

doi : 10.52485/19986173_2022_3_50

УДК: 616-001.5:616-005.6:616-079:575.174.015.3

Мироманов А.М., Глущенко И.А., Мироманова Н.А., Витковский Ю.А.

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A),
FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G)
У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ
ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Цель исследования: изучить распределение аллелей и генотипов протромботических генов (FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G)) у больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) при переломах костей конечностей в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Обследовано 74 пациента с переломами длинных костей нижних конечностей. I группу составили 44 пациента с неосложненным течением переломов. II группа – 30 больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Контрольную группу составили 100 практически здоровых доноров. Генетические исследования осуществляли путем определения мутации FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G), используя наборы праймеров «Литех»-«SNP» (Россия). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ полиморфизма гена FII-20210(G>A), гена FV-1691(G>A), и гена FVII-10976(G>A) у пациентов с неосложненным течением переломов длинных костей и развитием ВТЭО не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов. Устанавливая частоту носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена FGB-455(G>A), гена MTHFR-677(C>T) и гена PAI-1-675(5G>4G), нами отмечены значимые различия с группой ВТЭО, тогда как между группой контроля и группой клинического сравнения статистической значимости не выявлено. Расчет отношения шансов (OR) показал положительную ассоциацию носительства мутантного аллеля и генотипа полиморфизма гена FGB-455(G>A) и гена MTHFR-677(C>T), и, напротив, носительство дикого аллеля и гомозиготного генотипа гена PAI-1-675(5G>4G) с развитием ВТЭО ($p < 0,05$). Определяя частоту распределения генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена MTRR-66(A>G), нами зафиксировано статистически значимое различие только с группой клинического сравнения, что может указывать на протективное значение аллеля -66A- и генотипа -66A/A в развитии ВТЭО. Определение OR между группами показало положительную ассоциацию носительства аллеля -66G- и генотипа -66G/G гена MTRR с развитием венозного тромбоза у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей положительная ассоциация с развитием ВТЭО выявлена при носительстве аллеля -455A-, генотипа -455A/A гена FGB, аллеля -677T-, генотипа -677T/T гена MTHFR, аллеля -675 5G-, генотипа -675 5G/5G гена PAI-1 и аллеля -66G- и генотипа -66G/G гена MTRR.

Ключевые слова: переломы, венозные тромбоэмболические осложнения, полиморфизм, тромбофилия, протромботические гены

Miromanov A.M., Glushchenko I.A., Miromanova N.A., Vitkovsky Yu.A.

GENE POLYMORPHISM F2-20210G>A, F5-1691G>A, F7-10976G>A, FGB-455G>A, MTHFR-677C>T, MTRR-66A>G, PAI-1-675 5G>4G IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN FRACTURES OF LIMB BONES

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

Objective: to assess the distribution of alleles and genotypes of prothrombotic genes ((FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1-675(5G>4G))

in patients with venous thromboembolic complications (VTEC) with fractures of limb bones in the Transbaikal Region.

Materials and methods. 74 patients with fractures of the long bones of the lower extremities were examined. Group I consisted of 44 patients with uncomplicated fractures. Group II - 30 patients with deep vein thrombosis of the lower extremities. The control group consisted of 100 practically healthy donors. Genetic studies were carried out by determining the mutation FII-20210(G>A), FV-1691(G>A), FVII-10976(G>A), FGB-455(G>A), MTHFR-677(C>T), MTRR-66(A>G), PAI-1(5G>4G) using primer sets "Litekh" - "SNP" (Russia). Statistical processing of the study results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Analysis of the polymorphism of the FII-20210(G>A) gene, the FV-1691(G>A) gene, and the FVII-10976(G>A) gene in patients with uncomplicated long bone fractures and the development of VTEC did not reveal statistically significant differences in both alleles and genotype distribution frequencies. Establishing the frequency of carriage of alleles and genotypes of the polymorphism of the FGB-455(G>A) gene, the MTHFR-677(C>T) gene and the PAI-1-675(5G>4G) gene, we noted significant differences with the VTEC group, while there was no statistical significance between the control group and the clinical comparison group. Calculation of OR showed a positive association between the carriage of the mutant allele and the genotype of the polymorphism of the FGB-455(G>A) gene and the MTHFR-677(C>T) gene, and, on the contrary, the carriage of the wild allele and the homozygous genotype of the PAI-1-675(5G>4G) gene with the development of VTEC ($p < 0.05$). Determining the frequency of distribution of genotypes and allelic variants of the MTRR-66(A>G) gene polymorphism, we recorded a statistically significant difference only with the clinical comparison group, which may indicate the protective value of the -66A- allele and -66A/A genotype in the development of VTEC. The determination of OR between the groups showed a positive association of carriage of the -66G- allele and the -66G/G genotype of the MTRR gene with the development of venous thrombosis in patients with fractures of the long bones of the lower extremities ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with fractures of the long bones of the lower extremities, a positive association with the development of VTEC was found in the carriage of the -455A- allele, -455A/A genotype of the FGB gene, -677T- allele, -677T/T genotype of the MTHFR gene, -675 5G- allele, genotype -675 5G/5G of the PAI-1 gene and the -66G- allele and -66G/G genotype of the MTRR gene.

