

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

А. С. Петриков<sup>1</sup>, Я. Н. Шойхет<sup>1</sup>, В. И. Белых<sup>1</sup>, Е. Ф. Котовицкова<sup>1</sup>, С. В. Дронов<sup>2</sup>,  
Г. И. Костюченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России  
(г. Барнаул)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет» (г. Барнаул)

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт терапии» СОРАМН (г. Новосибирск)

В исследование вошли 122 пациента (69 мужчин и 53 женщины) с подтвержденными венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $43,3 \pm 2,0$  года). С тромбозами вен нижних конечностей (ТВНК) было включено 90 больных, а с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболией (ТЭЛА) — 32 больных. У всех был исследован аллельный полиморфизм трех генов фолатной группы (MTHFR 677 C→T, MTR 2756 A→G, MTRR 66 A→G), участвующих в метаболизме гомоцистеина (ГЦ), а также его содержание в сыворотке крови. Группу контроля составили 156 практически здоровых лиц и доноров (120 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 20 до 67 лет, у которых было изучено содержание ГЦ в сыворотке крови. Установлено, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) у больных с ВТЭО в 75,4 % случаев обусловлена наличием мутаций генов фолатного цикла. На содержание ГЦ в сыворотке крови при ВТЭО пропорциональное влияние оказывает комбинация мутаций генов фолатного цикла: носительство патологических аллелей двух или трех генов фолатного цикла приводит к более высоким значениям ГЦ в крови, характерное в большей степени для больных с ТГВ и ТЭЛА. У больных с ТВНК, имеющих в генотипе патологические аллелей двух или трех генов фолатного цикла, сопровождающихся развитием ГГЦ более 15,0 мкмоль/л, риск развития ТЭЛА возрастает в 2,2 раза.

**Ключевые слова:** венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), полиморфизм генов фолатного цикла, гомоцистеин (ГЦ), гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

**Петриков Алексей Сергеевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. проф. И.И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (385-2) 36-61-65, e-mail: petricov\_alex@mail.ru

**Шойхет Яков Нахманович** — член-кор. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. проф. И.И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (385-2) 68-50-23, e-mail: starok100@mail.ru

**Белых Владимир Иванович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (385-2) 40-58-52, e-mail: vib54@rambler.ru

**Котовщикова Елена Федоровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (385-2) 40-58-52, e-mail: kотов-l@mail.ru

**Дронов Сергей Вадимович** — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры математического анализа ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», рабочий телефон: 8 (3852) 36-70-10, e-mail: dsv@math.asu.ru

**Костюченко Геннадий Иванович** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБОУ «Научно-исследовательский институт терапии» СОРАМН, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

---

*Введение.* Венозные тромбоэмбolicкие осложнения (ВТЭО) представляют глобальную проблему современной медицины и являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации у населения [1]. Ежегодно частота развития венозных тромбозов составляет около 50–70 новых случаев на 100 000 населения в общей популяции, а в пожилом и старческом возрасте частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100 000 населения в год) [2]. Ежегодно легочную эмболию регистрируют с частотой 35–40 на 100 000 населения [3]. Развитие венозных тромбозов и ТЭЛА способствует формированию у больных тяжелых форм хронической венозной недостаточности и постэмболической легочной гипертензии, а также является ведущей причиной, приводящей к инвалидизации и смертности населения.

Тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей является острым состоянием, развивающимся в результате комплексного влияния и взаимодействия многих факторов. Основными причинами развития венозных тромбозов и ТЭЛА являются гемодинамические нарушения, гематогенные тромбофилии, повреждение венозной стенки, оперативные вмешательства, травмы и переломы, длительная иммобилизация, онкологические заболевания и др. [1]. В настоящее время активно проводятся исследования, направленные на изучение факторов риска, влияющих на развитие венозных тромбозов и ТЭЛА в популяции.

