DOI: https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-46-53

АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ТРОМБОЗОВ

А.В. Марковский,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А

Информация об авторах

Марковский Александр Викторович – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия; тел.: + 7 (3022) 35-34-78; e-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь уровня гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы с носительством отдельных SNP (single nucleotide polymorphism) генов системы фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы. Методы и результаты. Обследовано 182 пациентки в Забайкалье, страдающих пролиферативными заболеваниями молочной железы. В группу контроля вошли 144 женщины, не имеющие онкологических заболеваний. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови и супернатанте гомогената ткани молочной железы оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Генотипирование для выявления полиморфизма MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTRA2756G и MTRRA66G проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. В ходе молекулярно-генетического тестирования у больных с пролиферативными заболеваниями молочной железы было установлено: 1) отсутствие явной ассоциации носительства генетического полиморфизма MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTRA2756G и MTRRA66G с концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови, однако при этом зарегистрирована сравнительная гипергомоцистеинемия, и в меньшей степени у пациенток с доброкачественными образованиями молочной железы; 2) наиболее высокое содержание гомоцистеина в крови у больных раком молочной железы, генотип которых характеризовался сочетаниями полиморфных аллелей MTR2756G x MTRR66G; 3) аллель MTR2756A и генотип MTHFR1298AC, особенно их комбинация MTHFR1298ACxMTR2756A, повышают риск развития доброкачественных образований молочной железы; 4) влияние рисковых аллелей MTR2756G и MTRR66G на концентрацию гомоцистеина в опухолевой ткани молочной железы. Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об определенном вкладе изученных полиморфизмов, особенно их аддитивного эффекта, как в развитие пролиферативных заболеваний молочной железы, так и в возможное потенцирование протромботических эффектов у данных больных на фоне опухолевой прогрессии и нарушений метаболизма гомоцистеина.

Ключевые слова: *пролиферативные заболевания молочной железы, генетический полиморфизм, концентрация гомоцистеина, тромбоз*

Для цитирования: Марковский А.В. Аддитивный эффект полиморфизма генов белков фолатного обмена и уровень гомоцистеина у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы как потенциальный фактор риска тромбозов. *Атеротромбоз.* 2018; 2: 46-53. DOI: https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-46-53

Конфликт интересов: *автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

ADDITIVE EFFECT OF GENES POLYMORPHISM OF FOLATE CYCLE PROTEINS AND HOMOCYSTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DISEASES OF THE BREAST AS A POTENTIAL FACTOR OF THE RISK OF THROMBOSSES

Aleksandr V. Markovsky

Federal State Budgetary Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation: 39A Gorkogo Str., Chita, 672000

Author credentials

Markovsky Aleksandr Viktorovich, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Molecular Medicine Research Institute of Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia; Tel. (3022) 35-34-78 e-mail: sorcerer-asy@mail.ru

Abstract

Aim. The aim of study was to examine the relationship between serum and mammary gland homocysteine levels with the carrier of separate SNP (single nucleotide polymorphism) genes of the folate metabolism system in patients with proliferative diseases and breast cancer. Methods and results. The study included 182 patients with proliferative diseases of the mammary gland in Transbaikalia. The control group included 144 women who did not have oncological diseases. The serum homocysteine level and the supernatant of the mammary tissue homogenate were evaluated by high performance liquid chromatography. Genotyping for the detection of polymorphism MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTRA2756G, MTRRA66G was carried out by polymerase chain reaction with the detection of the amplification product in real time. In the course of molecular genetic testing in patients with proliferative diseases of the mammary gland, there was found: 1) the absence of an explicit association of the carriage of genetic polymorphism MTHFRC677T, MTHFRA1298C, MTRA2756G and MTRRA66G with serum homocysteine concentration, however, comparative hyperhomocysteinemia and, to a lesser extent, in women with the benign breast diseases; 2) the highest homocysteine content in the blood in patients with breast cancer whose genotype was characterized by combinations of polymorphic alleles MTR2756GxMTRR66G; 3) that the MTR2756A allele and genotype MTHFR1298AC, especially their combination of MTHFR1298ACxMTR2756A, increase the risk of developing benign breast formations; 4) the effect of the risk alleles MTR2756G and MTRR66G on the concentration of homocystein in the tumor tissue of the mammary gland. Conclusion. These patterns indicate a certain contribution of the polymorphisms studied, especially their additive effect, both in the development of proliferative diseases of the mammary gland and in the possible potentiation of prothrombotic effects in these patients against the background of tumor progression and homocysteine metabolism disorders.

