

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-86-91>
УДК 575.174.015.3:616.124-008.63-06:616-005.6

Полиморфизм генов фолатного обмена и тромботические осложнения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца

Ю.Г. Лугачева, Т.Е. Суслова, И.В. Кулагина, Е.В. Кривошеков, О.С. Янулевич

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель исследования: проанализировать связь носительства полиморфных вариантов генов фолатного обмена с развитием тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) в ходе хирургического лечения.

Материал и методы. В проведенной работе были обследованы 102 ребенка с ФЕЖС. Всем пациентам выполнялась хирургическая гемодинамическая коррекция (ГК) врожденного порока сердца (ВПС). При ретроспективном анализе историй болезни у обследованных пациентов с ФЕЖС тромбоз диагностирован в 12,7% случаев. При анализе полиморфизма гена фермента *MTR A2756G* выявлены значимые различия в группе пациентов с тромбозом в анамнезе и без него.

Результаты. Нами установлено, что риск развития тромбоза связан с носительством гомозиготного генотипа 2756AA гена фермента *MTR* (отношение шансов – ОШ = 11,21; 95% доверительный интервал – ДИ: 1,39–89,96; $p = 0,023$).

Ключевые слова:	полиморфизм генов фолатного обмена, гомоцистеин, тромбоз, функционально единственный желудочек сердца.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого законного представителя пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 98 от 09.10.2012 г.)
Для цитирования:	Лугачева Ю.Г., Суслова Т.Е., Кулагина И.В., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С. Полиморфизм генов фолатного обмена и тромботические осложнения у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):86–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-86-91 .

Polymorphism of folate metabolism genes and thrombotic complications in patients with functionally single ventricle

Julia G. Lugacheva, Tatiana E. Suslova, Irina V. Kulagina, Evgeny V. Krivoshchekov, Olga S. Yanulevich

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim. To analyze the relationships between the carriage of polymorphic variants in the folate metabolism genes and the development of thrombotic complications in patients with single ventricle (SV) during surgical treatment.

— — — — —
 Лугачева Юлия Геннадьевна, e-mail: ljg@cardio-tomsk.ru.

Material and Methods. A total of 102 children with SV were examined in the performed research. All patients underwent surgical hemodynamic correction of congenital heart disease (CHD). According to a retrospective chart review, thrombosis was diagnosed in 12.7 % of the examined patients with SV. The analysis of polymorphism in the MTR A2756G enzyme gene revealed significant differences between the groups of patients with a history of thrombosis and without it.

Results. We found that the risk of developing thrombosis was associated with the carriage of homozygous genotype 2756AA of the MTR enzyme gene (OR = 11.21; 95% CI: 1.39–89.96; $p = 0.023$).

Keywords:	folate metabolism gene polymorphism, homocysteine, thrombosis, single ventricle.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	Informed consent was obtained from each legal representative of the patient. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 98 from 09.10.2012).
For citation:	Lugacheva J.G., Suslova T.E., Kulagina I.V., Krivoshchekov E.V., Yanulevich O.S. Polymorphism of folate metabolism genes and thrombotic complications in patients with functionally single ventricle. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(4):86–91. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-86-91 .

Введение

Функционально единственный желудочек сердца (ФЕЖС) – это врожденный порок сердца (ВПС), который включает совокупность анатомических нарушений, требующих проведения последовательных этапов гемодинамической коррекции (ГК). Риск возникновения послеоперационного тромбоза ассоциируется с летальностью пациентов, что в свою очередь приводит хирургическое и терапевтическое лечение к неблагоприятным исходам. Новые возможности прогнозирования, оценки риска маркеров нарушения гомеостаза, в том числе генетических, приводящих к развитию тромбообразования, могут способствовать значительному снижению числа осложнений в послеоперационном периоде.

В формировании тромботических осложнений самостоятельное значение имеют нарушения в обмене фолатного цикла, вызывающие гипергомоцистеинемию. Одной из причин повышения содержания гомоцистеина в плазме крови являются генетические изменения, обуславливающие снижение функциональной активности ферментов фолатного обмена [1].