Самостоятельным фактором, влияющим на риск возникновения ВТЭО, является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [4–7]. К ее развитию приводят наследственные факторы (полиморфизм генов фолатного цикла), особенности питания (дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В), пол и возраст больных, хронические заболевания, прием лекарственных препаратов и другие факторы. Наиболее важными являются точечные мутации генов ферментов фолатного цикла, приводящие к повышению содержания гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови. К ним относится полиморфизм генов MTHFR 677

C→T, MTR 2756 A→G и MTRR 66 A→G, а также их комбинации [5, 8–12]. Сочетание нескольких мутаций генов, участвующих в обмене гомоцистеина в фолатном цикле, особенно у лиц с недостатком фолиевой кислоты, витамина B6 и B12, приводят к развитию ГГЦ, и следовательно, могут являться потенциальными факторами риска развития ВТЭО.

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь, особенности распределения аллельного полиморфизма генов фолатного цикла и содержания ГЦ в сыворотке крови у больных с ВТЭО.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 122 пациента (69 мужчин и 53 женщины) с подтвержденными ВТЭО в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $43,3 \pm 2,0$  года) — основная группа. Средний возраст мужчин составил  $45,9 \pm 2,7$  года, а у женщин —  $39,9 \pm 2,9$  года. Диагноз тромбоза вен нижних конечностей (ТВНК) подтверждался данными дуплексного сканирования в В-режиме, а развитие легочной эмболии верифицировали с помощью ангиопульмонографии и эхокардиографии. Больные для исследования отбирались последовательно, слепым методом. Критериями исключения из этой группы служили онкологические заболевания, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства, острые инфекции, возраст пациентов старше 70 лет. С ТВНК было обследовано 90 пациентов (1-я группа), а с ТГВ, осложненного ТЭЛА, — 32 пациента (2-я группа). Группу контроля составили 156 практически здоровых лиц и доноров (120 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 20 до 67 лет, у которых было изучено содержание ГЦ в сыворотке крови.

У всех больных с ВТЭО был исследован аллельный полиморфизм трех генов фолатной группы (MTHFR 677 C→T, MTR 2756 A→G, MTRR 66 A→G), участвующих в метаболизме ГЦ, а также содержание ГЦ в сыворотке крови. Исследование содержания ГЦ и полиморфизмов ДНК проводилось в остром периоде. Кровь для исследования забиралась по стандартным методикам на 2–5-е сутки от момента развития ТВНК или легочной эмболии после госпитализации в стационар. Содержание ГЦ в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа («Axis») по стандартным методикам. Изучение полиморфизмов ДНК производилось с помощью системы SNP-экспресс («Литех»). Анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Амплификацию участков геномной ДНК, содержащих указанные полиморфизмы, осуществляли на основе технологии ПЦР. Полученные результаты исследования обрабатывали с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office и программного пакета Statistica. Статистически значимыми различия признавали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Все больные с ВТЭО были разделены на 4 подгруппы в зависимости от особенностей распределения полиморфизма генов фолатной группы (табл. 1). Статистически значимых различий по возрасту в анализируемых подгруппах установлено не было ( $p > 0,05$ ). Оказалось, что у 30-ти пациентов (24,6 %) с ВТЭО, несмотря на отсутствие у них патологических аллелей генов фолатной группы, содержание ГЦ было повышенным и составляло  $12,7 \pm 1,1$  мкмоль/л (табл. 1), что статистически значимо отличалось от средних значений ГЦ в группе контроля ( $n = 156$ ;  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Средний возраст у больных этой группы составил  $43,8 \pm 4,4$  года. У этой категории больных в развитии ГГЦ играли роль другие, не генетические, факторы риска.

Таблица 1

Взаимосвязь содержания ГЦ в сыворотке крови (мкмоль/л) больных с ВТЭО в зависимости от распределения комбинаций аллельного полиморфизма генов фолатного цикла

Подгруппы больных с ВТЭО	Аллели генов фолатного цикла			Содержание ГЦ в сыворотке крови				p
	MTHFR «677 C→T»	MTR «2756 A→G»	MTRR «66 A→G»	n	%	X	± m	
1 группа	CC	AA	AA	30	24,6	12,7	1,1	-
2 группа	<i>CT или TT</i> CC CC	AA <i>AG или GG</i> AA	AA AA <i>AG или GG</i>	51	41,8	12,8	0,5	> 0,05
3 группа	<i>CT или TT</i> <i>CT или TT</i> AA	<i>AG или GG</i> AA <i>AG или GG</i>	CC <i>AG или GG</i> <i>AG или GG</i>	31	25,4	15,5*	2,4	< 0,05
4 группа	<i>CT или TT</i>	<i>AG или GG</i>	<i>AG или GG</i>	10	8,2	18,3**	4,1	< 0,002

