

Прогностическая роль полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5* в развитии тромбоэмболии легочной артерии

Н.М. Крючкова^{✉1}, А.А. Чернова¹, С.Ю. Никулина¹, В.Н. Максимов², А.А. Гуражева²

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики"» СО РАН, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать связь полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5* с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 120 человек (основная группа), перенесших ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил 63,22±3,16 года (из них 66 мужчин, средний возраст 60,24±3,17 года, и 54 женщины, средний возраст 66,19±3,67 года). Контрольная группа сформирована из банка ДНК НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) и сопоставима с основной группой по полу и возрасту. Банк ДНК создан в ходе проведения ряда популяционных скринингов. Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов, перенесших ТЭЛА. Экстракцию ДНК из венозной крови осуществляли фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs35496957 гена *FGB* (Del/Ins) генотипировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами-8202 A/G, полиморфизм rs11697325 mmp9 – при помощи ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестриционных фрагментов. Полиморфизмы генов *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* тестировали путем ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем производства «ДНК-технология» (Россия) на приборе «ДТ-Прайм» (Россия). Для структурирования и обработки статистических данных в работе использовали Microsoft Excel и комплекс программного обеспечения пакета Microsoft Office, а также программный пакет для статистического анализа STATISTICA (США). В работе осуществляли расчет следующих параметров на основе собранных входящих статистических данных: стандартное отклонение, среднее квадратичное значение, критерий χ^2 Пирсона, отношение правдоподобия, точный критерий Фишера и линейно-линейная связь.

Результаты. Установлено, что отношение шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в возрасте ≥ 65 лет в 4,43 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% доверительный интервал 1,33–14,73; $p=0,019$). Прослеживалась тенденция к более частому выявлению генотипа GG полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* среди мужчин основной группы по сравнению с контрольной (63,6 и 54,0% соответственно). Также зафиксировано уменьшение числа респондентов с генотипом AA полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* в группе обоих полов. Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди женщин с генотипом GG и GA полиморфизма rs1799963 гена *F2* в основной группе (85,20 и 14,80% соответственно).

Заключение. Дальнейшее выяснение роли генетических факторов в возникновении ТЭЛА имеет большое значение для клинической практики в связи с возможностью развития персонализированного подхода к лечению и профилактике заболеваний, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, генотип, полиморфизм, гены

Для цитирования: Крючкова Н.М., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н., Гуражева А.А. Прогностическая роль полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5* в развитии тромбоэмболии легочной артерии. CardioSomatika. 2022;13(1):12–16. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201526

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает лидирующие позиции среди причин смертности населения, страдающего сердечно-сосудистой патологией. Она может осложнять течение различных заболеваний, послеоперационного и послеродового периодов, что подтверждает актуальность изучения проблемы в аспекте коморбидности патологии [1, 2]. Показатель частоты встречаемости этого грозного осложнения колеблется в пределах 0,5–2 случаев на 1000 человек населения в год. У пациентов, перенесших ТЭЛА, риск развития рецидива в течение 10 лет повышен в 40 раз [2, 3].

Данная патология имеет огромное медико-социальное значение в связи с высокими показателями летальности. Генетическая предрасположенность к развитию ТЭЛА может быть определена полиморфизмом генов, реализующим свои эффекты путем синтеза белковых структур посредством системы гемостаза. В литературе представлено достаточное число работ, свидетельствующих о

генетической детерминированности ТЭЛА. Они в основном посвящены изучению полиморфизмов гена фактора Лейдена (V) и гена протромбина (II) [4, 5]. Противоречивые результаты разных исследований, посвященных изучению генетической природы ТЭЛА в отношении генов *MTHFR*, *FGB*, *F2* и *F5*, говорят о неоднозначности имеющихся данных. В связи с этим наиболее перспективным направлением представляется оценка особенностей влияния генетических факторов на возникновение ТЭЛА с целью разработки персонализированного подхода к профилактическим мероприятиям в случае определения риска развития данного осложнения.

Цель исследования – изучить связь полиморфизмов генов *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* с развитием ТЭЛА.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 120 человек (основная группа), перенесших ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил 63,22±3,16 года. Из них 66 человек – мужчины (средний возраст

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Predictive role of *MTHFR*, *FGB*, *F2* and *F5* genes polymorphisms in the development of pulmonary embolism

Nina M. Kryuchkova^{✉1}, Anna A. Chernova¹, Svetlana Yu. Nikulina¹, Vladimir N. Maximov², Anna A. Gurazheva²

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Research Institute of Internal and Preventive medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. Research the relationship of gene polymorphisms (*MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5*) with the development of pulmonary embolism (PE).