Согласно данным литературы, исследования о распространенности генетических полиморфизмов ферментов фолатного обмена, сопряженных с риском развития

тромботических состояний, и особенностях их фенотипического проявления у детей освещены недостаточно [2–4], особенно это касается пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 6].

Целесообразность назначения молекулярно-генетического тестирования фолатного обмена в клинической практике остается спорной, что в большинстве случаев объясняется недостаточным числом исследований риска развития тромботического процесса с наличием определенных маркеров в генотипе пациента.

Цель исследования: проанализировать связь носительства полиморфных вариантов генов фолатного обмена с развитием тромботических осложнений у пациентов с ФЕЖС в ходе хирургического лечения.

Материал и методы

Были обследованы 102 пациента с ФЕЖС (47 девочек, 55 мальчиков), которые находились на госпитализации в отделении детской кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. На рисунке 1 представлено распределение ВПС среди пациентов с различными видами порока. Медиана и интерквартильный интервал данных о возрасте детей с ВПС составляли 3,3 (0,6; 5,0) года.



Рис. 1. Виды врожденного порока сердца у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, %
Fig. 1. Types of congenital heart diseases in patients with a single ventricle, %

Всем пациентам проводилась хирургическая ГК ВПС. На первом этапе выполнялась оптимизация легочного и системного кровотока, на втором этапе наложение двунаправленного кавопульмонального соединения (ДКПС). Третьим этапом коррекции ВПС являлось создание тотального кавопульмонального соединения (ТКПС).

Материалом исследования являлась цельная стабилизированная венозная кровь и данные ретроспективного анализа историй болезни пациентов с ФЕЖС. Образцы ДНК пациентов исследованы на наличие однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла: *MTHFR*: 677C>T (метилентетрагидрофолатредуктаза), *MTHFR*: 1298A>C (метилентетрагидрофолатредуктаза), *MTR*: 2756A>G (B_{12} -зависимая метионинсинтаза), *MTRR*: 66A>G (метионинсинтазаредуктаза). Проведение молекулярно-генетического тестирования осуществлялось однократно на разных этапах хирургической коррекции ВПС ($n = 102$). Генотип определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора DT-96 и реагентов компании ДНК-Технология (Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SPSS v.20.0, MedCalc v.17.9.7. Сравнение частот однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла осуществлялось с помощью χ^2 -критерия Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при условии, что все значения частот анализируемых признаков больше 5; точного критерия Фишера – при частотах больше или равных 5. При выявлении статистически значимых различий в группах детей вычислялось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с ФЕЖС проходят многоэтапный и сложный путь хирургической коррекции ВПС. Риск развития тромботических осложнений высок на каждом этапе

оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде, а также при проведении инвазивных диагностических процедур, сопровождающихся катетеризацией сосудов.

При ретроспективном анализе историй болезни у обследованных пациентов с ФЕЖС было установлено, что за весь период проведения хирургической коррекции порока у 89 детей не отмечалось тромботических осложнений. Тромбоз был выявлен на разных этапах ГК в 12,7% случаев (13 из 102 детей). На первом этапе лечения тромбоз диагностирован у 3 пациентов (23,1%) с ФЕЖС, на втором этапе – у 8 (61,5%), на третьем этапе – у 2 пациентов (15,4%).

Локализация тромбоза была различной. У 9 из 12 пациентов с ФЕЖС диагностирован венозный тромбоз. Тромбоз подключичной вены выявлен у 3 пациентов с ФЕЖС, верхней поллой вены – у 2, бедренной вены – у 3, подвздошной вены – у 1 ребенка. После оперативного вмешательства (наложение модифицированного Блелок – Тауссинг шунта – МБТШ) у 2 пациентов произошел тромбоз данного анастомоза. У 2 пациентов с ФЕЖС диагностирован тромбоз легочной артерии.