Keywords: proliferative disease of the breast, genetic polymorphism, homocysteine concentration, thrombosis

For citing: Markovsky A.V. Additive effect of genes polymorphism of folate cycle proteins and homocysteinlevel in patients with proliferative diseases of the breast as a potential factor of the risk of thrombosis. *Atherothrombosis.* 2018; 2: 46-53. DOI: https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-47-53

Conflict of interest: *The author declare no conflict of interest.*

Тромбозы являются актуальной проблемой современной медицины, особенно у онкологических больных, где частота развития фатальных тромботических осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен, намного выше, чем у пациентов с другими заболеваниями. Известно, что злокачественные новообразования являются фактором риска развития тромботических осложнений, которые на их фоне часто протекают бессимптомно, а также связаны с плохим прогнозом, и второй ведущей причиной смерти у онкологических больных [1]. Однако не у всех раковых пациентов развиваются тромботические осложнения, заболеваемость которыми у больных раком варьирует от 0,5 до 20%, что, вероятно, находится в зависимости от дополнительных факторов, например генетически обусловленной повышенной склонности организма к тромбообразованию, встречающейся, по утверждению некоторых ученых, в 73% случаев идиопатического венозного тромбоза [2].

Среди генетических факторов особое внимание заслуживают полиморфизмы генов метаболизма фолатов, которые приводят к снижению каталитической активности метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтаза-редуктазы (MTRR) или метионин-синтазы (MTR), оказывая существенное влияние на развитие гипергомоцистеинемии (ГГЦ) – одного из ключевых факторов риска как венозных, так и артериальных тромбозов. Гомоцистеин (ГЦ) обладает способностью активировать тромбоциты, факторы свертывания, снижать активность противосвертывающей системы, ингибировать фибринолиз, вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток, дисфункцию эндотелия и усиление роста его клеток [3].

Гены белков фолатного цикла характеризуются наличием большого количества точковых

полиморфизмов и высокой их распространенностью среди населения, сравнимой с числом впервые в жизни установленных диагнозов рака молочной железы (РМЖ) в России (69 095 случаев на 2016 г.), что может обуславливать высокую опасность возникновения данного заболевания в различных популяциях [4]. Актуальна эта проблема и для Забайкальского края, где рак молочной железы также является ведущей локализацией среди злокачественных опухолей у женщин, а процент не имеющих «рисковых» аллелей полиморфизма генов системы метаболизма фолатов очень низкий (2,1%). Стоит отметить и высокую частоту носительства сразу нескольких полиморфных вариантов генов фолатного метаболизма, т.е. наследственную предрасположенность полигенного характера, составляющую 81,4% для Забайкальской популяции [5]. Все это может существенно повышать риск развития тромботических осложнений у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ). Так, по некоторым данным [6] сообщается, что у больных с РМЖ в 3–4 раза чаще встречаются венозные тромбозы (ВТ), особенно на фоне химиотерапии, увеличивающей до 10 раз данный риск, в сравнении с пациентами того же возраста без рака.

Однако на сегодняшний день недостаточно данных о частоте генетических форм тромбофилии, ассоциированных с ГТЦ, а также их прогностической значимости как ранних молекулярных маркеров тромбоза у онкологических больных, и в частности при РМЖ, уверенно занимающем в структуре онкологической заболеваемости женского населения первое место. Понимание наследственных причин возникновения ВТ позволит дифференцированно подходить к вопросам профилактики возникновения и рецидива венозных тромбоэмболических осложнений, что является наиболее эффективным способом снижения заболеваемости и смертности от данной патологии у людей со злокачественными опухолями.

ЦЕЛЬ

Изучить ассоциацию носительства полиморфизма генов белков фолатного цикла с уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и ткани молочной железы у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы в Забайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 больных с доброкачественными опухолями молочной железы (ДОМЖ) – фиброаденомой, фиброзно-кистозной мастопатией и 122 пациентки с раком молочной железы в возрасте 56 ± 10,0 лет, причем в 62,3% случаев с отягощенным тромботическим анамнезом, проходившие обследование и лечение в хирургическом отделении опухолей молочной железы ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер». Диагноз подтвержден гистологически. Контрольную группу (КГ) составили 142 здоровые женщины Забайкальского края в возрасте 40,2 ± 9,5 лет, считающие себя относительно здоровыми на момент исследования (без острых или обострения хронических заболеваний, в том числе онкологической патологии). Все участницы исследования подписывали информированное согласие.

