

Л. Б. Чорна<sup>1</sup>, Г. В. Макух<sup>1</sup>, Я. І. Виговська<sup>2</sup>,  
Р. Ю. Лозинський<sup>2</sup>, Ю. Г. Орел<sup>3</sup>

## ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ ТРОМБОФІЛІЇ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРОМБОЗАМИ

<sup>1</sup> ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна,

<sup>2</sup> ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,  
Львів, Україна,

<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Львів, Україна

УДК 575.224.2+616.151.5]:616-005.6

Л. Б. Чорна<sup>1</sup>, Г. В. Макух<sup>1</sup>, Я. І. Виговська<sup>2</sup>, Р. Ю. Лозинський<sup>2</sup>, Ю. Г. Орел<sup>3</sup>

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ

<sup>1</sup> ГУ «Інститут наследственной патологии НАМН Украины», Львов, Украина,

<sup>2</sup> ГУ «Інститут патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львов,  
Украина,

<sup>3</sup> Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Львов, Украина

Изучали распространенность мутаций *FV 1691G/A* гена *FV*, *FII 20210G/A* гена *FII* свертывающей системы крови и распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов *677C/T* и *1298A/C* гена *MTHFR* у 63 пациентов с тромбозами различной локализации и тромбоземболиями легочной артерии, жителей Западного региона Украины. В группе пациентов с тромбозами мутация *FV 1691G/A* выявлена у 16 % индивидов (в одном случае в гомозиготной форме) в сравнении с 3 % в контрольной группе. Мутация *FII 20210G/A* в гетерозиготной форме выявлена у 6 % пациентов и у 2 % группы контроля. Носителями сразу двух мутаций были 3 % пациентов с тромбозами: *FV 1691G/A* и *FII 20210G/A* (компаунд гетерозиготы). Гомозиготный генотип *MTHFR 677TT* выявлен у 17 % пациентов с тромбозами, что статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой — 5 %. Результаты работы показали, что риск развития тромбоза возрастает в 6 раз (ОШ=6,05;  $p=0,0003$ ) при гетерозиготном носительстве мутации *FV 1691G/A*, в 5 раз (ОШ=4,88;  $p=0,044$ ) при наличии мутации *FII 20210G/A* и в 4 раза (ОШ=4,02;  $p=0,01$ ) при наличии генотипа *MTHFR 677TT*.

Полученные результаты свидетельствуют о значительной распространенности и ассоциации исследуемых генетических факторов тромбофилии с риском возникновения тромбозов. Пациентам с тромбозами, кроме общеклинических исследований, следует проводить генетическое тестирование мутаций *FV 1691G/A*, *FII 20210G/A* и локуса *677C/T* гена *MTHFR*.

**Ключевые слова:** генетические факторы риска, тромбофилия, тромбоз, молекулярно-генетическая диагностика.

UDC 575.224.2+616.151.5]:616-005.6

L. B. Chorna<sup>1</sup>, H. V. Makukh<sup>1</sup>, Ya. I. Vyhovs'ka<sup>2</sup>, R. Yu. Lozyns'kyy<sup>2</sup>, Yu. H. Orel<sup>3</sup>

### PREVALENCE OF GENETIC FACTORS OF THROMBOPHILIA AMONG PATIENTS WITH THROMBOSIS

<sup>1</sup> SI "Institute of Hereditary Pathology NAMS of Ukraine", Lviv, Ukraine,

<sup>2</sup> SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine NAMS of Ukraine", Lviv, Ukraine,

<sup>3</sup> Danylo Halitsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Introduction.** Thrombosis of different localization, including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) as a manifestations of venous thromboembolism (VTE), are among the most common diseases resulting in disability and mortality. The existence of venous thrombosis requires the presence of several risk factors, acquired and genetic.

**The objective** of study was to evaluate the distribution of inherited risk factors of thrombophilia in patients with thrombosis.