Распределение генотипов генов ферментов фолатного цикла было проанализировано в группе пациентов с тромбозом и без него. Результаты проведенного молекулярно-генетического тестирования представлены в таблице 1.

Частоты генотипов генов ферментов фолатного обмена *MTHFR*: 677C>T, *MTHFR*: 1298A>C, *MTRR*: 66A>G в анализируемых группах были сопоставимы. В группе пациентов с тромбозом гомозиготный генотип 2756AA гена фермента *MTR* встречался у 92,3% пациентов, без тромбоза – у 51,7% ($p = 0,006$). Носителями гетерозиготного генотипа 2756AG являлись 7,7% пациентов с тромбозом, 43,8% – без тромбоза ($p = 0,014$). Гомозиготный генотип 2756GG гена фермента *MTR* у пациентов с тромбозом не выявлен, тогда как у пациентов без тромбоза он диагностирован в 4,5% случаев ($p = 0,653$).

Таблица 1. Частота генотипов генов ферментов фолатного обмена у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, %
Table 1. Genotype frequencies of genes of folate metabolism enzymes in patients with single ventricle, %

Гены Gene	Генотип Genotype	Пациенты с ФЕЖС Patients with SV		p
		С тромбозом, $n = 13$ With thrombosis, $n = 13$	Без тромбоза, $n = 89$ Without thrombosis, $n = 89$	
<i>MTHFR</i>	677CC	10 (76,9)	48 (53,9)	0,143
	677CT	2 (15,4)	35 (39,3)	0,126
	677TT	1 (7,7)	6 (6,7)	0,899
<i>MTHFR</i>	1298AA	4 (30,8)	41 (46,1)	0,378
	1298AC	8 (61,5)	45 (50,6)	0,559
	1298CC	1 (7,7)	3 (3,4)	0,460
<i>MTR</i>	2756AA	12 (92,3)	46 (51,7)	0,006
	2756AG	1 (7,7)	39 (43,8)	0,014
	2756GG	0	4 (4,5)	0,653
<i>MTRR</i>	66AA	2 (15,4)	17 (19,1)	0,748
	66AG	8 (61,5)	50 (56,2)	0,773
	66GG	3 (23,1)	22 (24,7)	0,898

Примечание: n – количество обследованных пациентов, p – статистическая значимость различий.

Note: n – number of examined patients, p – statistical significance of differences.

При анализе связи носительства полиморфных вариантов генов фолатного обмена с риском развития тромбоза получены результаты, представленные в таблице 2. У пациентов с ФЕЖС как в случае гомозиготного носительства генотипа 677ТТ гена фермента *MTHFR* (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 0,13–10,42; $p = 0,899$), так и в случае полиморфной замены генов ферментов *MTHFR*: 1298А>С, *MTRR*: 66А>G у пациентов с ФЕЖС не связано с риском развития тромботических осложнений. При этом нами установлено, что у пациентов с ФЕЖС риск развития тромбоза связан с носительством гомозиготного генотипа 2756АА *MTR* (ОШ = 11,21; 95% ДИ: 1,39–89,96; $p = 0,023$).

Таблица 2. Связь носительства полиморфных вариантов генов фолатного обмена с риском развития тромбоза у пациентов с функционально единственным желудочком сердца

Table 2. Associations of polymorphic variants in the folate metabolism genes carriage with the risk of thrombosis in patients with single ventricle

Гены Genes	Генотип Genotype	Отношение шансов Odds ratio	p
<i>MTHFR</i>	677CC	2,84 (0,7311,05)	0,130
	677CT	0,28 (0,061,34)	0,111
	677TT	1,15 (0,1310,42)	0,899
<i>MTHFR</i>	1298AA	0,52 (0,151,81)	0,305
	1298AC	1,56 (0,475,15)	0,462
	1298CC	2,38 (0,2324,85)	0,466
<i>MTR</i>	2756AA	11,21 (1,3989,96)	0,023
	2756AG	0,11 (0,010,85)	0,035
	2756GG	0,70 (0,0313,82)	0,817
<i>MTRR</i>	66AA	0,77 (0,163,80)	0,748
	66AG	1,25 (0,384,12)	0,716
	66GG	0,91 (0,233,62)	0,898

Примечание: p – статистическая значимость. В скобках (95% ДИ) – 95% доверительный интервал.