Keywords: fractures, venous thromboembolic complications, polymorphism, thrombophilia, prothrombotic genes.

Увеличение числа пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в настоящее время и особенности течения травматической болезни при данных повреждениях способствует росту венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) даже при проведении профилактических мероприятий [1, 2].

Венозная тромбоэмболия, обычно влекущая за собой тромбоз глубоких вен, легочную эмболию или и то, и другое, представляет собой сложное и многофакторное заболевание, при котором ряд предполагаемых состояний взаимодействуют и, в конечном итоге, способствуют повышению индивидуального риска до определенной степени, что в конечном итоге приводит к развитию венозных окклюзионных нарушений. Почти у 25% населения мира в тот или иной период жизни возникают ВТЭО. Венозный тромбоз в Российской Федерации ежегодно регистрируется у четверти миллиона человек, причем в половине случаев из них развивается тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Как правило, венозный тромбоз протекает бессимптомно, и очень часто у таких пациентов выявляется та или иная генетическая форма склонности к тромбообразованию [3, 4].

Тромбофилию (распространенность варьирует от 8 до 96,3% в популяции) обычно определяют как склонность к развитию венозной тромбоэмболии на основе состояния гиперкоагуляции, связанного с наследственными или приобретенными нарушениями свертывания крови или фибринолиза. Тромбофилические состояния условно классифицируют как наследственные (или генетически детерминированные) и приобретенные. К первым относятся дефицит естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин, протеин С, протеин S, повышенные значения факторов свертывания крови (особенно фактора VIII), а также протромботические полиморфизмы в генах, кодирующих фактор V (например, фактор V Лейдена) и протромбин. Последние состояния в основном связаны с синдромом антифосфолипидных антител, злокачественными новообразованиями,

приобретенным повышением факторов свертывания или приобретенным снижением естественных ингибиторов или гипергомоцистеинемией. Углубленное знание всех потенциальных факторов риска, а также четкое понимание их роли в патофизиологии венозного тромбоза необходимы для более быстрой и эффективной диагностики этого состояния, а также для более эффективной профилактики пациентов с высокими рисками и лечения пациентов с манифестным заболеванием [3, 4, 5].

Целью исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов протромботических генов (*FII-20210(G>A)*, *FV-1691(G>A)*, *FVII-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)*) у больных с развитием ВТЭО при переломах костей конечностей в Забайкальском крае.

Материалы и методы. На базе отделения травматологии ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы проведено комплексное клиническое обследование 74 пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей в рамках научно-исследовательской работы РК 022(03) № 01201152870. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2011 - поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Первую группу составили 44 пациента в возрасте 34 [28,75; 42] лет с неосложненным течением переломов (группа клинического сравнения). Вторая группа – 30 больных (34 [28; 44] лет) с развитием ВТЭО в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных у 100 практически здоровых доноров аналогичной возрастной группы (34 [29; 42] лет).

В работе с переломами использовалась общепринятая классификация (табл. 1). Диагноз выставлялся на основании жалоб, факта травмы, данных клинического обследования и был подтвержден инструментальными методами исследования (рентгенография, ультразвуковое ангиосканирование). Лечение проводили согласно утвержденным клиническим рекомендациям.

