаточности [3, 4].

Известно, что нарушение кинетики желчи характеризуется ее застоем, увеличением давления в желчных путях, расширением желчных канальцев, диффузией желчных пигментов в синусоидальные пространства и в кровь, с одной стороны, и глубоким нарушением гепатоцитов, холестатической интоксикацией, холангитом и печеночной дисфункцией – с другой [5].

Билиарная интоксикация, возникающая при желтухе и холангите, носит универсальный характер и затрагивает все органы, активируя мембранодеструктивные процессы, изменения внутриклеточной деятельности. В результате нарушается клеточно-тканевой обмен веществ и развивается полиорганная недостаточность. Печеночная депрессия характеризуется продуктивной дисфункцией, снижением факторов, активаторов и ингибиторов свертывания, что ведет к изменениям сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного компонентов системы гемостаза. Это в свою очередь ведет к прогрессированию заболевания и проявлению существенных осложнений [6, 7].

В последние десятилетия отмечается широкое внедрение генетической диагностики в клиническую практику с целью подробного изучения патогенетических процессов заболеваний и

персонализации методов диагностики и лечения [8, 9]. Мутация FGB (G(-455)A) гена фибриногена (FGB (G(-455)A)) характеризуется заменой основания гуанина (G) на аденин (A) в регуляторной области (положение -455), что ведет к увеличению содержания фибриногена и риска микротромбоза. Аллель FGB-455A считается риском ИБС, инсульта [10, 11].

Важно отметить, что компоненты патогенетического процесса МЖ и холангита до сих пор считаются недостаточно изученными и нуждаются в дальнейшем исследовании.

Цель исследования – установить выраженность гемостатических расстройств в сопряженности с полиморфизмом гена фибриногена (FGB (G(-455)A)) у пациентов с неопухоловой МЖ и холангитом разной тяжести.

Материал и методы

В основу исследования положены результаты обследований 25 пациентов с доброкачественной МЖ и холангитом, выполненных на базе хирургических отделений ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница имени С. В. Каткова» (Саранск).

В зависимости от выраженности заболеваний пациенты разделены на 2 группы: группа 1 (сравнения, n=12) – с легкой степенью, средний возраст – 50,4±3,8 года, женщин – 7 (58,3%), мужчин – 5 (41,6%); группа 2 (основная, n=13) с тяжелой формой, возраст – 52,8±5,1 года, мужчин – 6 (46,1%), женщин – 7 (53,8%).

Референсные значения исследованных показателей получены у 10 здоровых лиц обоих полов в возрасте 22-50 лет.

Критерии включения в исследование пациентов: согласие на участие; подтверждение диагноза МЖ и холангит; доброкачественный генез заболевания; давность заболевания менее 7 суток; возраст от 25 до 67 лет. Критерии исклю-

чения: собственный отказ от исследования; злокачественный процесс; возраст старше 67 лет и моложе 25 лет; срок заболевания не более 7 суток; наличие тяжелых сопутствующих патологий (психологических, соматических, и др.).

Причины МЖ были следующими: хронический панкреатит (7 (28,0%)), стриктура терминального отдела холедоха (6 (24,0%)), холедохолитиаз (12 (48,0%)).

Из анамнеза выявлено наличие сопутствующих патологий – эндокринные – 2 (8,0%), желудочно-кишечные – 4 (16,0%), сердечно-сосудистые – 7 (28,0%), респираторные – 5 (20,0%).

Лечение – оперативное (открытое, лапароскопическое), включая внутреннее дренирование желчных путей – 8 (32,0%), холецистэктомия – 6 (24,0%), чрескожное дренирование желчных протоков – 11 (44,0%). Операции выполнены после курса медикаментозной подготовки (инфузионный, спазмолитический, антибактериальный, дезинтоксикационный, и др.).

Срок исследования: 1, 4 и 8-е послеоперационные сутки.

Методы исследования включали рутинные анализы, определение эндогенной интоксикации по содержанию альбумина общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентрации в плазме; оценка функционального статуса печени по активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и концентрации общего билирубина в сыворотке крови; таксация коагуляционной активности крови на ТЭГ 5000 (США) – реактивное время (РВ), процесс лизиса сгустка (ПЛС)). Генетический анализ гена FGB (G(-455)A) выполнен при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) методом Real-time ПЦР.

Тяжесть заболевания определена по шкале В. Д. Федорова (2000).