Определение общего гомоцистеина осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, при этом в сыворотке крови – по методу A.A. Zhloba, E.L. Blashko [7], а в супернатанте гомогената ткани – по методу Raijmakers et al. [8] с небольшими модификациями. В качестве материала исследования служили образцы опухолевой ткани молочной железы, полученные во время операции, а также секционный материал 16 образцов неизмененной ткани молочной железы здоровых женщин, погибших в результате несчастного случая или не от онкологических заболеваний (Краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Краевое патологоанатомическое

бюро, г. Чита). Для подготовки гомогената опухолевых тканей использовали гомогенизатор TissueLyser LT (TissueLyser II, Qiagen, Германия). Полученный результат в сыворотки выражали в мкмоль/л, а в тканях – нмоль/мг ткани.

Экстракцию ДНК из лейкоцитов цельной периферической крови проводили посредством комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) согласно инструкции производителя. Генотипирование для выявления полиморфизма *MTHFR* (C677T), *MTHFR* (A1298C), *MTR* (A2756G), *MTRR* (A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия)) с использованием набора «Генетика Метаболизма Фолатов» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0, Statistica 6.0 и онлайн-калькулятора http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами использовали критерий χ^2. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов (OR). Межгенные взаимодействия анализировали при помощи программы MDR (Multifactor Dimensionality Reduction http://www. multifactordimensionalityreduction. org). Посредством сравнительного анализа парных комбинаций генотипов между группами и расчета OR оценивалось накопление определенных сочетаний среди исследуемых клинических групп. При проведении описательной статистики вычисляли медиану и процентили (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна – Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена (rs). Показатели считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования полиморфизма генов белков фолатного цикла обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди – Вайнберга. В сравнении с контрольной группой, у больных РМЖ частоты генотипов и аллелей исследуемых генов не отличались, а у пациенток с ДОМЖ, напротив, имели отчетливые различия по генотипу *MTHFR*1298AC ($p = 0,0162$) и аллелю *MTR*2756A ($p<0,05$). Причем относительная вероятность выявления генотипа *MTHFR*1298AC у больных данной группы возрастала в 2,4 раза [CI 95%: 1,29–4,45], а относительный риск развития ДОМЖ у носителей *MTHFR*1298AC был больше в 1,8 раза [CI 95%: 1,19–2,80] в сравнении с контролем. Относительная вероятность выявления аллеля *MTR*2756A у больных в сравнении со здоровыми была выше в 1,9 раза [CI 95%: 0,99–3,49], а риск развития ДОМЖ *MTR*2756A составил 1,2 раза [CI 95%: 1,02–1,34]. Таким образом, носительство генотипа *MTHFR*1298AC и аллеля *MTR*2756A, вероятно, создает неблагоприятный генетический фон и может являться существенным предикторным фактором в отношении развития ДОМЖ. Стоит отметить, что частота носительства данных полиморфизмов (*MTHFR*1298AC (54,2%) и *MTR*2756A (88,3%)) превышала общепопуляционные показатели [9].

Уровень сывороточного гомоцистеина у обследованных нами пациенток с ДОМЖ и с РМЖ достоверно отличался как в сравнении с контрольной группой, так и между собой (*табл. 1*). Сравнительная гипергомоцистеинемия в нашем исследовании определялась в 40% случаев при РМЖ и в 24% при ДОМЖ. При этом важно отметить, что нормальным уровнем ГЦ для женщин репродуктивного возраста считается 4,5–7,9 мкмоль/л [10], а достоверное увеличение риска артериальных и венозных

ТАБЛИЦА 1. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови исследуемых групп, Me [P25-P75]
TABLE 1. Serum homocysteine level in the studied groups, Me [P25-P75]

ГРУППЫ	КГ (N = 142)	ДОМЖ (N = 60)	РМЖ (N = 122)
Гомоцистеин (мкмоль/л)	8,0 [7,3–9,1]	8,7 [7,7–9,9]*	9,6 [8,6–10,8] **$

*(U-тест). * p < 0,02. – ** p < 0,00002 при сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых. – $ p < 0,005 при сравнении между клиническими подгруппами.*

тромбозов отмечается уже при уровне ГЦ выше 10 мкмоль/л, т.е. формально в пределах так называемых нормальных значений [11].