Note: p – statistical significance. In brackets (95% CI) – 95% confidence interval

Обсуждение

У пациентов с ВПС факторами, обуславливающими повышенное тромбообразование, могут быть повторные хирургические вмешательства, многократные катетерные процедуры, изменения в профиле кровотока из-за пассивного кровообращения. Применение синтетических материалов, таких как сосудистые протезы, клапаны, также приводит к активации механизмов свертывающей системы крови. Нельзя оставить без внимания и такие факторы, как генетически обусловленные нарушения со стороны системы гемостаза, снижение функциональной активности антикоагулянтного звена или фибринолитической системы. Большинство исследователей считают необходимым дальнейшее изучение факторов риска развития тромботических осложнений, в первую очередь, генетических [5, 7].

Носительство генетических полиморфизмов, ассоциированных с изменениями функциональной активности ферментов фолатного обмена, рассматривают как одну из причин развития тромбоза. Наиболее часто обсуждаемым ферментным дефектом, который связан с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови, является полиморфизм гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу, B_{12} -зависимую метионинсинтазу и метионинсинтазуредуктазу, которые участвуют в фолатном обмене. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови

сопровождается как повреждением эндотелия сосудов, так и угнетающим действием на естественные биологические антикоагулянты, выделяемые сосудистой стенкой, – тромбомодулин, антитромбин III, гепарин, простациклин. Подавление синтеза тромбомодулина приводит к нарушению процесса активации тромбином естественных антикоагулянтов (протеинов С и S), в норме оказывающих прессиорное воздействие на активность факторов Va и VIIIa. В результате V фактор свертывания крови становится нечувствительным к действию протеина С. Описанные процессы способствуют дополнительному повышению коагуляционных свойств крови, увеличивая тем самым риск развития тромботических осложнений.

Полиморфизм гена фермента фолатного цикла *MTHFR* в позиции С677Т наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Изменения активности данного фермента наиболее выражены у носителей гомозиготного генотипа 677ТТ метилентетрагидрофолатредуктазы. Активность фермента снижена на 70% у гомозигот 677ТТ гена фермента *MTHFR*, а у носителей гетерозиготного 677СТ генотипа – на 35% [1]. Снижение активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы приводит к легкой или умеренной гипергомоцистеинемии, которая может запускать нарушения в свертывающей системе крови. Ранее в нашей работе у пациентов с ФЕЖС было показано, что содержание гомоцистеина в плазме крови у носителей 677ТТ генотипа гена фермента *MTHFR* был значимо выше по сравнению с носителями генотипа 677СС – 9,0 мкмоль/л ($p = 0,020$) [8]. Мы сделали вывод, что носительство гомозиготного генотипа 677ТТ у пациентов с ФЕЖС ассоциировано с повышенным содержанием гомоцистеина в плазме крови. У детей содержание гомоцистеина в плазме крови значительно ниже, чем у взрослых. Физиологической нормой у детей до 12 лет независимо от пола считается уровень до 5 мкмоль/л [9].

Полиморфная замена А1298С гена фермента фолатного цикла *MTHFR* снижает его активность, хотя и не так значительно, как при полиморфизме С677Т *MTHFR*. Сочетания гетерозиготных компаундов гена *MTHFR* СТ677 и гена *MTHFR* АС1298 снижают активность фермента и повышают содержание гомоцистеина в плазме крови [1].