Обработка результатов исследований проведена по программе jamovi (2024) с использованием критерия χ^2 , Фишера Пирсона, Tau-b Кендалла, Ро Спирмена, отношения шансов (OR, 95%), доверительного интервала (95%, DI).

Результаты и обсуждение

Результатами исследований показано развитие эндогенной интоксикации, степень которой была связана с выраженностью заболеваний. У пациентов группы 1 отмечено снижение концентрации ОКА и ЭКА в плазме крови на первые сутки – на 18,7 и 24,6% ($p < 0,05$) и на четвертые сутки – на 13,5 и 16,9% ($p < 0,05$). На конечные сутки уровень этих параметров пришел в норму (рис. 1).

В группе 2 зарегистрирована значимая динамика эндотоксикоза. Содержание общей и эффективной концентрации снижалось на всех этапах наблюдения на 28,9-22,6 и 34,8-29,7% ($p < 0,05$), соответственно.

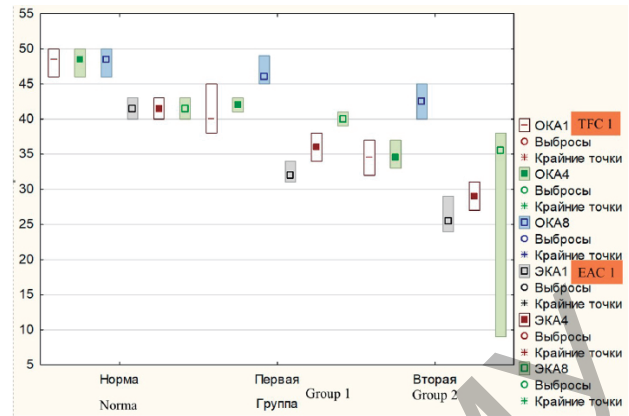


Рисунок 1. – Динамика показателей эндотоксикоза (здесь и далее: 1 – первые сутки, 4 – четвертые сутки, 8 – восьмые сутки)

Figure 1. – Dynamics of endotoxemia indicators (here and further: 1 – the first day, 4 – the fourth day, 8 – the eighth day, TFC – total albumin concentration, EAC – effective albumin concentration)

Необходимо подчеркнуть, что степень эндогенной интоксикации при МЖ и холангите имела связь с тяжестью заболеваний. Это подтверждено результатами сравнительного анализа, которые показали, что в группе 1 величина ОКА и РСА достоверно была выше таковых в группе 2: на первые сутки – на 14,2 и 17,9% ($p < 0,05$), на четвертые – на 18,8 и 21,5% ($p < 0,05$) и на восьмые сутки – на 15,7 и 19,1% ($p < 0,05$), соответственно (рис. 1).

Исследование показало, что у пациентов возникают гемостатические нарушения, которые появились на ранней стадии и приобретали разные формы в сопряженности со степенью тяжести. При легкой тяжести регистрировались гиперкоагуляционные и норма-фибринолитические проявления, при тяжелой степени – гипокоагуляционные и гипофибринолитические.

Итак, в группе сравнения (с легкой степенью тяжести) зарегистрирована активация коагуляционного потенциала. Величина времени реакции была понижена относительно нормы на первые сутки на 19,9% ($p < 0,05$). На четвертые сутки наблюдалась тенденция по восстановлению процесса свертывания, однако показатель был ниже нормы на 13,9% ($p < 0,05$). К финальным суткам показатель РВ вплотную приближался к норме (рис. 2).

Показатель фибринолиза ПЛС в данной группе был в пределах референтных значений на всех этапах, что подтверждало компенсаторные возможности печени (рис. 2).

Реакция свертывания при тяжелой форме заболевания была наиболее выраженной. Значение времени реакции удлинено относительно референтного показателя на первые сутки на 31,5% ($p < 0,05$) и на четвертые сутки – на 29,4% ($p < 0,05$). На восьмые сутки отмечено восстановление коагуляционной способности системы ге-