Material and methods. The study involved 120 people (main group) who underwent PE. Mean age is 63.22±3.16 years (66 men, mean age 60.24±3.17 years; 54 women, mean age 66.19±3.67 years). The control group was composed of Research Institute of Internal and Preventive medicine (Novosibirsk) DNA bank (comparable to the main group by gender and age). This DNA bank was formed during a series of population-based screening. The material for the study includes whole blood, plasma and serum samples, DNA samples, as well as medical records of patients undergoing PE. DNA extraction from venous blood was performed by the phenol-chloroform method. *FGA* (Del/Ins) rs35496957 was genotyped using polymerase chain reaction (PCR) with flanking primers-8202 A/G, rs11697325 mmp9 – using PCR with RFLP. Polymorphisms of genes *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* were tested by real-time PCR on test systems produced by DNA-technology (Russia) on a DTPPrime device (Russia). For structuring and statistical data processing Microsoft Excel and the Microsoft Office software package and the STATISTICA (USA) software package for statistical analysis were used. The study includes the calculation of the following output data and parameters based on the collected incoming statistical data: standard deviation, calculating the mean square value, Pearson's chi-square, likelihood ratios, Fisher's exact test and linear-by-linear association.

Results. It was found that the odds ratio of developing PE in men carriers of the TT genotype of the C677T polymorphism of the *MTHFR* gene at the age of 65 years and older was 4.43 times higher than in carriers of the other two genotypes (95% confidence interval 1.33–14.73; $p=0.019$). There was a tendency of more frequent detection of the genotype GG polymorphism rs1800790 (-455 G>A) of the *FGB* gene among men individuals of the main group compared with the control group (63.6 and 54.0%, respectively). There was also a decrease in the number of respondents with the AA genotype of the rs1800790 polymorphism (-455 G>A) of the *FGB* gene in the group of both genders. There was a tendency of more frequent PE cases among women individuals with genotype GG and GA of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene in the main group (85.20 and 14.80%, respectively).

Conclusion. Further research of genetic factors' role in the occurrence of PE is extremely important for clinical practice taking into consideration the possibility of developing a personalized approach to treatment and prevention of the diseases related to disorders in the hemostatic system.

Keywords: pulmonary embolism, genotype, polymorphism, genes

For citation: Kryuchkova NM, Chernova AA, Nikulina SYu, Maksimov VN, Gurazheva AA. Predictive role of *MTHFR*, *FGB*, *F2* and *F5* genes polymorphisms in the development of pulmonary embolism. *Cardiosomatics*. 2022;13(1):12–16. DOI: 10.17816/22217185.2022.1.201526

60,24±3,17 года) и 54 – женщины (средний возраст 66,19±3,67 года). Контрольная группа сформирована из банка ДНК НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) и сопоставима с основной группой по полу и возрасту. Банк ДНК создан в ходе проведения ряда популяционных скринингов. Характеристика гендерно-возрастных особенностей участников исследования представлена в табл. 1.

Методы оценки целевых показателей

Материалом для исследования послужили образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК, а также истории болезни пациентов, перенесших ТЭЛА. Образцы периферической (венозной) крови собирали в асептических условиях с использованием стерильных одноразовых систем в пробирки. Лабораторные исследования проводили при условии подписания формы добровольного информированного согласия. Экстракцию ДНК из венозной крови осуществляли фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs35496957 гена *FGA* (Del/Ins) генотипировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами-8202 A/G, полиморфизм rs11697325 mmp9 – посредством ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестриционных фрагментов. Полиморфизмы генов *MTHFR*, *FGB*, *F2*, *F5* тестировали путем ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-систем производства «ДНК-технология» (Россия) на приборе «ДТ-Прайм» (Россия).