В литературе обращается внимание на снижение функциональной активности фермента B_{12} -зависимой метионинсинтазы *MTR* А2756G, сопровождающееся повышением уровня гомоцистеина в плазме крови. Значимость полиморфной замены А2756G гена фермента *MTR* описана в группе пациентов и связана с патологией развития плода, а именно с повышением риска развития синдрома Дауна, незаращением нервной трубки. Ранее в нашей работе мы установили, что у носителей гомозиготного генотипа 2756АА гена фермента *MTR* и 677СТ/ТТ гена фермента *MTHFR* содержание гомоцистеина в плазме крови составило 8,2 мкмоль/л [8]. Комбинация данных полиморфизмов является факторами риска гипергомоцистеинемии у пациентов с ишемическим инсультом в корейской популяции [12].

Полиморфизм А66G гена фермента фолатного цикла *MTRR* в 4 раза снижает активность данного фермента. Влияние полиморфной замены увеличивается на фоне дефицита витамина B_{12} . Полиморфизм А66G гена фермента фолатного цикла *MTRR* также усиливает гипергомоцистеинемии, вызываемую полиморфной заменой С677Т *MTHFR* [1].

Мы проанализировали риск развития тромботических осложнений у пациентов с ФЕЖС с тромбозами в анамнезе и без него. Многими авторами описывается связь гомозиготного генотипа 677TT *MTHFR* с риском развития венозных и артериальных тромбозов [1, 10]. U. Nowak-Gottl и соавт. продемонстрировали, что носительство только 677TT гена фермента *MTHFR* повышает риск развития ишемического инсульта у детей в 2,6 раз (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,5–4,5) [11]. В работах отдельных авторов у детей носительство гомозиготного генотипа 677TT гена фермента *MTHFR* не влияло на риск развития церебральных венозных тромбозов (ОШ = 1,2; 95% ДИ: 0,2–6,9) [12] и (ОШ = 1,0; 95% ДИ: 0,3–3,6) [13]. В нашем исследовании носительство гомозиготного генотипа ТТ гена фермента *MTHFR* у пациентов с ФЕЖС не связано с риском развития тромботических осложнений (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 0,13–10,42; $p = 0,899$).

В представленной нами ранее работе анализ частоты генотипов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ФЕЖС был сопоставим с группой практически здоровых детей [8]. Распределение частоты генотипов гена фермента *MTR* A2756G в группе пациентов с ФЕЖС без тромбоза соответствовало группе практически здоровых детей. В результате проведенного анализа частота генотипов гена фермента *MTR* A2756G статистически значимо различалась у пациентов с тромбозом в анамнезе и без него. Мы установили, что риск развития тромбоза связан с носительством гомозиготного генотипа 2756AA гена фермента *MTR* (ОШ = 11,21; 95% ДИ: 1,39–89,96; $p = 0,023$). В литературе мы не нашли подтверждающих данных, связывающих носительство генотипа 2756AA гена фермента *MTR* с риском развития тромботических осложнений.

Исходя из результатов проведенных исследований, можно предположить, что у пациентов с ФЕЖС имеются генетические факторы риска, такие как полиморфизм ферментов фолатного цикла, приводящие к повышению содержания гомоцистеина в плазме крови. В предыдущих работах показано наличие носительства полиморфных вариантов генов системы гемостаза (гетерозиготного генотипа 20210GA гена фактора II, гомозиготного генотипа 10976GG гена фактора VII) [14]. Реализация тромботических осложнений в каждом клиническом случае зависит от индивидуального генетического фона пациента и факторов риска в данный момент времени.

Заключение

В результате нашего исследования мы установили, что у пациентов с ФЕЖС носительство гомозиготного генотипа 677TT *MTHFR* не связано с риском развития тромбоза (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 0,13–10,42; $p = 0,899$). Не выявлено связи носительства полиморфных вариантов генов ферментов *MTHFR*: 1298A>C, *MTR*: 66A>G у пациентов с ФЕЖС с риском развития тромботических осложнений. Мы определили, что риск развития тромбоза связан с носительством гомозиготного генотипа 2756AA *MTR* (ОШ = 11,21; 95% ДИ: 1,39–89,96; $p = 0,023$).