Таблица 1

Распределение больных по характеру и локализации переломов
(Мюллер М.Е. и соавт., 1996), (%)

Тип перелома Группа	IO2, MT2,NT1	IO3, MT2,NT1	IO4, MT3,NT1	32 A2	33 C2	41 C2	42 A2	42 C1	Итого
I (n=44)	18,2	22,7	4,55	4,55	2,3	6,8	22,7	18,2	100
II (n=30)	20	23,3	3,3	6,7	3,3	6,7	16,7	20	100

Сформированные группы являлись относительно однородными как по возрасту, полу, характеру и локализации переломов, так и по проводимому лечению. Из групп исключались пациенты с острыми и/или хроническими сопутствующими заболеваниями, а также лица женского пола в период менструального цикла.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови поступивших больных. Для исследования выбрана точечная мутация *FII* в позиции 20210(G>A), *FV* в позиции 1691(G>A), *FVII* в позиции 10976(G>A), *FGB* в позиции 455 (G>A), *MTHFR* в позиции 677(C>T), *MTRR* в позиции 66(G>A) и точечная мутация *PAI-1* в позиции 675(5G>4G). Амплификацию фрагмента изучаемых генов проводили в термоцикле (модель «Бис» - M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров научно-производственной фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия в проходящем в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [6, 7]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Оценка статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводилась за счет построения четырехпольной таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая значимость OR (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% ДИ) [7].

Результаты исследования и их обсуждение. Молекулярно-генетическое исследование показало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гетеро- или гомозиготности по мутантному аллелю, которое выявлено для всех исследуемых генов, в результате чего использована общая (тест χ^2 , $df=2$) или аддитивная модель наследования – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов ($\chi=[0, 1, 2]$, $df=1$).

Таблица 2

Частота аллельных вариантов генов *FII-20210(G>A)*, *FV-1691(G>A)*, *FVII-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)* среди резидентов Забайкальского края

Аллель	Группа контроля (n=100)	Группа I (n=44)	Группа II (n=30)	OR [95% CI] I и II группы
-20210G- гена <i>FII</i>	0,99	0,977	0,983	1,37 [0,12-15,48]
-20210A- гена <i>FII</i>	0,01	0,023	0,017	0,73 [0,06-8,22]
-1691G- гена <i>FV</i>	0,995	0,989	0,967	0,33 [0,03-3,76]
-1691A- гена <i>FV</i>	0,005	0,011	0,033	3,0 [0,27-33,85]
-10976G- гена <i>FVII</i>	0,91	0,92	0,833	0,43 [0,15-1,21]
-10976A- гена <i>FVII</i>	0,09	0,08	0,167	2,31 [0,83-6,47]
-455G- гена <i>FGB</i>	0,795	0,852	0,667*/**	0,35 [0,16-0,77]
-455A- гена <i>FGB</i>	0,205	0,148	0,333*/**	2,88 [1,3-6,4]
-677C- гена <i>MTHFR</i>	0,665	0,727	0,517*/**	0,4 [0,2-0,8]
-677T- гена <i>MTHFR</i>	0,335	0,273	0,483*/**	2,49 [1,25-4,97]
-66A- гена <i>MTRR</i>	0,495	0,727*	0,433**	0,29 [0,14-0,57]
-66G- гена <i>MTRR</i>	0,505	0,273*	0,567**	3,49 [1,74-6,98]
-675 5G- гена <i>PAI-1</i>	0,355	0,409	0,617*/**	2,32 [1,19-4,55]
-675 4G- гена <i>PAI-1</i>	0,645	0,591	0,383*/**	0,43 [0,22-0,84]

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с группой неосложнённого течения переломов.

Таблица 3

Распределение генотипов генов *FII-20210(G>A)*, *FV-1691(G>A)*, *FVII-10976(G>A)*, *FGB-455(G>A)*, *MTHFR-677(C>T)*, *MTRR-66(A>G)*, *PAI-1-675(5G>4G)* среди резидентов Забайкальского края

Генотип	Группа контроля (n=100)	Группа I (n=44)	Группа II (n=30)	OR [95% CI] I и II группы
-20210G/G гена <i>FII</i>	0,98	0,955	0,967	1,38 [0,12-15,95]
-20210G/A гена <i>FII</i>	0,02	0,045	0,033	0,72 [0,06-8,36]
-20210A/A гена <i>FII</i>	-	-	-	1,46 [0,03-75,55]
-1691G/G гена <i>FV</i>	0,99	0,977	0,933	0,33 [0,03-3,76]
-1691G/A гена <i>FV</i>	0,01	0,023	0,067	3,07 [0,27-35,49]
-1691A/A гена <i>FV</i>	-	-	-	1,46 [0,03-75,55]
-10976G/G гена <i>FVII</i>	0,82	0,841	0,667	0,38 [0,12-1,15]
-10976G/A гена <i>FVII</i>	0,18	0,159	0,333	2,64 [0,87-8,01]
-10976A/A гена <i>FVII</i>	-	-	-	1,46 [0,03-75,55]