Примечание: курсивом выделены патологические аллели генов фолатного цикла, p — значимость различий по отношению к группе больных с нормальным генотипом, \* — p < 0,05 по отношению к предыдущему значению, \*\* — значимость различий по отношению к группе больных с одной мутацией

У больных с ВТЭО носительство мутаций хотя бы одного гена фолатного цикла приводило к развитию «умеренной» ГГЦ. Такие больные наблюдались в 41,8 % случаев (табл. 1). Средний возраст больных по группе составил  $42,3 \pm 3,1$  года. Доля больных во 2-й подгруппе, имеющих патологические аллели гена MTHFR, наблюдалась в 18,9 % случаев, что увеличивало у них среднее содержание ГЦ на 27,6 % по сравнению с группой контроля ( $12,7 \pm 0,8$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л; p < 0,001). Носительство мутаций гена MTR наблюдалось у 9,0 % больных, что способствовало увеличению содержанию ГЦ на 26,6 % по сравнению с группой контроля ( $12,6 \pm 0,8$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л; p < 0,001), тогда как доля носителей патологических гомозигот и гетерозигот гена MTRR встречалась у 13,9 % больных, что приводило у носителей этой комбинации к повышению содержания ГЦ на 31,7 % по отношению к группе контроля ( $13,1 \pm 0,8$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л; p < 0,001). Среднее содержание ГЦ в этой подгруппе больных при носительстве мутации одного гена фолатной группы составило  $12,8 \pm 0,5$  мкмоль/л (p < 0,001 по отношению к контролю).

Одновременное носительство мутаций двух генов фолатной группы у больных с ВТЭО приводило к развитию у них более высоких значений ГЦ в сыворотке крови. Доля носителей в 3-й подгруппе двух патологических аллелей генов фолатного цикла наблюдалась в 25,4 % случаев (табл. 1). Средний возраст больных в подгруппе составил  $43,3 \pm 3,6$  года. Наличие комбинаций патологических аллелей генов MTHFR и MTR наблюдалось в 3,3 % случаев, что сопровождалось увеличением среднего содержания ГЦ на 67,8 %, по сравнению с группой контроля ( $16,7 \pm 4,4$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л; p < 0,001). Комбинация патологических гомо- и гетерозигот генов MTHFR и MTRR отмечалась в 17,2 % случаев, что приводило к повышению содержания ГЦ на 48,7 %

по сравнению с группой контроля ( $14,8 \pm 2,9$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ). Доля носителей полиморфизма генов MTR и MTRR наблюдалась в 4,9 % случаев. При этом у них отмечалось увеличение содержания ГЦ на 72,9 % по сравнению с группой контроля ( $17,2 \pm 4,9$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ).

Комбинация аллельного полиморфизма трех генов фолатной группы у больных с ВТЭО наблюдалась в 8,2 % случаев. Средний возраст у этих больных составил  $46,0 \pm 4,7$  года. У носителей этой комбинации аллельного полиморфизма генов содержание ГЦ в сыворотке крови повышалось на 83,9 %, по сравнению с группой контроля ( $18,8 \pm 4,9$  против  $9,95 \pm 0,47$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ).

Анализ средних значений ГЦ в сыворотке крови в анализируемых подгруппах установил, что у больных 1-й и 2-й подгрупп среднее содержание ГЦ было почти одинаковым и статистически значимо не отличалось ( $p > 0,05$ ). Одновременное носительство мутаций двух или трех генов фолатного цикла приводило к статистически значимому увеличению средних значений ГЦ в сыворотке крови у этих больных по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами. У носителей аллельного полиморфизма двух генов фолатного цикла содержание ГЦ было на 2,8 мкмоль/л выше ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й подгруппе и на 2,7 мкмоль выше ( $p < 0,05$ ), чем во 2-й подгруппе. Содержание ГЦ в сыворотке крови при наличии аллельного полиморфизма трех генов фолатного цикла у больных с ВТЭО статистически значимо отличалось от средних значений ГЦ как в 1-й, так и 2-й подгруппах на 5,6 и 5,5 мкмоль соответственно ( $p < 0,002$ ) (табл. 1).