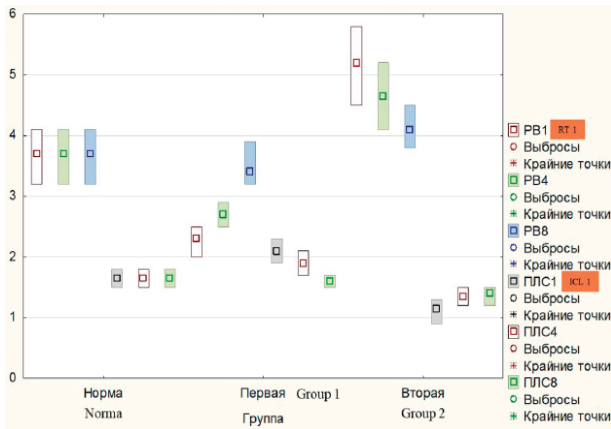


Рисунок 2. – Динамика показателей системы гемостаза
Figure 2. – Dynamics of indicators of the hemostasis system (RT – reactive time, ICL – the indicator of clot lysis)

мостаза, однако величина РВ была больше нормы на 18,4% ($p < 0,05$).

Фибринолитическая активность в группе 2 была понижена. Величина ПЛС была ниже при сравнении с нормальным показателем на первые сутки на 25,3% ($p < 0,05$), на четвертые сутки – на 22,1% ($p < 0,05$), на восьмые сутки – на 18,7% ($p < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа показали, что степень гемостатических нарушений имела связь со степенью тяжести патологий. В основной группе реакция коагуляции продолжительнее, чем в группе сравнения, на 23,5-20,4%, активность фибринолиза больше на 35,7-26,3% ($p < 0,05$).

По данным исследования продемонстрировано, что развитие МЖ и холангита сопровождается печеночной депрессией, выраженность которой была связана со степенью тяжести патологий (рис. 3).

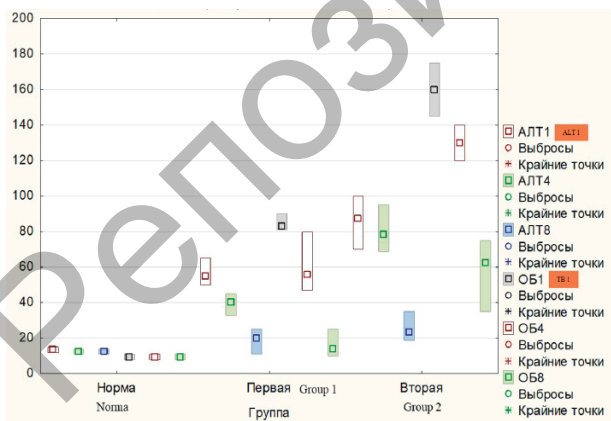


Рисунок 3. – Динамика показателей функции печени
Figure 3. – Dynamics of liver function indicators (TB – total Bilirubin, ALT – alanine transaminase)

У пациентов группы 1 уровень общего билирубина и активность АлАТ в плазме крови превосходили референтный предел на первые и

четвертые сутки на 251,4; 154,2; 125,4 и 95,7% ($p < 0,05$), соответственно. На последнем этапе значение вышеуказанных показателей приближалось к норме (рис. 3).

В основной группе (с тяжелой степенью) признаки дисфункции печени были выражены. Концентрация общего билирубина и АлАТ в плазме крови превышали норму на первые сутки на 321,5 и 223,6% ($p < 0,05$), на четвертые сутки – на 281,5 и 198,7% ($p < 0,05$), на восьмые сутки – на 154,2 и 74,9% ($p < 0,05$), соответственно (рис. 3).

Сравнительная оценка функционального состояния печени выявила, что печеночная депрессия имела связь со степенью тяжести заболеваний. Содержание общего билирубина и активность АлАТ в крови в группе 2 превышали таковые в группе сравнения на всех этапах на 51,8-45,9 и 45,6-32,4% ($p < 0,05$), соответственно (рис. 3).

Генетический анализ показал, что частота генотипа G/G составила 5 (62,5%) в группе нормы, 15 (60,0%) в группе 1 и 3 (12,0%) – в группе 2. G/A и A/A встречались в норме у 2 (25,0%) и 1 (12,0%), в группе 1 – у 6 (24,0%) и у 4 (16,0%), в группе 2 – у 8 (32,0%) и 14 (56,0%), соответственно (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что гомозиготный мутантный полиморфизм A/A гена фибриногена в основном встречался у пациентов в группе 2 ($\chi^2=9,0$, $p=0,01$), нормальные варианты G/G и G/A – у пациентов в группе сравнения ($\chi^2=0,6$, $p=0,97$).

Согласно данным литературы, полиморфизм A/A гена FGB сопровождается увеличением содержания фибриногена в крови и снижением фибринолитической активности с риском микротромбоза, тканевой гипоксии, утяжелением патологии и развитием осложнений [10, 11].