Таблица 1. Сравнительная характеристика гендерно-возрастных характеристик исследуемых

Table 1. Comparative characteristics of the gender and age characteristics of the studied

Группа/пол	Абс. (%)	Средний возраст, лет
<i>Основная группа</i>		
Мужчины	66 (55,9)	60,24±3,17
Женщины	54 (44,1)	66,19±3,67
Всего	120 (100)	63,22±3,16
<i>Контрольная группа</i>		
Мужчины	100 (50)	63,64±3,03
Женщины	100 (50)	70,05±3,89
Всего	200 (100)	64,92±3,50

Статистический анализ

Для структурирования и обработки статистических данных в работе использовали Microsoft Excel и комплекс программного обеспечения пакета Microsoft Office (США), а также программный пакет для статистического анализа STATISTICA (StatSoft Inc., США). Выполняли расчет следующих выходных данных и параметров:

Таблица 2. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR в контрольной и основной группах

Table 2. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes of the rs1801133 (677 C>T) polymorphism of the MTHFR gene in the control and main groups

Генотипы	Контрольная группа, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
CC	105±4,77 (52,5)	71±3,38 (59,2)
CT	79±3,76 (39,5)	39±2,05 (32,5)
TT	16±0,94 (8,0)	10±55,56 (8,3)
Всего	200 (100)	120 (100)

- 1) стандартное отклонение;
 - 2) среднее квадратичное значение;
 - 3) критерий χ^2 Пирсона;
 - 4) отношение правдоподобия;
 - 5) точный критерий Фишера;
 - 6) линейно-линейная связь.
- Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 (677 C>T) гена MTHFR в контрольной и основной группах приведен в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют о примерной сопоставимости полученных результатов. Дополнительно нами проведено сравнение статистических данных частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR среди пациентов основной и контрольной групп в зависимости от возрастной и гендерной характеристик (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отношение шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа TT полиморфизма C677T гена MTHFR в возрасте 65 лет и старше в 4,43 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% доверительный интервал – ДИ 1,33–14,73; $p = 0,019$; рис. 1).

Генотип TT полиморфизма C677T гена MTHFR

При проведении анализа частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена FGB среди исследуемых групп получены результаты, отраженные в табл. 4.

На рис. 2 и 3 представлена сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена FGB в контрольной и основной группах в зависимости от гендерного признака.

Значимых различий зафиксировано не было, однако прослеживалась тенденция к более частому выявлению генотипа GG полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена FGB среди мужчин основной группы по сравнению с контрольной (63,6 и 54,0% соответственно). Также установлено уменьшение числа респондентов с генотипом AA в группе обоих полов.

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена F2 в контрольной и основной группах представлен в табл. 5.

Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена F2 в контрольной и основной группах соответственно гендерной принадлежности представлена на рис. 4 и 5.

Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди мужчин с генотипом GA в основной группе.

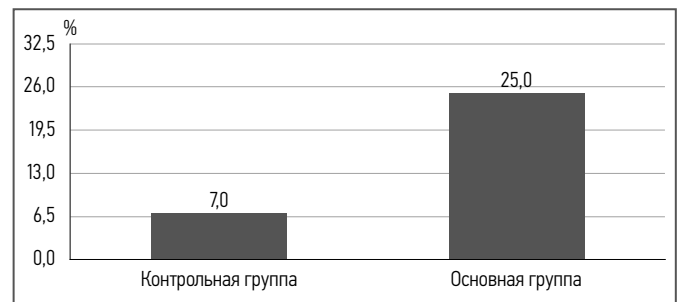


Рис. 1. Сравнительная характеристика шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа TT полиморфизма C677T гена MTHFR в возрасте ≥ 65 лет.

Fig. 1. Comparative characteristics of the chances of developing pulmonary embolism in male carriers of the TT genotype of the C677T polymorphism of the MTHFR gene at the age of ≥ 65 years.

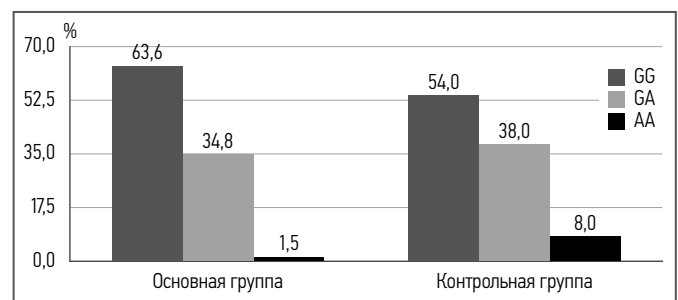


Рис. 2. Отношение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена FGB в контрольной и основной группах у мужчин.

Fig. 2. The ratio of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the polymorphism rs 1800790 (-455 G>A) of the FGB gene in the control and main groups in men.