В следующей серии исследований была изучена взаимосвязь содержания ГЦ в сыворотке крови с учетом особенностей распределения аллельного полиморфизма генов фолатной группы при некоторых клинических вариантах ВТЭО — ТВНК (1-я группа) — и ТГВ, осложненного ТЭЛА (2-я группа). В 1-ю группу было включено 90 больных, а во 2-ю группу — 32 больных. У 23-х больных (25,6 %) с ТВНК при отсутствии мутаций во всех трех генах фолатного цикла наблюдалось умеренное повышение ГЦ в сыворотке крови на 28,6 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля. Во 2-й группе больных с ТГВ и ТЭЛА отсутствие патологических аллелей генов фолатного цикла наблюдалось у 7-ми больных (21,9 %). У них также было отмечено повышение содержания ГЦ в крови на 26,6 % по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

У больных с ТВНК доля носителей мутаций одного гена фолатной группы наблюдалась в 45,6 % случаев (41 больной), тогда как у больных с ТГВ и ТЭЛА — в 31,3 % случаев (10 больных),  $p > 0,05$ . Среднее содержание ГЦ в сыворотке крови в анализируемых группах не отличалось ( $p > 0,05$ ), но было статистически значимо выше на 27,6 % ( $p < 0,001$ ) и 29,6 % ( $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой (табл. 2, 3).

При носительстве мутаций двух генов фолатного цикла у больных с ТВНК среднее содержание ГЦ было на 43,7 % выше ( $p < 0,001$ ), а у больных с ТГВ и ТЭЛА — на 75,9 % выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля. Кооперативное носительство патологических аллелей двух генов фолатной группы у больных с ТВНК приводило к увеличению содержания ГЦ в сыворотке крови на 11,7 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой больных, где не встречались мутации анализируемых генов, и на 12,6 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению со группой больных, где наблюдалось носительство одного из генов фолатного цикла (табл. 2).

Таблица 2

Содержание гомоцистеина в сыворотке крови (мкмоль/л) больных с ТВНК в зависимости от комбинации аллелей генов фолатной группы

Подгруппы больных	Аллели генов фолатной группы			ТВНК				p
	MTHFR «677 C→T»	MTR «2756 A→G»	MTTR «66 A→G»	n	%	X	± m	
1	CC	AA	AA	23	25,6	12,8*	0,7	
2	CT или TT CC CC	AA AG или GG AA	AA AA AG или GG	41	45,6	12,7*	0,6	> 0,05
3	CT или TT CT или TT AA	AG или GG AA AG или GG	CC AG или GG AG или GG	19	21,1	14,3* <sup>^</sup>	1,3	< 0,05
4	CT или TT	AG или GG	AG или GG	7	7,7	13,3*	3,0	> 0,05
Всего:				90	100,0	13,1*	1,0	

*Примечание:* курсивом выделены патологические аллели генов фолатного цикла, \* —  $p < 0,001$  по отношению к группе контроля, p — значимость различий по отношению к 1-й подгруппе, <sup>^</sup> —  $p < 0,05$  по отношению к предыдущему значению

Носительство патологических аллелей двух генов фолатного цикла у больных с ТГВ и ТЭЛА сопровождалось увеличением содержания ГЦ в сыворотке крови на 38,9 % ( $p < 0,02$ ) по сравнению с больными, где не встречались мутации анализируемых генов и на 35,7 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больными, у которых наблюдалась только одна мутация генов фолатного цикла (табл. 3). Следует отметить, что во 2-й группе больных, где наблюдалось наличие патологических аллелей двух генов фолатного цикла, среднее содержание ГЦ было статистически значимо выше, чем в 1-й группе, на 22,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2 и 3).