При изучении содержания сывороточного ГЦ в зависимости от носительства отдельных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла внутри исследуемых групп достоверной ассоциации не выявлено. Однако различия между группами больных ПЗМЖ, носителей изучаемых генотипов, и контролем были. Так, среди пациенток с ДОМЖ у носителей генотипа *MTHFR*1298AA и *MTRR*66GG выявлен более высокий уровень ГЦ (p<0,05), превышающий на 10 и 14% соответственно данный показатель в сравнении с контролем. У больных РМЖ наблюдается аналогичная ситуация среди носителей как нормального гомозиготного генотипа *MTHFR*677CC, *MTHFR*1298AA, *MTR*2756AA и *MTRR*66AA, так и рискового – *MTRR*66GG и *MTHFR*677TT, с наибольшей концентрацией ГЦ у обладателей последнего (28%), в остальных случаях он варьировал от 12,6 до 22% (*табл. 2*).

Также и в клинических подгруппах при сравнении концентрации сывороточного ГЦ у носителей одноименных аллелей одного полиморфизма выявлено достоверное различие в случае с полиморфизмом *MTHFR*C677T, где у лиц больных РМЖ, гомозиготных по рисковому аллелю, уровень ГЦ превышал на 17,7%, а по дикому аллелю – на 10,5% в сравнении с соответствующим аллелем у пациенток с ДОМЖ. Стоит отметить, что данная мутация, C677T гена *MTHFR,* является самой распространенной в популяции генетической предпосылкой ГГЦ, а роль генотипа *MTHFR*677TT в качестве фактора риска развития ВТ подтверждена во многих исследованиях [12–14].

Также нами была предпринята попытка разделить пациентов на носителей наиболее благоприятных и неблагоприятных аллелей, влияющих на уровень ГЦ. При этом у больных РМЖ было выявлено мультигенное наследование аллелей в виде двухлокусной комбинации *MTR*2756G *x MTRR*66G и четырехлокусных моделей *MTHFR*677T x *MTHFR*1298C *x MTR*2756A *x MTRR*66A и *MTHFR*677T *x MTHFR*1298A *x MTR*2756G x *MTRR*66A, ассоциированных с максимальным увеличением уровня сывороточного ГЦ (10,0 [9,0; 12,9] мкмоль/л (p<0,05)) среди всех исследуемых групп. Полученные нами результаты согласуются с данными последних лет о том, что именно определенные сочетания протромботических вариантов в геноме человека могут иметь решающее значение в развитии ВТ, что можно проследить в следующих работах: 1) Z. Yates и M. Lucock, где описана комбинация генов *MTR x MTRR* [15]; 2) S.M. Naushad с соавт., представившими сочетание генотипов *MTRR*66GG *x MTR*2756AG в южной индийской когорте [16]; 3) D.L. Harmon с соавт., описавшими совместное носительство аллелей *MTHFR*677T *x MTR*2756A [17].

В дополнение к изучению содержания сывороточного ГЦ у больных ПЗМЖ было проведено его определение и в опухолевой ткани МЖ, где по сравнению с контролем у больных РМЖ значимых различий не выявлено, а в группе с ДОМЖ отмечено его двукратное повышение (p<0,05). Анализ взаимосвязи изучаемых полиморфизмов генов фолатного обмена

ТАБЛИЦА 2. Содержание гомоцистеина в сыворотке у носителей различных генотипов изучаемого полиморфизма, больных ПЗМЖ и здоровых (Me [P25; P75])
TABLE 2. Serum homocysteine level in different genotype carriers of the studied polymorphisms, patients with proliferative breast diseases and healthy subjects (Me [P25; P75])

ПОЛИМОРФИЗМ	ГЕНОТИПЫ	КГ (N = 142)	ДОМЖ (N = 60)	РМЖ (N = 122)
		ГОМОЦИСТЕИН, МКМОЛЬ/Л		
MTHFR 677C > T	CC	8,3 [7,5; 9,3]	8,5 [7,6; 9,3]	9,5 [8,6; 10,6] **
	TT	7,5 [6,3; 8,7]	7,9 [7,8; 8,8]	9,6 [8,9; 10,0] *
MTHFR 1298A > C	AA	8,0 [7,2; 8,9]	8,8 [8,0; 11,4] **	9,5 [8,6; 10,7] ***
	CC	8,5 [6,8; 11,0]	8,1 [6,0; 10,5]	9,7 [8,4; 21,6]
MTR 2756A > G	AA	8,3 [7,3; 9,2]	8,8 [7,7; 10,8]	9,4 [8,4; 10,4] *
	GG	8,7 [5,7; 15,9]	-	9,3 [8,7; 9,9]
MTRR 66A > G	AA	7,7 [6,8; 8,9]	8,7 [7,2; 9,8]	9,4 [8,5; 10,6] **
	GG	8,7 [7,4;9,7]	9,9 [9,1;13,2] **	9,8 [8,7; 12,7] *