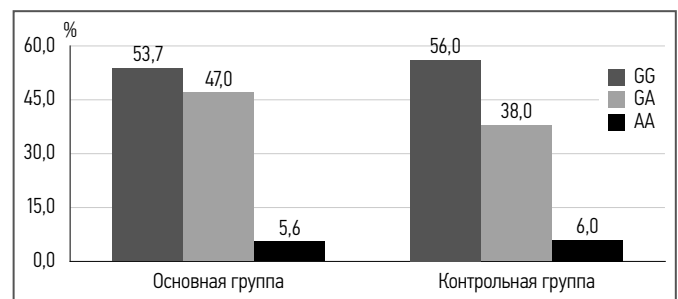


Рис. 3. Отношение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена FGB в контрольной и основной группах у женщин.

Fig. 3. The ratio of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the polymorphism rs 1800790 (-455 G>A) of the FGB gene in the control and main groups in women.

Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди женщин с генотипом GG и GA полиморфизма rs1799963 гена F2 в основной группе (85,20 и 14,80% соответственно).

Обсуждение

Пристальное внимание к роли генетических полиморфизмов в развитии ТЭЛА обусловлено ежегодным увеличением заболеваемости и смертности от этой патологии. Несмотря на многолетнее изучение генов предрасположенности к ТЭЛА, многие вопросы об их роли в ее развитии остаются открытыми [5, 6]. Многочисленные авторы признают тесную взаимосвязь между развитием венозного тромбоза и носительством врожденных генетических факторов тромбогенного риска. Например, A. Carter и соавт. в сво-

Таблица 3. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1801133 гена *MTHFR* среди пациентов основной и контрольной групп в зависимости от возрастного (до и после 65 лет) и гендерного показателя

Table 3. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes of the rs1801133 polymorphism of the *MTHFR* gene among patients of the main and control groups, depending on age (before and after 65 years) and gender

Пол	СС				СТ				ТТ			
	<65 лет		≥65 лет		<65 лет		≥65 лет		<65 лет		≥65 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	27	64,3	11	45,8	13	31,0	7	29,2	2	4,8*	6	25,0*
Женщины	12	60,0	20	62,5	8	40	10	31,3	0	0	2	6,3
Всего	39	62,9	31	55,4	21	33,9	17	30,4	2	3,2	8	14,3

* $p < 0,05$

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* в контрольной и основной группах

Table 4. The frequency of occurrence of genotypes and alleles of the polymorphism rs 1800790 (-455 G > A) of the *FGB* gene in the control and main groups

Генотипы	Контрольная группа, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
GG	110 (55,0)	71 (59,2)
GA	76 (38,0)	45 (37,5)
AA	14 (7,0)	4 (3,3)

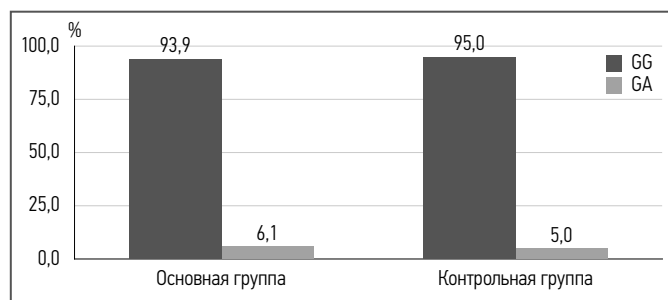


Рис. 4. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* среди мужчин исследуемых групп.

Fig. 4. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene among men of the studied groups.

ем исследовании отметили, что наличие полиморфизма Thr312Ala может приводить к повышенному риску эмболизации [7]. В другом зарубежном метаанализе изучали влияние полиморфизма 677C/T на частоту возникновения тромбоземболических венозных осложнений в китайской популяции и обнаружили, что у представителей этого народа частота венозных тромбоземболий статистически значимо коррелирует с наличием полиморфизма 677C/T [8].

Нами установлена взаимосвязь между развитием ТЭЛА и принадлежностью к определенному генотипу с учетом гендерной принадлежности. Отношение шансов развития ТЭЛА у мужчин-носителей генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена *MTHFR* в возрасте ≥65 лет в 4,43 раза выше по сравнению с носителями двух других генотипов (95% ДИ 1,33–14,73; $p=0,019$). Также отмечалось более частое выявление генотипа GG полиморфизма rs1800790 (-455 G>A) гена *FGB* среди мужчин основной группы по сравнению с контрольной (63,6 и 54,0% соответственно). Зарегистрирована тенденция более частой встречаемости ТЭЛА среди женщин с генотипом GG и GA полиморфизма rs1799963 гена *F2* в основной группе (85,20 и 14,80% соответственно).