Исследованиями отмечено, что степень расстройств системы гомеостаза при МЖ и холангите имела связь с генотипом гена FGB (G(-455)A): у пациентов подгруппы 1 с генотипами A/A (4 (16,0%) из группы 1 и 14 (56,0%) – из группы 2) выраженность интоксикации, гемостатические нарушения и печеночная депрессия были выше таковых в подгруппе 2 с генотипами G/G (15 (60,0%) и 3 (12,0%)) и G/A (6 (24,0%) и 8 (32,0%)), соответственно. Значение ОКА в подгруппе 1 была ниже на всех этапах на 21,5-18,7% ($p < 0,05$), РВ – длиннее на 17,8-15,6% ($p < 0,05$), АлАТ – выше на 32,5-25,7% ($p < 0,05$).

Результатами корреляционного анализа установлено: как в подгруппе 2 между показателями эндогенной интоксикации, функции печени и гемостаза, с одной стороны, и мутантным генотипом гена FGB (G(-455)A), с другой стороны, существует достоверная корреляционная зависимость (табл. 2).

Таблица 1. – Встречаемость аллелей гена FGB (G(-455)A)**Table 1.** – Occurrence of FGB genes (G(-455)A)

Показатель Indicator	Случаи Case	Контроль Control	χ^2	<i>p</i>	OR	
Группа 1 (The first group)						
Аллель G allele	0.720	0.750	0.06	0.81	0.86	0.24-3.11
Аллель A allele	0.280	0.250			1.17	0.32-4.23
Генотип G/G Genotype	0.600	0.625	0.06	0.97	0.90	0.17-4.64
Генотип G/A Genotype	0.240	0.250			0.95	0.15-5.99
Генотип A/A Genotype	0.160	0.125			1.33	0.13-14.01
Группа 2 (The second group)						
Аллель G allele	0.280	0.750	11.21	0.0008	0.13	0.04-0.47
Аллель A allele	0.720	0.250			7.71	2.13-28.00
Генотип G/G Genotype	0.120	0.625	9.00	0.01	0.08	0.01-0.53
Генотип G/A Genotype	0.320	0.250			1.41	0.23-8.61
Генотип A/A Genotype	0.560	0.125			8.91	0.95-83.62

Таблица 2. – Корреляционная зависимость между показателями гомеостаза и генотипами гена FGB (G(-455)A)**Table 2.** – Correlation between indicators of homeostasis and genotypes of the FGB(G(-455) geneA)

Показатель Indicator	ОКА ТАС	ЭКА ЕАС	РВ RT	ПЛС ICL	ОБ ТВ	АЛТ ALT
Подгруппа 1	0,895	0,749	0,828	0,698	0,912	0,841
Подгруппа 2	0,412	0,367	0,486	0,502	0,341	0,321

Выводы

Ранняя стадия МЖ и холангита сопровождается эндотоксикозом, который ведет к поражению ряда органов и систем, особенно печени, одно из проявлений которых – нарушения системы свертывания. Указанные расстройства имеют связь с тяжестью заболевания: при легкой степени они выражены слабо и обратимые, при тяжелой – выраженные и стойкие.

Характер гемостатических нарушений у пациентов с МЖ и холангитом, регистрируемых в

ранние сроки, зависит от тяжести патологии: при легкой форме отмечены гиперкоагуляция и нормофибринолиз, при тяжелой – гипокоагуляция и гипофибринолиз.

У пациентов с мутантным генотипом (A/A) гена FGB (G(-455)A), по сравнению с пациентами с генотипами G/G и G/A, зарегистрирована наибольшая выраженность нарушения системы гомеостаза.