Распространенность генетических полиморфизмов генов ферментов фолатного обмена и особенности их фенотипической реализации среди пациентов с ВПС в доступной литературе рассматриваются в единичных сообщениях. Формирование базы данных о частоте полиморфных вариантов генов ферментов фолатного обмена и их роли в реализации тромботических осложнений у пациентов с ВПС требует дальнейшего изучения в рамках исследования полиморфизма факторов системы гемостаза.

Литература

1. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *Int. J. Mol. Sciences*. 2020;21(4):1421. DOI: 10.3390/ijms21041421.
2. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Черепанова Л.А., Колесникова М.А., Снигирь О.А., Королева Е.А. и др. Качество жизни подростков – носителей полиморфизмов генов фолатного цикла. *Российский педиатрический журнал*. 2017;20(1):11–18. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-1-11-18.
3. Klaassen I.L.M., van Ommen C.H., Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood*. 2015;125(7):1073–1077. DOI: 10.1182/blood-2014-05-536060.
4. Yang J.Y.K., Chan A.K.C. Pediatric thrombophilia. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013;60(6):1443–1462. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.09.004.
5. Alioglu B., Avci Z., Tokel K., Atac F.B., Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2008;19(4):294–304. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282fe73b1.
6. Malbora B., Ozbek N., Avci Z., Verdi H., Alioglu B., Varan B. et al. Role of thrombophilic mutations in childhood cardiac and great vessel thrombosis. *Journal of Pediatric Sciences*. 2014;6:e218.
7. De Leval M.R., Deanfield J.E. Four decades of Fontan palliation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(9):520–527. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.99.
8. Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Плотнокова И.В. и др. Распределение аллельных вариантов генов ферментов фолатного цикла и уровень гомоцистеина у пациентов с врожденными пороками сердца с функционально

единственным желудочком. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(6):55–59.

9. Березовская Т.С., Миromanova Н.А. Диагностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях. *Журнал инфектологии*. 2018;10(1):42–46. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-42-46.
10. Kenet G., Lutkhoff L.K., Albisetti M., Bernard T., Bonduel M., Brandao L. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
11. Nowak-Gottl U., Janssen V., Manner D. Venous thromboembolism in neonates and children—update 2013. *Thromb. Res.* 2013;131(1):S39–S41. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70019-7.
12. Kim O.J., Hong S.P., Ahn J.Y., Hong S.H., Hwang T.S., Kim S.O. et al. Influence of combined methionine synthase (MTR 2756A>G) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677 C>T) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with ischemic stroke. *Yonsei Med. J.* 2007;48(2):201–209. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.2.201.
13. Miller S.P., Wu Y.W., Lee J., Lammer E.J., Iovannisci D.M., Glidden D.V. et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke*. 2006;37(11):2678–2683. DOI: 10.1161/01.STR.0000244810.91105.c9.
14. Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Сусллова Т.Е. Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(2):68–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74.

References

1. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups. *Int. J. Mol. Sciences*. 2020;21(4):1421. DOI: 10.3390/ijms21041421.

2. Strozenko L.A., Lobanov Yu.F., Cherepanova L.A., Kolesnikova M.A., Snigir O.A., Koroleva E.A. et al. Quality of life of adolescents-carriers of folate cycle gene polymorphisms. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(1):11–18 (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-1-11-18.