-455G/G гена <i>FGB</i>	0,66	0,705	0,567*/**	0,55 [0,21-1,45]
-455G/A гена <i>FGB</i>	0,27	0,295	0,200*/**	0,6 [0,2-1,8]
-455A/A гена <i>FGB</i>	0,07	-	0,233*/**	28,4 [1,55-519,4]
-677C/C гена <i>MTHFR</i>	0,44	0,455	0,267*/**	0,44 [0,16-1,19]
-677C/T гена <i>MTHFR</i>	0,45	0,545	0,500*/**	0,83 [0,33-2,11]
-677T/T гена <i>MTHFR</i>	0,11	-	0,233*/**	28,4 [1,55-519,4]
-66A/A гена <i>MTRR</i>	0,26	0,568*	0,3**	0,33 [0,12-0,87]
-66A/G гена <i>MTRR</i>	0,47	0,318*	0,267**	0,78 [0,28-2,18]
-66G/G гена <i>MTRR</i>	0,27	0,114*	0,433**	5,96 [1,84-19,38]
-675 5G/5G гена <i>PAI-1</i>	0,07	0,022	0,467*/**	37,6 [4,57-309,9]
-675 5G/4G гена <i>PAI-1</i>	0,57	0,773	0,300*/**	0,13 [0,04-0,36]
-675 4G/4G гена <i>PAI-1</i>	0,36	0,205	0,233*/**	1,18 [0,39-3,62]

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** - статистическая значимость различий с группой неосложнённого течения переломов.

Анализ полиморфизма гена *FII-20210(G>A)*, гена *FV-1691(G>A)* и гена *FVII-10976(G>A)* у пациентов с неосложнённым течением переломов длинных костей и развитием ВТЭО не выявил статистической значимости различий как по аллелям, так и по частотам распределения генотипов. Отмечалось превалирование носительства нормальных гомозигот, тогда как мутантных гомозигот не выявлено (табл. 2, 3).

В исследованиях зарубежных авторов показано, что мутация *FII-20210(G>A)* (протромбин) и *FVL* (фактор V Лейден) являются наиболее распространенными генетическими факторами риска венозной тромбоэмболии среди популяции белой расы. Частота мутаций их минорных аллелей составляет около 5% и 2-3%, соответственно и приводит к 5-10-кратному увеличению риска. Риск ВТЭ у носителей *FII-20210(G>A)* ниже, с примерно 30-кратным увеличением риска у гомозигот и 3-4-кратным увеличением риска у гетерозиготных носителей мутации [8, 9]. Тромботический риск *FVL* объясняется дефектом антикоагулянтного пути PC (protein C, белок C), который включен в понятие резистентности к APC (activated protein C, активированный белок C). Катализируемая APC протеолитическая инактивация FVa (активированный FV) нарушена у носителей *FVL*, поскольку в продукте мутантного гена *FVL* отсутствует сайт расщепления APC в тяжелой цепи FVa, что ведет к увеличению скорости образования тромбина [8, 10]. Повышенное образование тромбина также способствует состоянию гиперкоагуляции, связанному с *FII-20210(G>A)*. Эта мутация, расположенная в 3'-нетранслируемой области гена, приводит к увеличению уровня FII в плазме примерно на 30%, что скорее всего вызвано повышенной эффективностью процессинга мРНК FII. Также увеличение образования тромбина при *FII-20210(G>A)* носительстве происходит за счет повышенного уровня в плазме маркера образования тромбина - F1+2 (фрагмент активации протромбина 1+2) и ТАТ (тромбин-антитромбиновый комплекс). F1+2 является маркером образования тромбина, так как он высвобождается из FII при образовании тромбина. Уровни ТАТ указывают на повышенную скорость инактивации тромбина его эндогенным ингибитором АТ (антитромбин) [8].

Частота мутации минорного аллеля *-10976A-* гена *FVII* встречается в европейской популяции у 10–20% жителей. Установлено, что трансформации в гене *FVII* чаще всего имеют протективный эффект в отношении ВТЭО. Модификация биохимических свойств VII фактора происходит в результате замены гуанина на аденин в позиции 10976, что приводит к замене аминокислоты аргинина на глутамин и способствует уменьшению тромбообразования. Показано, что носительство генотипа *-10976G/G* гена *FVII* способствует более высокой активности фермента FVII, тогда как при выявлении генотипа *-10976A/A* гена *FVII* регистрируется уменьшение активности его фермента на 72% [11].