*(U-тест). * p<0,05. – ** p<0,001. – *** p<0,0001 – достоверность различий между группами больных ПЗМЖ, носителей изучаемых генотипов и группой здоровых исследуемых.*

с концентрацией ГЦ в опухолевой ткани МЖ выявил ассоциацию *MTR*2756G аллеля у больных РМЖ с повышением (на 52% (p<0,05)), а у пациенток с ДОМЖ и аллелем *MTRR*66G, напротив, со снижением ГЦ (в 3,2 раза (p<0,05)) (*табл. 3*).

При сравнении концентрации ГЦ опухолевой ткани в двух клинических подгруппах относительно носительства одноименных аллелей одного полиморфизма генов белков фолатного цикла у больных РМЖ отмечены более низкие значения концентрации ГЦ, причем у носителей аллеля *MTR*2756A в 2 раза, *MTHFR*1298A в 2,9 раза, а у *MTRR*66A в 4,8 раза по сравнению с уровнем данного показателя у пациенток с ДОМЖ (p<0,05).

Изучение корреляционных взаимосвязей между значениями ГЦ в сыворотке крови и опухолевой ткани молочной железы у больных ПЗМЖ и в группе контроля не выявило достоверных различий, так же как и зависимости от отягощенности патологией сердечно-сосудистой системы. Возможно, это обусловлено влиянием неопластического процесса, который

ТАБЛИЦА 3. Содержание гомоцистеина в ткани молочной железы исследуемых групп, Me [P25-P75]
TABLE 3. Breast tissue homocysteine level in the studied groups, Me [P25-P75]

ГРУППЫ	КГ (N = 16)	ДОМЖ (N = 60)	РМЖ (N = 122)
Гомоцистеин (нмоль/мг)	5,7 [3,4; 7,7]	11,9 [6,0; 23,0]*	6,0 [3,9; 12,9]$

*(U-тест). * p < 0,05 при сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых. – $ p < 0,05 при сравнении между клиническими подгруппами.*

может вызывать нарушение метаболизма гомоцистеина вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме.

Таким образом, носительство определенных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла, и в большей степени их аддитивный эффект, играет значимую роль в нарушении метаболизма гомоцистеина, что в конечном счете может быть фактором повышенного риска в отношении развития как пролиферативных заболеваний молочной железы, так и тромботических осложнений. Оценка данных факторов, особенно у больных РМЖ, где показан наиболее высокий уровень ГЦ, представляет практический интерес в каждом конкретном случае онкозаболевания и может быть использована для выделения особых групп риска по частоте развития тромбозов. Однако необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день вопрос о роли ГГЦ в развитии как ПЗМЖ, так и тромботических осложнений у больных с данной патологией является малоизученным, особенно в отечественной литературе. При этом большинство авторов считают, что протромботический потенциал ГЦ реализуется только при наличии других наследственных и/или приобретенных факторов риска [18, 19], а генетические изменения, наблюдаемые при раке и доброкачественных образованиях молочной железы, в целом схожи, чего в нашем исследовании не наблюдается.

ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование не выявило явной ассоциации отдельных полиморфных локусов C677T и A1298C в гене *MTHFR*, A66G в гене *MTRR*, A2756G в гене *MTR* с уровнем гомоцистеина в крови у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы. Однако у пациентов, генотип которых характеризовался сочетаниями полиморфных аллелей *MTR*2756G *x MTRR*66G, а также *MTHFR*677T x *MTHFR*1298C *x MTR*2756A *x MTRR*66A и *MTHFR*677T *x MTHFR*1298A *x MTR*2756G x *MTRR*66A, отмечался более высокий уровень гомоцистеина в крови, в частности у больных раком молочной железы. Несмотря на то что выделенные в данной работе генетические полиморфные кандидаты не являются абсолютно детерминирующими, а лишь способствуют формированию неблагоприятного генетического и «метаболического» фона для ГГЦ, который усугубляется опухолевым ростом, весьма вероятно, что совокупное носительство найденных нами SNP-комплексов предиктивных аллелей в различных сочетаниях влияет на развитие и прогноз тромботических осложнений при ПЗМЖ. Вопрос «Будут ли они значимы как этиологический фактор?» требует дальнейшего изучения, но эти знания помогут изменить сущность патофизиологического понимания проблемы, что в дальнейшем может отразиться на лечении и профилактике сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brose K.M.J., Lee A.Y.Y. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol*. 2008; 15(Suppl 1): 58–67. PMC2216419.
2. Horsted F., West J., Grainge M.J. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2012; 9(7): e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
3. Ouyang S., Li Y., Liu Z. et al. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis. *Gene*. 2013; 515(2): 308-12. doi: 10.1016/j.gene.2012.11.070.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. 250 с. ISBN 978-5-85502-234-6. / Malignant tumors in Russia in