Таблица 5. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* в контрольной и основной группах

Table 5. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene in the control and main groups

Генотипы	Контрольная группа, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
GG	192 (96)	108 (90)
GA	8 (4)	12 (10)
Всего	200 (100)	120 (100)

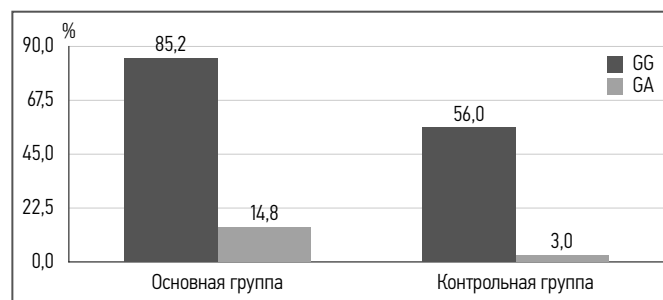


Рис. 5. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs1799963 гена *F2* среди женщин исследуемых групп.

Fig. 5. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the rs1799963 polymorphism of the *F2* gene among women in the studied groups.

Заключение

Дальнейшее выяснение роли генетических факторов в возникновении ТЭЛА имеет чрезвычайно большое значение для клинической практики в связи с возможностью развития персонализированного подхода к лечению и профилактике заболеваний, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крючкова Нина Михайловна** – аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: Nina_curious@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3621-0870

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач функциональной диагностики. ORCID: 0000-0003-2977-1792

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6968-7627

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Гуражева Анна Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0003-1547-624X

✉ **Nina M. Kryuchkova** – Graduate Student, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: Nina_curious@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3621-0870

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2977-1792

Svetlana Yu. Nikulina – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6968-7627

Vladimir N. Maximov – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Internal and Preventive medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0002-7165-4496

Anna A. Gurazheva – Res. Assist., Research Institute of Internal and Preventive medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0003-1547-624X

Литература/References

- Sista AK, Kuo WT, Schiebler M, Madoff DC. Stratification, imaging, and management of acute massive and submassive pulmonary embolism. *Radiology*. 2017;284(1):5-24. DOI:10.1148/radiol.2017151978
- Крючкова Н.М., Федорова Т.Е., Чернова А.А., Никулина С.Ю. Полиморфизм генов MTHFR, GP1BA, FGA при тромбозомболии легочной артерии. *PMJ*. 2020;3:18-20 [Kryuchkova NM, Fedorova TE, Chernova AA, Nikulina SYu. Polymorphism of the MTHFR, GP1BA, FGA genes in pulmonary embolism. *Russian Medical Journal*. 2020;3:18-20 (in Russian)].
- Othman M, Emsley J. Gene of the issue: GP1BA gene mutations associated with bleeding. *Platelets*. 2017;28(8):832-6. DOI:10.1080/09537104.2017.1361526
- Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Бельх В.И., и др. Роль генетических полиморфизмов в возникновении венозных тромбозомболических осложнений. *Медицина и образование в Сибири*. 2012;4. Режим доступа: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=781. Ссылка активна на 18.06.2022 [Petrikov AS, Shoykhet YaN, Belykh VI, et al. The role of genetic polymorphisms in the occurrence of venous thromboembolic complications. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012;4. Available at: https://mos.ngmu.ru/article/text_full.php?id=781. Accessed: 18.06.2022 (in Russian)].
- Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and genetic risk factors associated with venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):808-20. DOI:10.1055/s-0036-1592333
- Natae SF, Kósa Z, Sándor J, et al. The Higher Prevalence of Venous Thromboembolism in the Hungarian Roma Population Could Be Due to Elevated Genetic Risk and Stronger Gene-Environmental Interactions. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:647416. DOI:10.3389/fcvm.2021.647416
- Carter AM, Catto AJ, Grant PJ. Association of the alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation. *Circulation*. 1999;99(18):2423-6. DOI:10.1161/01.cir.99.18.2423
- Zhang P, Gao X, Zhang Y, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and venous thromboembolism risk in The Chinese population: a meta-analysis of 24 case-controlled studies. *Angiology*. 2015;66(5):422-32. DOI:10.1177/000319714546368



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.06.2022

Статья опубликована / Article published: 30.06.2022