У больных 1-й группы при одновременном носительстве мутаций трех генов фолатного цикла среднее содержание ГЦ было на 33,7 % выше ( $p < 0,001$ ), а во 2-й группе — в 3,2 раза выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе контроля. Следует отметить, что носительство патологических аллелей трех генов фолатного цикла у больных с ТГВ, осложненного ТЭЛА, сопровождалось увеличением содержания ГЦ в сыворотке крови в 2,5 раза ( $p < 0,002$ ) по сравнению больными, где не встречались мутации анализируемых генов; в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больными, у которых наблюдалась только одна мутация генов фолатного цикла и в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с больным, у которых было установлено носительство двух мутаций изучаемых генов (табл. 3).

Таблица 3

Содержание гомоцистеина в сыворотке крови (мкмоль/л) больных с ТГВ и ТЭЛА  
в зависимости от комбинации аллелей генов фолатной группы

Подгруппы больных	Аллели генов фолатной группы			ТГВ и ТЭЛА				p
	MTHFR «677 C→T»	MTR «2756 A→G»	MTTR «66 A→G»	n	%	X	± m	
1	CC	AA	AA	7	21,9	12,6*	1,5	
2	CT или TT CC CC	AA AG или GG AA	AA AA AG или GG	10	31,3	12,9*	1,3	> 0,05
3	CT или TT CT или TT AA	AG или GG AA AG или GG	CC AG или GG AG или GG	12	37,5	17,5* <sup>^</sup>	2,4	< 0,02
4	CT или TT	AG или GG	AG или GG	3	9,3	31,5* <sup>^^</sup>	9,6	< 0,002
Всего:				32	100,0	16,3*	3,1	

*Примечание:* курсивом выделены патологические аллели генов фолатного цикла, \* —  $p < 0,001$  по отношению к группе контроля,  $p$  — значимость различий по отношению к первой подгруппе, <sup>^</sup> —  $p < 0,01$  по отношению к предыдущему значению, <sup>^^</sup> —  $p < 0,01$  по отношению к двум предыдущим значениям

Кроме того, у больных с ТГВ и ТЭЛА при комбинации патологических аллелей трех генов фолатного цикла среднее содержание ГЦ было статистически значимо выше в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ), чем у больных с ТВНК (табл. 2 и 3).

Одновременное сочетание патологических аллелей двух или трех генов фолатного цикла, сопровождающихся увеличением содержания ГЦ более 15,0 мкмоль/л у больных с ТВНК, повышало риск развития у них ТЭЛА в 2,2 раза [ $OR = 2,2$ ; 95 % CI: 1,211–3,894;  $p = 0,009$ ].

#### Выходы

1. У больных с ВТЭО причиной ГТЦ в 75,4 % случаев являются мутации генов фолатного цикла, у больных с ТВНК — в 74,4 % случаев, а у больных с ТГВ и ТЭЛА — в 78,1 % случаев.
2. На содержание ГЦ в сыворотке крови при ВТЭО пропорциональное влияние оказывает комбинация патологических аллелей генов фолатного цикла: носительство патологических аллелей одного, двух или трех генов фолатного цикла приводит к последовательному увеличению содержания ГЦ в крови, в большей степени — у больных с ТГВ и ТЭЛА.
3. Носительство мутаций одного гена фолатного цикла у больных с ТВНК приводит к увеличению содержания ГЦ на 27,6 %, мутаций двух генов фолатного цикла — на 43,7 %, а мутаций трех генов фолатного цикла — на 33,7 % по сравнению со здоровыми лицами.
4. Носительство мутаций одного гена фолатного цикла приводит к увеличению содержания ГЦ у больных с ТГВ и ТЭЛА на 29,6 %, у носителей мутаций двух генов — в 75,9 % раза, а у носителей мутаций трех генов — в 3,2 раза по сравнению со здоровыми лицами.

5. Наличие патологических аллелей двух или трех генов фолатного цикла у больных с ТВНК, сопровождающееся развитием ГГЦ более 15,0 мкмоль/л, способствует увеличению у них риска развития легочной эмболии в 2,2 раза.