**Methods.** We studied 63 patients, mainly of young and middle age ( $33.35\pm 10.77$ ), with thrombosis of different localization and 225 healthy individuals (control group), inhabitants of the western region of Ukraine. In all subjects factor *V 1691G/A*, factor *II 20210G/A*, and *MTHFR 677C/T* and *1298A/C* were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

**Results.** The prevalence of heterozygotes and homozygotes for *FV 1691G/A* and *FII 20210G/A* among patients and controls were: 16% (one subject was homozygous) versus 3% and 6% versus 2%, respectively ( $p<0.05$ ); 3% of patients were carriers for both mutations simultaneously (compound heterozygotes). The prevalence of homozygotes for *MTHFR 677TT* genotype in patients group was 17 and 5% in controls ( $p<0.05$ ). A significant association between VTE and studied mutations was established. The results indicate that the risk of thrombosis is 6-fold higher in carriers of *FV 1691G/A*

mutation (OR=6.05; p=0.0003), 5-fold higher in the presence of *FII 20210G/A* mutation (OR=4.88; p=0.044) and 4-fold higher in the case of *MTHFR 677TT* genotype (OR=4.02; p=0.01).

**Conclusions.** Obtained results showed a higher prevalence and positive association between inherited risk factors of thrombophilia among patients with thrombosis. High frequency of association between studied inherited risk factors supports the recommendation of molecular genetic testing of factor *FV 1691G/A*, *FII 20210G/A* and *MTHFR 677C/T* loci in patients with thrombosis.

**Key words:** genetic risk factors, thrombophilia, thrombosis, molecular genetic testing.

Тромбози різної локалізації, у тому числі тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) як прояви венозного тромбоемболізму (ВТЕ), є серед найбільш частих захворювань, які в значному відсотку випадків призводять до інвалідності та фатальних наслідків [1]. Більше половини тромботичних процесів перебігають безсимптомно і виявляються тільки після розвитку ускладнень, тому важливим є пошук причин внутрішньо судинного тромботворення та тромбофілії. Розвиток тромбозу відбувається в результаті комбінації зовнішніх і генетичних факторів ризику [2]. Зовнішні фактори ризику, які є провокуючими, добре відомі, це травма, хірургічні втручання, надмірні фізичні навантаження, паління, вагітність, використання гормональних контрацептивів та ін. [2]. До генетичних факторів ризику належать мутації, що призводять до порушення функцій антикоагулянтних білків, тромбоцитів, а також деяких ферментних систем, зокрема ферментів метаболізму гомоцистеїну [2; 3]. Епідеміологічні дослідження вказують на можливість неоднакового вкладу тих чи інших факторів у патогенез ВТЕ у представників різних популяційних груп.

**Мета** роботи — установити поширеність мутацій *1691G/A* гена *FV*, *20210G/A* гена *FII* згортання крові та розподіл алелів поліморфних локусів *677C/T* та *1298A/C* гена *MTHFR* у групі пацієнтів із тромбозами різної локалізації.

#### Матеріали та методи дослідження

До групи дослідження увійшли 63 особи (22 жінки і 41 чо-

ловик) із тромбозами різної локалізації та ТЕЛА, які були направлені з метою молекулярно-генетичної діагностики в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Вік пацієнтів становив від 9 до 58 років; середній вік — (33,35±10,77) року. У 79 % осіб діагностовано тромбоз вен нижніх кінцівок, у 6 % — підключичної вени, у 6 % — легеневої артерії, у 3 % — клубової вени, у 3 % — порожнистої вени й у 3 % — портальної вени. З'ясовано, що 14 % осіб перенесли ТЕЛА та 26 % осіб мали обтяжений сімейний анамнез (ранні інфаркти міокарда, інсульти, тромбози, ТЕЛА у найближчих родичів). Контрольну групу утворили 225 практично здорових осіб, які були відібрані методом випадкової вибірки із мешканців західноукраїнського регіону та в анамнезі яких не було тромботичних епізодів.

Матеріалом для дослідження служила ДНК, виділена з лейкоцитів периферійної крові, яку брали після отримання інформованої згоди пацієнта. Проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Для молекулярно-генетичного аналізу мутацій *FV 169G/A*, *FII 20210G/A* та поліморфних локусів *677C/T* та *1298A/C* гена *MTHFR* використовували метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Перевірку статистичних гіпотез про асоціацію досліджуваних алелів і генотипів проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  при  $p \leq 0,05$ . Асоціацію генотипів і алелів з ризиком розвитку патології оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ).

#### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень мутацію *1691G/A* гена *FV* (*FVL*, Лейденська мутація) виявлено у 10 (16 %) пацієнтів, в одному з випадків мутацію виявлено у гомозиготному стані. У контрольній групі мутацію *FVL* у гетерозиготному стані виявлено у 3 % осіб (табл. 1). Мутацію *20210G/A* гена *FII* згортання крові у гетерозиготному стані виявлено у 6 % пацієнтів із тромбозами, порівняно з 2 % у контрольній групі (див. табл. 1). Сумарно мутації *FV 1691G/A* та *FII 20210G/A* виявлено у 19 % осіб із тромбозами, порівняно з 5 % серед осіб контрольної групи.

На наступному етапі роботи проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфних локусів *677C/T* та *1298A/C* гена *MTHFR* у 35 пацієнтів із тромбозами й у 225 осіб контрольної групи. Розподіл частот досліджуваних генотипів і алелів подано у табл. 2. Виявлено, що носіями генотипу *MTHFR 677TT* були 17 % пацієнтів дослідної групи та 5 % осіб контрольної групи (див. табл. 2). При порівнянні частоти носійства поліморфного локусу *1298A/C* гена *MTHFR* можна відзначити зростання частки носіїв генотипу *1298CC* у осіб дослідної групи майже удвічі (20 % проти 11 %), проте дана відмінність не досягла статистично значущого рівня ( $p > 0,05$ ).

Внаслідок проведених молекулярно-генетичних досліджень серед 63 пацієнтів із тромбозами різної локалізації мутацію *FV 1691G/A* виявлено у 16 % осіб. Мутація *FVL* у 90 % випадків викликає спадкову



**Розподіл генотипів і частота алелів  
локусів 1691G/A гена FV та 20210G/A гена FII згортання крові  
серед пацієнтів із тромбозами й у контрольній групі**

Локус	Гено-тип/алель	Пацієнти з тромбозами, n=63		Контрольна група, n=225		P	ВШ (ДІ 95 %)
		N	%	N	%		
FV 1691G/A	GG	53	84	218	97	0,0007*	0,17 (0,06–0,47)
	AG	9	14	7	3		5,88 (2,14–16,16)
	AA	1	2	0	0		—
	G	115	91,3	443	98,5	0,0003*	0,16 (0,06–0,44)
	A	11	8,7	7	1,5		6,05 (2,29–15,96)
FII 20210 G/A	GG	59	94	222	98	0,043*	0,19 (0,04–0,92)
	AG	4	6	3	2		5,02 (1,09–23,03)
	AA	0	0	0	0	—	—
	G	122	96,8	447	99,3	0,044*	0,20 (0,04–0,93)
	A	4	3,2	3	0,7		4,88 (1,08–22,12)

Примітка. У табл. 1, 2: n — кількість осіб у групі; N — кількість носіїв генотипу/алеля; p — рівень значущості; \* — p<0,05 — статистично значуща відмінність.

резистентність до активованого протеїну С, яка, на думку більшості дослідників, спостерігається у 2/3 випадків усіх спадково детермінованих тромбозів [4]. Згідно з літературними даними, частота мутації FVL у різних популяціях становить від 2 до 15 %, а серед пацієнтів із венозними тромбозами її виявляють у 15–25 % осіб [4; 5]. Установлена нами частота гетерозиготного носійства мутації FVL серед здорових осіб західноукраїнського регіону становила 3 % [6], а її наявність збільшує ризик розвитку тромбозу у 6 разів (ВШ=5,88; p=0,0007). Середній вік пацієнтів, носіїв мутації FV 1691G/A (7 чоловіків і 3 жінки), дорівнював (31,5±8,4) року. У всіх пацієнтів даної групи виявлено рецидивні тромбози нижніх кінцівок, в однієї з жінок (24 роки) маніфестація відбулася під час вагітності. У чоловіка (35 років), гомозиготного носія мутації FVL, діагностовано посттромбофлебітичну хворобу з ураженням великої підшкірної вени та глибоких стегових вен.