Устанавливая частоту носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена *FGB-455(G>A)*, гена *MTHFR-677(C>T)* и гена *PAI-1-675(5G>4G)*, нами отмечены значимые различия с группой ВТЭО, тогда как между группой контроля и группой клинического сравнения статистической значимости не выявлено. Расчет OR показал положительную

ассоциацию носительства мутантного аллеля и генотипа полиморфизма гена *FGB-455(G>A)* и гена *MTHFR-677(C>T)*, и, напротив, носительство дикого аллеля и гомозиготного генотипа гена *PAI-1-675(5G>4G)* с развитием ВТЭО ($p<0,05$) (табл. 2, 3).

Частота мутации минорного аллеля *-455A-* гена *FGB* встречается в европейской популяции у 20% резидентов. Носительство генотипа *-455G/A* и генотипа *-455A/A* гена *FGB* связывают с риском развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда за счет более высокой концентрации фибриногена в крови. Высокий уровень плазменного фибриногена способствует развитию гиперкоагуляции, что значительно повышает риск тромбоза. Также отмечено, что носительство аллеля *-455A-* гена *FGB* является риском развития аневризмы брюшного отдела аорты [12, 13].

Доказано, что носительство генотипа *-677T/T* полиморфизма гена *MTHFR* способствует снижению активности фермента фолатного метаболизма метилентетрагидрофолатредуктазы и повышению концентрации гомоцистеина в крови, что ведет к повреждению эндотелия сосудистой стенки и тромбозу. Однако существует и противоположная точка зрения, в частности, это отсутствие риска развития ТЭЛА в некоторых популяциях [13]. Частота гомозиготной мутации *-677T/T* гена *MTHFR* встречается в европейской популяции у 15% жителей [3].

Yousef A.A. et al. (2021) при изучении носительства полиморфизма гена *PAI-1-675(5G>4G)* у детей в Египетской популяции, показали сходные результаты. *PAI-1* представляет собой белок острой фазы, регулируемый воспалительными цитокинами, хемокинами, факторами роста, гормонами и бактериальными эндотоксинами и имеет множественные молекулярные взаимодействия. *PAI-1* находится в ключевом сайте в пути фибринолиза, и его сверхэкспрессия нарушает клиренс фибрина, тем самым способствуя микротромбозу [14].

Определяя частоту распределения генотипов и аллельных вариантов полиморфизма гена *MTRR-66(A>G)*, нами зафиксировано статистически значимое различие только с группой клинического сравнения, что может указывать на протективное значение аллеля *-66A-* и генотипа *-66A/A* в развитии ВТЭО (табл. 2, 3). Определение OR между группами показало положительную ассоциацию носительства аллеля *-66G-* и генотипа *-66G/G* гена *MTRR* с развитием венозного тромбоза у пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей ($p<0,05$), (табл. 2, 3).

Ген метионинсинтазредуктазы (*MTRR*) в первую очередь участвует в восстановительной регенерации аламина *cob (I)* (витамин B12). *Cob (I) alamin* является кофактором, который поддерживает активацию фермента метионинсинтазы (*MTR*) метионинсинтазы, связывая метаболизм фолиевой кислоты и метионина. Метильные группы фолиевой кислоты используются для метилирования клеток и ДНК, влияя на эпигенетическое наследование. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *MTRR* нарушают активность *MTR*, что способствует увеличению концентрации гомоцистеина. Установлено, что наличие мутантного варианта (*-66A>G*) связано со значительно более низким, до 4 раз, уровнем кобаламина и фолиевой кислоты в плазме у пациентов с трансплантатом сердца. Последующее снижение доступности S-аденозилметионина приводит к гипометилированию ДНК. Низкий уровень фолиевой кислоты ограничивает метаболизм одного углерода и метаболизм гомоцистеина, поскольку витамин B12 взаимодействует с фолиевой кислотой в этом пути. Частота носительства в популяции генотипа *-66G/G* гена *MTRR* отмечается в 15-25%, генотипа *-66A/G* в 40-50% [15, 16].