References

- Ruziboyzoda KR, Gulov MK, Safarzoda AM, Safarov BI, Khalimov JS, Gulomov LA, Nurov ZH. Optimizacija lechenija zheluchnoj nedostatochnosti u bolnyh mehanicheskoj zheltuhoy [Optimization of treatment of liver failure in patients with obstructive jaundice]. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center]. 2023;18(1):69-73. edn: XANWEB. (Russian).
- Diala UM, Usman F, Appiah D, Hassan L, Ogundele T, Abdullahi F, Satrom KM, Bakker CJ, Lee BW, Slusher TM. Global Prevalence of Severe Neonatal Jaundice among Hospital Admissions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(11):3738. <https://doi.org/10.3390/jcm12113738>.
- Liu J, Qu J, Chen H, Ge P, Jiang Y, Xu C, Chen H, Shang D, Zhang G. The pathogenesis of renal injury in obstructive jaundice: A review of underlying mechanisms, inducible agents and therapeutic strategies. *Pharmacol Res*. 2021;163:105311. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105311>.
- Shatalov AD, Khatsko VV, Shatalov SA, Kosse DM, Strashko EN. Sovremennye predstavleniya ob jetiologii i patogeneze sindroma mehanicheskoj zheltuhi [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of mechanical jaundice syndrome]. *Vestnik gigieny i jepidemiologii* [Bulletin of Hygiene and Epidemiology]. 2023;27(1):59-63. edn: BQWOXR. (Russian).
- Bazina KA, Kolosunin IA, Kuznetsova VA, Shalin VV, Parkin PN. Patogenez mehanicheskoj zheltuhi [The pathogenesis of obstructive jaundice]. *Colloquium-journal*. 2020;10-3:40-48. edn: UMKDNA. (Russian).
- Belyaev AN, Belyaev SA, Kostin SV Tyurina NA, Boyarkin EV. Jendogennaja intoksikacija pri mehanicheskoj zheltuhe i vozmozhnosti ee patogeneticheskoy korekicii [Endogenous intoxication in case of mechanical jaundice and the possibility of its pathogenetic correction]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastrojenterologija* [Experimental and clinical gastroenterology]. 2018;(9):101-106. edn: GFJUUI. (Russian).
- Vlasov AP, Al-Kubaisi ShAS, Sheyranov NS, Vlasova TI, Timoshkin DE, Hudayberanova GD. Transformacija sostojanija sistemy gemostaza pri mehanicheskoj zheltuhe pankreatogennogo proishozhdenija [Transformation of the state of the hemostasis system in mechanical jaundice of pancreatic origin]. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2019;157(2):30-34. edn: FJQKYV. (Russian).
- von Hardenberg S, Klefenz I, Steinemann D, Di Donato N, Baumann U, Auber B, Klemann C. Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity. *Front Pediatr*. 2024;12:1279112. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1279112>.
- Horton RH, Lucassen AM. Recent developments in genetic/genomic medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(5):697-708. <https://doi.org/10.1042/CS20180436>.
- Hu X, Wang J, Li Y, Wu J, Qiao S, Xu S, Huang J, Chen L. The β -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep*. 2017;7(1):17517. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17537-1>.
- Karpenko O, Netiazhenko V. Mutation of the fibrinogen G(-455)A gene and platelet hemostasis activity in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Norwegian journal of development of the international science*. 2020;49-1:13-14. edn: VZEZZV.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад, канд. мед. наук, доцент, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, e-mail: shekhahmed88@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4984-2674

Власов Алексей Петрович, д-р мед. наук, профессор, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, e-mail: vap@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4731-2952

Шейранов Никита Сергеевич, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, e-mail: vap@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8153-1660

Мышкина Нина Алексеевна, канд. мед. наук, доцент, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, ORCID: 0000-0003-4622-9444

Духовнова Кристина Михайловна, канд. мед. наук, доцент, Пензенский государственный университет, e-mail: kristina.max@bk.ru, ORCID: 0000-0002-7908-984X

Абрамов Алексей Алексеевич, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, ORCID: 0009-0008-5360-2650

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors:

Al-Kubaisi Shekh-Ahmed Saad, PhD (Medicine), Associate Professor, Mordovian State University, e-mail: shekhahmed88@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4984-2674

Vlasov Alexey Petrovich, PhD, MD (Medicine), Professor, Mordovian State University, e-mail: vap@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4731-2952

Sheyranov Nikita Sergeevich, Mordovian State University, e-mail: vap@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8153-1660

Myshkina Nina Alekseevna, PhD (Medicine), Associate Professor, Mordovian State University, ORCID: 0000-0003-4622-9444

Dukhovnova Kristina Mikhailovna, PhD (Medicine), Associate Professor, Penza State University, e-mail: kristina.max@bk.ru, ORCID: 0000-0002-7908-984X

Abramov Alexey, Mordovian State University, ORCID: 0009-0008-5360-2650

Поступила: 06.05.2024

Принята к печати: 10.05.2024

Received: 06.05.2024

Accepted: 10.05.2024