Мутація гена протромбіну FII 20210G/A є другим найбільш частим генетичним дефектом, який призводить до спадкових тромбозів, після Лейденської мутації. У гетерозиготних носіїв мутації виявляють на 50 % вищий рівень хімічно нормального протромбіну в плазмі крові [7]. Отримані нами результати показали, що 2 % осіб західноукраїнського регіону є гетерозиготними носіями мутації FII 20210G/A, що збігається з середньоєвропейським показником. За даними S. R. Poort (1996), носіями мутації FII 20210G/A є приблизно 6 % пацієнтів із венозними тромбозами, а ризик тромбозу за її наявності зростає у 2–3 рази [7]. За результатами нашого дослідження, мутацію FII 20210G/A виявлено у 6 % пацієнтів із тромбозами, а ризик розвитку тромбозу для носіїв мутації зростає у 5 разів (ВШ=4,88; p=0,044). Серед 4 носіїв мутації FII 20210G/A

Таблиця 2

**Розподіл генотипів і алелів поліморфних локусів  
677C/T та 1298A/C гена MTHFR серед пацієнтів  
із тромбозами й у контрольній групі**

Локус	Гено-тип/алель	Пацієнти з тромбозами, n=35		Контрольна група, n=225		P	ВШ (ДІ 95 %)
		N	%	N	%		
MTHFR 677C/T	C/C	20	57	117	52	0,6	1,23 (0,60–2,52)
	C/T	9	26	97	43	0,06	0,46 (0,20–1,02)
	T/T	6	17	11	5	0,01*	4,02 (1,38–11,71)
	C	49	7,0	331	7,4	0,56	0,84 (0,48–1,46)
	T	21	3,0	119	2,6	0,56	1,19 (0,69–2,07)
MTHFR 1298A/C	A/A	16	46	89	40	0,57	1,29 (0,63–2,63)
	A/C	12	24	111	50	0,10	0,54 (0,25–1,13)
	C/C	7	20	25	11	0,16	2,0 (0,79–5,05)
	A	44	6,3	289	6,4	0,89	0,94 (0,56–1,59)
	C	26	3,7	161	3,6	0,89	1,06 (0,63–1,79)



у двох випадках мутацію виявлено у поєднанні з мутацією *FV 1691G/A* (компаунд гетерозиготи). У літературних джерелах показано, що компаунд гетерозиготи за даними мутаціями трапляються в 1–5 % пацієнтів із ВТЕ [8]. У нашій групі пацієнтів такий показник становив 3 %. У двох чоловіків (30 та 33 років), носіїв обох мутацій, в анамнезі відмічалися рецидивні тромбози глибоких вен нижніх кінцівок. Третій пацієнт (чоловік, 21 рік), носій мутації *FII 20210G/A*, у віці 17 років переніс випадок ТЕЛА, у нього діагностовано тромбоз нижньої порожнистої вени. У 48-річної жінки, носія даної мутації, виявлено тромбоз портальної вени.

Сьогодні вважається, що гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику тромбоваскулярних хвороб. Підвищення рівня гомоцистеїну в плазмі може відбуватися під впливом як спадкових (генетичні дефекти), так і набутих факторів (вік, стать і стани, пов'язані з дефіцитом вітамінів групи В) [9]. За даними Н. Gellekink (2005), помірна гіпергомоцистеїнемія приблизно в 40 % випадків зумовлена генетичними дефектами [10].

Метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*) — один із ключових ферментів фолатного циклу, який бере участь у реметилюванні гомоцистеїну до метіоніну. Показано, що наявність у генотипі алеля *677T* гена *MTHFR* у гомозиготному стані призводить до підвищення рівня гомоцистеїну на 20 %, особливо на фоні низького вмісту фолатів у плазмі крові. Другий поліморфний варіант *1298A/C* гена *MTHFR* призводить до заміни в регуляторному домені ферменту, що спричинює зниження його активності приблизно до 60 % від норми.