#### *Список литературы*

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и про-филактике венозных тромбоэмбологических осложнений // Флебология. — 2010. — № 1–4. — 37 с.
2. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review / F. J. Fowkes [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2003. — Vol. 25. — P. 1–5.
3. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism / R. H. White // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (23 Suppl 1). — P. 14–18.
4. Гипергомоцистеинемия и венозные тромбоэмбологические осложнения / А. С. Петриков, Я. Н. Шойхет, В. И. Белых [и др.] // Флебология. — 2012. — Т. 6, № 1. — С. 14–18.
5. Methionine synthase A2756G and methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms are not risk factors for idiopathic venous thromboembolism / O. Salomon, N. Rosenberg, A. Zivelin [et al.] // The Hematology Journal. — 2001. — Vol. 2. — P. 38–41.
6. Prevalence of hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism in patients with arterial and venous thrombosis from North Western Russia / V. M. Shmeleva, S. I. Kapustin, L. P. Papayan [et al.] // Thrombosis Research. — 2003. — Vol. 111 (6). — P. 351–356.
7. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis / M. B. Keijzer, M. den Heijer, H. J. Blom [et al.] // Thrombosis And Haemostasis. — 2002 Nov. — Vol. 88 (5). — P. 723–728.
8. Lack of association between the C677T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and venous thromboembolism in Northwestern Greece / Ch. G. Zalavras, S. Giotopoulou, E. Dokou [et al.] // Int. Angiol. — 2002 Sep. — Vol. 21 (3). — P. 268–271.
9. Relationship between methionine synthase, methionine synthase reductase genetic polymorphisms and deep vein thrombosis among South Indians / S. M. Naushad [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2008. — Vol. 46 (1). — P. 73–79.
10. Effect of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T mutation in venous thromboembolism risk of young adults / C. Fernández-Miranda, A. Coto, J. Martínez [et al.] // Medicina Clínica. — 2005 Apr 16. — Vol. 124 (14). — P. 532–534.
11. Relationship between hyperhomocysteinemia and C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase gene in a healthy Algerian population / L. Hambaba, S. Abdessemed, M. Yahia [et al.] // Annales De Biologie Clinique. — 2008 Nov-Dec. — Vol. 66 (6). — P. 637–641.
12. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) Genetic Polymorphisms with Occlusive Artery Disease and Deep Venous Thrombosis in Macedonian / I. Spiroski, S. Kedev, S. Antov [et al.] // Croat. Med. J. — 2008. — Vol. 49. — P. 39–49.

# MOLECULAR AND GENETIC BASES OF HYPERHOMOCYCTEINEMIA DEVELOPMENT AT PATIENTS WITH VENOUS TROMBOEMBOLIC EPISODES

*A. S. Petrikov<sup>1</sup>, J. N. Shoikhet<sup>1</sup>, V. I. Belykh<sup>1</sup>, E. F. Kotovshikova<sup>1</sup>, S. V. Dronov<sup>2</sup>,  
G. I. Kostyuchenko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health» (c. Barnaul)*

<sup>2</sup>*FSBEI HPE «Altai State University» (c. Barnaul)*

<sup>3</sup>*FSBE Scientific Research Institute of therapy of RAMS Siberian Branch (c. Novosibirsk)*

122 patients entered into research (69 men and 53 women) with the confirmed venous thromboembolic episodes (VTE) at the age from 18 to 69 years (middle age  $43,3 \pm 2,0$  years). 90 patients with the vein thromboses of the bottom extremities (VTBE) and 32 patients with the deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) were included. Allelic polymorphism of three genes of folate group (MTHFR 677 C→T, MTR 2756 A→G, MTRR 66 A→G), participating in metabolism of homocysteine (HC), and also its content in blood serum was investigated at all patients. The group of control was made of 156 almost healthy patients and donors (120 men and 36 women) aged from 20 till 67 years at whom the maintenance of the HC in blood serum was studied. It was established that the hyperhomocysteinemia (HHC) at patients with VTE in 75,4% of cases is caused by existence of mutations of genes of folate cycle. The combination of mutations of genes of folate cycle has proportional impact on the maintenance of the HC in blood serum at VTE: the carriership of pathological alleles of two or three genes of a folate cycle results in higher values of the HC in a blood that is more characteristic for patients with DVT and PE. Risk of PE development increases in 2,2 times at patients with VTBE and pathological alleles of two or three genes of folate cycle in genotype, which were accompanied by GHz development more than 15,0  $\mu\text{mol/l}$ .