Таким образом, изучение полиморфизма генов протромботических молекул при переломах является важным как с теоретической, так и с практической точки зрения, однако, к сожалению, на сегодня нет единого мнения по решению вопроса о назначении тестирования на тромбофилии [17, 18]. Мы придерживаемся мнения о необходимости проведения данных тестов, особенно у молодых пациентов для более быстрой и качественной эффективной диагностики этого состояния, а также более эффективной профилактики пациентов с повышенным риском и лечения с манифестным заболеванием.

Заключение. У пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей положительная ассоциация с развитием ВТЭО выявлена при носительстве аллеля -455A-, генотипа -455A/A гена *FGB*, аллеля -677T-, генотипа -677T/T гена *MTHFR*, аллеля -675 5G-, генотипа -675 5G/5G гена *PAI-1* и аллеля -66G- и генотипа -66G/G гена *MTRR*. Носительство аллеля -66A- и генотипа -66A/A гена *MTRR* может указывать на протективное значение в развитии ВТЭО.

Финансирование работы в рамках государственного задания по выполнению научно-исследовательской работы РК 022(03) № 01201152870.

Конфликт интересов не заявляется.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Мироманов А.М. - 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Глуценко И.А. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Мироманова Н.А. – 20% (анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 20% (научное редактирование, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Неъматзода О., Курбанов С.Х., Махмудов Д.Ш. Эпидемиология, факторы риска, диагностика и профилактика тромбоза глубоких вен при переломах длинных костей нижних конечностей. Вестник Авиценны. 2021. 23(1). 95-106. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106.
2. Федоров В.Г., Кузин И.В., Шапранов О.Н. Частота и характер тромбозмболических осложнений у пациентов с переломами костей нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования. 2020. 4. 110. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30000> (дата обращения: 01.09.2022). doi: 10.17513/spno.30000.
3. Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Вавин Г.В., Шишлянникова Н.Ю. Венозные тромбозмболические осложнения: случай из практики. Венозные тромбозмболические осложнения: случай из практики. Клиническая офтальмология. 2019. 19(4). 246–250. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-246-250.
4. Мясенко Е.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Оценка частоты регистрации основных наследственных форм тромбофилии при тромбозмболии легочной артерии с учетом пола больных. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2016. 4(6). 27-35.
5. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. Methods Mol. Biol. 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9.
6. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. J Empir Res Hum Res Ethics. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. Medical Writing. 2016. 25(3). 31–36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4
8. Rühl H., Berens C., Winterhagen F.I., Reda S., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. Increased Activated Protein C Response Rates Reduce the Thrombotic Risk of Factor V Leiden Carriers But Not of Prothrombin 20210G>A Carriers. Circ Res. 2019. 125(5). 523-534. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315037.
9. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. Thromb Haemost. 2015. 114. 885–889. doi: 10.1160/TH15-02-0141.

10. Rühl H., Winterhagen F.I., Berens C., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. In vivo thrombin generation and subsequent APC formation are increased in factor V Leiden carriers. *Blood*. 2018. 131. 1489–1492. doi: 10.1182/blood-2017-12-823831.
11. Диагностика и лечение редких нарушений свертывания крови: наследственный дефицит факторов свёртывания крови II, VII, X: клинические рекомендации: под редакцией В.Г. Савченко. Москва: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. 2018. 25 с.
12. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Invest*. 2011. 71(3). 198-201. doi: 10.1159/000317522.
13. Мальцева Н.В., Лапутенко Т.А., Смирнова А.Ш., Горбатовский Я.А., Никифоров В.В., Дадыка И.В. –455А Аллель гена FGB в дифференциальной диагностике острого инфекционного эндокардита и сепсиса. *Клин. мед.* 2018. 96(4). 321-327. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-321-327.
14. Yousef A.A., Mohamed F.Y., Boraey N.F., Akeel N.E., Soliman A.A., Waked N.M. et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G Polymorphism and Susceptibility to SLE in Egyptian Children and Adolescents: A Multicenter Study. *J Inflamm Res*. 2021. 14. 265-266. doi: 10.2147/JIR.S302580.
15. Wang P., Li S., Wang M., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility: Evidence from 85 studies. *Journal of Cancer*. 2017. 8(2). 266-277. doi: 10.7150/jca.17379.
16. Крылов М.Ю., Грднева Г.И., Муравьев Ю.В. Факторы, ассоциированные с полиморфизмом rs1801394 гена редуктазы метионин синтазы у больных ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2021. 15(3). 15–19. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19.
17. Iltar U. More valid and reliable thrombophilia testing is required for predicting the recurrence and the required duration of treatment for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(4). 571. doi: 10.1007/s11239-018-1734-y.
18. Ulas T. Comment on “Do hospital doctors test for thrombophilia in patients with venous thromboembolism?”. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(3). 403. doi: 10.1007/s11239-018-1722-2.