За літературними даними, зокрема у метааналізі досліджень європейських популяцій, частота носіїв гомозиготного генотипу *MTHFR 677TT*

дорівнює 5–15 %, а *MTHFR 1298CC* — 10–17 % [11]. Отримані нами результати показали, що 5 % осіб західноукраїнського регіону є носіями генотипу *677TT* та 11 % — генотипу *1298CC* гена *MTHFR*. У результаті проведених досліджень у групі пацієнтів із тромбозами виявлено значно вищу частоту носійства генотипу *677TT* гена *MTHFR* — 17 %, ніж у групі контролю — 5 %. Виходячи з отриманих нами даних, встановлено, що для носіїв *677TT* генотипу ризик розвитку тромбозів у 4 рази вищий ( $ВШ=4,02$ ;  $p=0,01$ ), ніж для носіїв генотипу *MTHFR 677CC*. Слід відзначити, що окремо у групі носіїв мутацій *FV G1691A* та *FII 20210 G/A* (12 осіб) встановлено таку ж високу частоту гомозиготного генотипу *677TT* — 17 %. Крім того, у 58 % осіб даної групи було виявлено хоча б один низькофункціональний алель досліджуваних поліморфних локусів гена *MTHFR*. Ризик розвитку тромбозу у цих осіб може значно зростати в умовах недостатнього споживання вітамінів  $B_6$ ,  $B_{12}$  або фолієвої кислоти, за наявності набутої та спадкової гіпергомоцистеїемії та інших генетичних маркерів тромбофілії. На рис. 1 подано діаграму розподілу

частот досліджуваних генетичних факторів ризику розвитку тромбозу.

Таким чином, у роботі встановлено високу розповсюдженість і вірогідна асоціація з ризиком виникнення тромбозу мутацій: *1691G/A* гена фактора V, *20210G/A* гена фактора II згортання крові та гомозиготного генотипу *677TT* гена *MTHFR*.

Згідно із сучасними поглядами [2; 3], вважають, що спадкові фактори тромбофілії формують свого роду фон для реалізації зовнішніх факторів, які є провокуючими. Виявлення осіб із генетичною схильністю до тромбофілії й тромбозів і корекція екзогенних факторів ризику може стати ефективною профілактичною системою венозного тромбоемболізму. Спостереження таких людей відповідними фахівцями і своєчасна модифікація факторів ризику здатні знизити ймовірність розвитку і тяжкість перебігу серцево-судинних захворювань.

Отже, пацієнтам із тромбозами та їх родичам, поряд із загальноприйнятими методами оцінки функціональної активності гемостазу, рекомендовано проведення молекулярно-генетичної діагностики спадкових чинників тромбофілії.

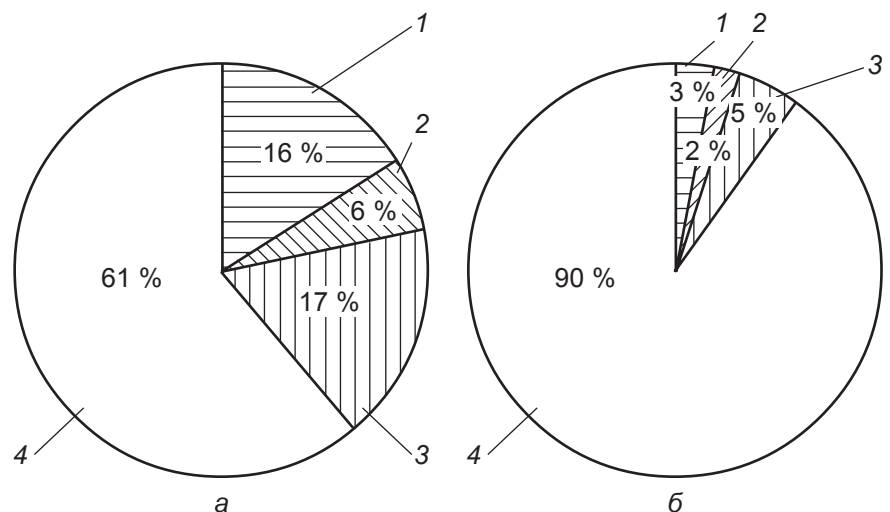


Рис. 1. Розподіл частот генетичних факторів тромбофілії у групі пацієнтів із тромбозами (а) та у контрольній групі (б): 1 — *FV 1691G/A*; 2 — *FII 20210G/A*; 3 — *MTHFR 677TT*; 4 — нормальний генотип



## Висновки

1. У групі пацієнтів із тромбозами мутацію *FV 1691G/A* фактора V згортання крові виявлено у 16 % осіб і встановлено, що її наявність у генотипі збільшує ризик розвитку тромбозу у 6 разів.