**Keywords:** venous thromboembolic episodes (VTE), polymorphism of folate cycle genes, homocysteine (HC), hyperhomocysteinemia (HHC).

---

## About authors:

**Petrikov Alexey Sergeevich** — candidate of medical sciences, assistant professor of faculty surgery chair with course of surgery FAT & PDD n. a. I. I. Neimark at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (3852) 36-61-65, e-mail: petricov\_alex@mail.ru

**Shoikhet Jacob Nahmanovich** — corresponding member of the RAMS doctor of medical sciences, professor, head of faculty surgery chair with course of surgery FAT & PDD n. a. I. I. Neimark at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (3852) 68-50-23, e-mail: starok100@mail.ru

**Belyh Vladimir Ivanovich** — doctor of medical sciences, professor of internal illnesses propaedeutics chair n. a, prof. Z. S. Barkagan at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (3852) 40-58-52, e-mail: vib54@rambler.ru

**Kotovshikova Elena Fedorovna** — doctor of medical sciences, assistant professor of internal illnesses propaedeutics chair of Prof. Z. S. Barkagan at SEI HPE «Altai State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (385-2) 40-58-52, e-mail: vib54@rambler.ru

**Dronov Sergey Vadimovich** — candidate of physical and mathematical sciences, assistant professor of mathematical analysis chair at FSBEI HPE «Altai State University», office phone: 8 (3852) 36-70-10, e-mail: dsv@math.asu.ru

**Kostyuchenko Gennady Ivanovich** — doctor of medical sciences, leading research assistant of Scientific Research Institute of therapy of RAMS Siberian Branch, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

### **List of the Literature:**

1. The Russian clinical references on diagnostics, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic episodes // Phlebology. — 2010. — № 1-4. — 37 P.
2. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review / F. J. Fowkes [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2003. — Vol. 25. — P. 1–5.
3. White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism / R. H. White // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (23 Suppl 1). — P. 14–18.
4. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic episodes / A. S. Petrikov, Y. N. Shoykhet, V. I. Belykh [etc.] // Phlebology. — 2012. — V. 6, № 1. — P. 14-18.
5. Methionine synthase A2756G and methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms are not risk factors for idiopathic venous thromboembolism / O. Salomon, N. Rosenberg, A. Zivelin [et al.] // The Hematology Journal. — 2001. — Vol. 2. — P. 38–41.
6. Prevalence of hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism in patients with arterial and venous thrombosis from North Western Russia / V. M. Shmeleva, S. I. Kapustin, L. P. Papayan [et al.] // Thrombosis Research. — 2003. — Vol. 111 (6). — P. 351–356.
7. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis / M. B. Keijzer, M. den Heijer, H. J. Blom [et al.] // Thrombosis And Haemostasis. — 2002 Nov. — Vol. 88 (5). — P. 723–728.
8. Lack of association between the C677T mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and venous thromboembolism in Northwestern Greece / Ch. G. Zalavras, S. Giotopoulou, E. Dokou [et al.] // Int. Angiol. — 2002 Sep. — Vol. 21 (3). — P. 268–271.
9. Relationship between methionine synthase, methionine synthase reductase genetic polymorphisms and deep vein thrombosis among South Indians / S. M. Naushad [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2008. — Vol. 46 (1). — P. 73–79.
10. Effect of hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase **677C→T** mutation in venous thromboembolism risk of young adults / C. Fernández-Miranda, A. Coto, J. Martínez [et al.] // Medicina Clínica. — 2005 Apr 16. — Vol. 124 (14). — P. 532–534.
11. Relationship between hyperhomocysteinemia and C677T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase gene in a healthy Algerian population / L. Hambaba,

- S. Abdessemed, M. Yahia [et al.] // Annales De Biologie Clinique. — 2008 Nov-Dec. — Vol. 66 (6). — P. 637–641.
12. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR-677 and MTHFR-1298) Genetic Polymorphisms with Occlusive Artery Disease and Deep Venous Thrombosis in Macedonian / I. Spiroski, S. Kedev, S. Antov [et al.] // Croat. Med. J. — 2008. — Vol. 49. — P. 39–49.