References:

1. Nematzoda O., Kurbanov S.Kh., Makhmudov D.Sh. Epidemiology, risk factors, diagnostics and prevention of deep venous thrombosis in fractures of long bones of the lower extremities. *Avicenna Bulletin*. 2021. 23(1). 95-106. in Russian. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-95-106.
2. Fedorov V.G., Kuzin I.V., Shapranov O.N. Frequency and character of thromboembolic complications of patients with lower limb bone fractures. *Modern problems of science and education*. 2020. 4. 110. in Russian. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30000> (date of the application: 01.09.2022). doi: 10.17513/spno.30000.
3. Shelkovnikova T.V., Takhchidi Ch.P., Vavin G.V., Shishlyannikova N.Yu. Venous thromboembolic events: case history. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019. 19(4). 246–250. in Russian. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-246-250.
4. Myalenka E.V., Churilov L.P., Yablonskii P.K. Minina E. N., Cheretaev I. V. 6. Assessment of the frequency of registration of major hereditary forms of thrombophilia in pulmonary embolism according to gender of patients. *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2016. 4(6). 27-35. in Russian.
5. Montagnana M., Lippi G., Danese E. An Overview of Thrombophilia and Associated Laboratory Testing. *Methods Mol Biol*. 2017. 1646. 113-135. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_9.

6. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editors authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018. 13(3). 276-284. doi: 10.1177/1556264618764575.
7. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016. 25(3). 31–6. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
8. Rühl H., Berens C., Winterhagen F.I., Reda S., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. Increased Activated Protein C Response Rates Reduce the Thrombotic Risk of Factor V Leiden Carriers But Not of Prothrombin 20210G>A Carriers. *Circ Res*. 2019. 125(5). 523-534. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315037.
9. Mannucci P.M., Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015. 114. 885–889. doi: 10.1160/TH15-02-0141.
10. Rühl H., Winterhagen F.I., Berens C., Müller J., Oldenburg J., Pötzsch B. In vivo thrombin generation and subsequent APC formation are increased in factor V Leiden carriers. *Blood*. 2018. 131. 1489–1492. doi: 10.1182/blood-2017-12-823831.
11. Diagnosis and treatment of rare blood coagulation disorders: hereditary deficiency of blood coagulation factors II, VII, X: clinical guidelines: edited by V.G. Savchenko. Moscow: National Medical Research Center for Hematology. 2018. 25 p. (In Russ.).
12. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage. *Gynecol Obstet Invest*. 2011. 71(3). 198-201. doi: 10.1159/000317522.
13. Mal'tseva N.V., Laputenko T.A., Smirnova A.Sh., Gorbatsvskii Y.A., Nikiforov V.V., Dadyka I.V. -455A allele of FGB gene in differential diagnostics of acute infective endocarditis and sepsis. *Klin. med*. 2018. 96 (4). 321-327. (In Russ.). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-4-321-327.
14. Yousef A.A., Mohamed F.Y., Boraey N.F., Akeel N.E., Soliman A.A., Waked N.M. et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) 4G/5G Polymorphism and Susceptibility to SLE in Egyptian Children and Adolescents: A Multicenter Study. *J Inflamm Res*. 2021. 14. 265-266. doi: 10.2147/JIR.S302580.
15. Wang P., Li S., Wang M., Xi S. Association of MTRR A66G polymorphism with cancer susceptibility: Evidence from 85 studies. *Journal of Cancer*. 2017. 8(2). 266-277. doi: 10.7150/jca.17379.
16. Krylov M.Yu., Gridneva G.I., Muravyev Yu.V. Factors associated with rs1801394 of the methionine synthase reductase gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2021. 15(3). 15-19. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-15-19.
17. Iltar U. More valid and reliable thrombophilia testing is required for predicting the recurrence and the required duration of treatment for venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(4). 571. doi: 10.1007/s11239-018-1734-y.
18. Ulas T. Comment on “Do hospital doctors test for thrombophilia in patients with venous thromboembolism?”. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018. 46(3). 403. doi: 10.1007/s11239-018-1722-2.