2. Мутацію *FII 20210G/A* гена протромбіну виявлено у 6 % пацієнтів із тромбозами. Результати показали, що для носіїв мутації *FII 20210G/A* ризик розвитку тромбозу зростає у 5 разів.

3. У 17 % пацієнтів із тромбозами виявлено гомозиготний генотип *677TT* гена *MTHFR*. Ризик розвитку тромбозу за наявності алельного варіанта *MTHFR 677TT* зростає у 4 рази.

4. Для встановлення типу тромбофілії, ефективного запобігання та лікування тромбозів і тромбоемболії рекомендуємо проводити генетичне тестування мутацій *FV 1691G/A*, *FII 20210 G/A* та поліморфного локусу *MTHFR 677C/T*.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель, М. Г. Ахаладзе // Проблеми старення и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.

2. Reitsma H. P. Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism / P. H. Reitsma, H. H. Versteeg, S. Middeldorp // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 563–568.

3. Rosendaal F. R. Genetics of venous thrombosis / F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7, N 1. – P. 301–304.

4. Kujovich J. L. Factor V Leiden thrombophilia / J. L. Kujovich // *Genet. Med.* – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 1–16.

5. Seligsohn U. Genetic susceptibility to venous thrombosis / U. Seligsohn, A. Lubetsky // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1222–1231.

6. Макух Г. В. Мутації, що успадковуються як генетичний тягар, частоти, фенотипові асоціації, діагностика : автореф. дис. на здобут. наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 03.00.15

«Генетика» / Г. В. Макух. – К., 2012. – 39 с.

7. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis / S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, R. M. Bertina // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – P. 3698–3703.

8. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism / J. Emmerich, F. R. Rosendaal, M. Cattaneo [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 809–816.

9. Ray J. G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease / J. G. Ray // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 2101–2106.

10. Genetic determinants of plasma total homocysteine / H. Gellekink, M. den Heijer, S. G. Heil, H. J. Blom // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5, N 2. – P. 98–109.

11. The importance of homozygous polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Romanian patients with idiopathic venous thromboembolism / C. Hotoleanu, A. Trifa, R. Popp, D. Fodor // *Balkan. Med. J.* – 2013. – Vol. 30. – P. 197–203.

## REFERENCES

1. Voytenko V.P., Pysaruk A.V., Koshel' N.M., Akhaladze M.H. Ukraine in the European context: the main causes of mortality. *Probl. stareniya i dolgoletiya.* 2012; 21 (2): 191-210.

2. Reitsma H.P., Versteeg H.H., Middeldorp S. Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 563-568.

3. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 301-304.

4. Kujovich J.L. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med* 2011; 13 (1): 1-16.

5. Seligsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1222-1231.

6. Makukh H.V. Mutations that are inherited as a genetic load, frequency, phenotype associations, diagnostics: avtoref. dys. na zdobut. nauk. stupenya dokt. biol. nauk : spets. 03.00.15 "Genetyka". Kiev, 2012; 39 p.

7. Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.

8. Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M., Margaglione M., de Stefano V., Cumming T., Arruda V., Hillarp A., Reny J.L. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism-pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 809-816.

9. Ray J.G. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 2101-2106.

10. Gellekink H., den Heijer M., Heil S.G., Blom H.J. Genetic determinants of plasma total homocysteine. *Semin. Vasc. Med.* 2005; 5 (2): 98-109.

11. Hotoleanu C., Trifa A., Popp R., Fodor D. The importance of homozygous polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Romanian patients with idiopathic venous thromboembolism. *Balkan. Med. J.* 2013; 30: 197-203.

Надійшла 16.06.2014