3. Klaassen I.L.M., van Ommen C.H., Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood*. 2015;125(7):1073–1077. DOI: 10.1182/blood-2014-05-536060.
4. Yang J.Y.K., Chan A.K.C. Pediatric thrombophilia. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013;60(6):1443–1462. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.09.004.
5. Alioglu B., Avci Z., Tokel K., Atac F.B., Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2008;19(4):294–304. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282fe73b1.
6. Malbora B., Ozbek N., Avci Z., Verdi H., Alioglu B., Varan B. et al. Role of thrombophilic mutations in childhood cardiac and great vessel thrombosis. *Journal of Pediatric Sciences*. 2014;6:e218.
7. De Leval M.R., Deanfield J.E. Four decades of Fontan palliation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010;7(9):520–527. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.99.
8. Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev L.A., Krivoshchekov E.V., Yanulevich O.S., Plotnikova I.V. et al. The distribution of allelic variants in the folate cycle enzyme genes and the level of homocysteine in patients with congenital heart disease and functional single ventricle. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(6):55–59 (In Russ.).
9. Berezovskaya T.S., Miromanova N.A. Diagnostic meaning of determination of homocystein in the blood serum in children with neuroinfections. *Journal Infectology*. 2018;10(1):42–46 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-42-46.
10. Kenet G., Lutkhoff L.K., Albisetti M., Bernard T., Bonduel M., Brandao L. et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121(16):1838–1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.109.913673.
11. Nowak-Gottl U., Janssen V., Manner D. Venous thromboembolism in neonates and children—update 2013. *Thromb. Res*. 2013;131(1):S39–S41. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70019-7.
12. Kim O.J., Hong S.P., Ahn J.Y., Hong S.H., Hwang T.S., Kim S.O. et al. Influence of combined methionine synthase (MTR 2756A>G) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677 C>T) polymorphisms to plasma homocysteine levels in Korean patients with ischemic stroke. *Yonsei Med. J.* 2007;48(2):201–209. DOI: 10.3349/ymj.2007.48.2.201.
13. Miller S.P., Wu Y.W., Lee J., Lammer E.J., Iovannisci D.M., Glidden D.V. et al. Candidate gene polymorphisms do not differ between newborns with stroke and normal controls. *Stroke*. 2006;37(11):2678–2683. DOI: 10.1161/01.STR.0000244810.91105.c9.
14. Lugacheva Yu.G., Kulagina I.V., Kovalev L.A., Krivoshchekov Y.V., Yanulevich O.S., Suslova T.E. Risk factors of thrombotic complications in patients with single functional ventricle. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):68–74 (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-68-74.

Информация о вкладе авторов

Лугачева Ю.Г. провела молекулярно-генетическое исследование генов ферментов фолатного цикла, анализировала и интерпретировала данные, написала первую версию рукописи.

Суслова Т.Е., Кулагина И.В. предложили концепцию исследования, разработали его протокол, внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Кривошеков Е.В. выполнял хирургическое вмешательство и проводил послеоперационное наблюдение.

Янулевич О.С. участвовала в обсуждении результатов.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Information on author contributions

Lugacheva J.G. conducted molecular genetic study for the genes of folate cycle enzymes, analyzed and interpreted the data, and wrote the first version of the manuscript.

Suslova T.E. and Kulagina I.V. proposed the study concept, developed study protocol, and revised the final version of the manuscript.

Krivoshchekov E.V. performed surgical interventions and conducted postoperative observation.

Yanulevich O.S. participated in the discussion of the results.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and perfection.

Сведения об авторах

Лугачева Юлия Геннадьевна, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5417-1038.

E-mail: ljg@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Кулагина Ирина Владимировна, канд. мед. наук, заведующий клинко-диагностической лабораторией, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID: 0000-0002-6147-0060.

E-mail: kulagina@cardio-tomsk.ru.

Кривошеков Евгений Владимирович, д-р мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID: 0000-0002-0828-3995.

E-mail: KEV@cardio-tomsk.ru.

Янулевич Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач-детский кардиолог, кардиохирургическое отделение № 2, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID: 0000-0003-3690-5373.

E-mail: osya@cardio-tomsk.ru.

Лугачева Юлия Геннадьевна, e-mail: ljg@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Julia G. Lugacheva, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5417-1038.

E-mail: ljg@cardio-tomsk.ru.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Kulagina, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6147-0060.

E-mail: kulagina@cardio-tomsk.ru.

Evgeny V. Krivoshchekov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-0828-3995.

E-mail: KEV@cardio-tomsk.ru.

Olga S. Yanulevich, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Cardiologist, Cardiac Surgery No. 2, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-3690-5373.

E-mail: osya@cardio-tomsk.ru.

Julia G. Lugacheva, e-mail: ljg@cardio-tomsk.ru.

Received May 06, 2021

Поступила 06.05.2021