2016 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: FSU P.A. Herzen MNIOI, branch of FSBU P.A. Herzen FMIZ Health care of Russia, 2018. 250 p. ISBN 978-5-85502-234-6.

5. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. Сибирский *онкологический журнал*. 2017; 16(2): 50–55. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55. / Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum markers of folate metabolism deficiency in patients with proliferative breast disease and breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16(2): 50–55. doi: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55.
6. Khan U.T., Walker A.J., Baig S. et al. Venous thromboembolism and mortality in breast cancer: cohort study with systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 747. doi: 10.1186/s12885-017-3719-1.
7. Zhloba A.A., Blashko E.L. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004; 800(1-2): 275-280. PMID: 14698266.
8. Raijmakers M.T.M., Steegers E.A.P., Peters W.H.M. Glutathione S-transferases and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues. *Human Reproduction. 2001*; 16(11): 2445–2450. PMID: 11679536.
9. Шилова А.Н., Шкода О.С., Ломиворотов В.В. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов метаболизма фолиевой кислоты с риском развития рака легкого, рака предстательной железы, рака молочной железы и рака матки. Российский *онкологический журнал. 2017; 22(4): 203-208.* doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208. / Shilova A.N., Shkoda O.S., Lomivorotov V.V. et al. Association of the folate metabolism genes with the risk forlung, prostate, breast and uterine cancer. *Russian Cancer Journal. 2017*; 22(4): 203-208. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208.
10. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патология *кровообращения и кардиохирургия. 2002; 1: 65–71.* / Barkagan Z.S., Kostyuchenko G.I., Kotovshchikova E.F. Hyperhomocysteinemia as independent risk factor of blood vesselslesion and thrombosing. *Pathology of circulation and heart surgery*. 2002; 1: 65–71.
11. Foy P., Moll S. Thrombophilia: 2009 Update. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2009; 11(2): 114-128. https: //doi.org/10.1007/s11936-009-0012-x.
12. Pasta L., Pasta F., D'Amico M. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Splanchnic Vein Thrombosis: Analysis of Individual Patient Data From Three Prospective Studies. *J Clin Exp Hepatol*. 2016 Mar; 6(1): 10-4. doi: 10.1016/j.jceh.2015.11.002.
13. Falvella F.S., Cremolini C., Miceli R. et al. Variant alleles in factor V, prothrombin, plasminogen activator inhibitor-1, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of thromboembolism in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab. *Pharmacogenomics J*. 2017; 17(4): 331-336. doi: 10.1038/tpj.2016.22.
14. Zhao M., Wang X. et al. Homocysteine and Stroke Risk: Modifying Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Folic Acid Intervention. *Stroke*. 2017; 48(5): 1183–1190. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015324.
15. Yates Z., Lucock M. Interaction between common folate polymorphisms and B-vitamin nutritional status modulates homocysteine and risk for a thrombotic event. *Mol Genet Metab*. 2003; 79(3): 201-213. doi: https: //doi.org/10.1016/S1096-7192(03)00093-3.
16. Naushad S.M., Jain Jamal M.N., Prasad C.K. Relationship between methionine synthase, methionine synthase reductase genetic polymorphisms and deep vein thrombosis among South Indians. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46(1): 73-79. doi: 10.1515/CCLM.2008.021.
17. Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V. et al. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations. *Genet Epidemiol*. 1999; 17(4): 298-309. doi: 10.1002/(SICI)1098-2272(199911)17:4<298: : AID-GEPI5>3.0.CO, 2-V.
18. Ray J.G. Hyperhomocysteinemia: nolonger a consideration in the management of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14(5): 369-373. doi: 10.1097/MCP.0b013e328307ee38.
19. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 292-299. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x.

Поступила/Received 10.10.2018