

Гипергомоцистеинемия и особенности распределения аллельного полиморфизма генов фолатной группы у больных со злокачественными новообразованиями

А.С. Петриков¹ ✉, В.И. Белых², А.Д. Рыбникова²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация;

² Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) в настоящее время широко распространены в популяции. Изучение этиологии различных опухолевых заболеваний является важным звеном в медицинской науке. В последние годы было показано, что повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови тесно связан с раком, а также неблагоприятным течением после оперативных вмешательств и на фоне химиотерапии.

Цель. Оценить роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии опухолевых процессов и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Материалы и методы. В базах данных PubMed и eLibrary.ru выполнен поиск публикаций за период с 1 января 2005 по 31 декабря 2024 года, включая тезисы и статьи с результатами оригинальных исследований (первичные источники), метаанализы и обзоры (вторичные источники), зарубежные и российские клинические рекомендации (третичные источники) по ключевым словам «злокачественные новообразования», «гипергомоцистеинемия», «полиморфизм генов фолатного цикла», «фолиевая кислота», «венозные тромбоэмболические осложнения». Проанализирована и оценена роль ГГЦ, полиморфизма генов фолатного цикла в развитии опухолевых процессов и венозных тромбозов.

Результаты. В этом обзоре анализируется взаимосвязь между повышенным уровнем ГЦ в плазме и риском развития ЗНО различной локализации и обсуждаются будущие клинические перспективы. Приводятся доказательства взаимодействия между аллельным полиморфизмом генов фолатного цикла, участвующих в метаболизме ГЦ, и риском развития и течения ЗНО у человека. Систематизируются сведения о роли ГГЦ в развитии венозных ВТЭО у пациентов со ЗНО.

Заключение. Содержание ГЦ в плазме крови можно использовать в качестве потенциального опухолевого биомаркера при различных видах ЗНО, а ГГЦ может являться важным прогностическим маркером течения опухолевых процессов и фактором риска развития ВТЭО. Понимание влияния уровня ГЦ на рост и пролиферацию опухолевых клеток позволит создать новые многообещающие стратегии борьбы с ЗНО. Для более точной оценки этих позиций необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; гипергомоцистеинемия; полиморфизм генов фолатного цикла; фолиевая кислота; венозные тромбоэмболические осложнения; дефицит витамина В₁₂.

Как цитировать:

Петриков А.С., Белых В.И., Рыбникова А.Д. Гипергомоцистеинемия и особенности распределения аллельного полиморфизма генов фолатной группы у больных со злокачественными новообразованиями // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2025. Т. 33, № 3. С. 447–456. DOI: 10.17816/PAVLOVJ643264 EDN: MAFMCI

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ643264>

EDN: MAFMCI

Hyperhomocysteinemia and Distribution Features of Allelic Polymorphism of Folate Group Genes in Patients with Malignant Neoplasms

Aleksey S. Petrikov¹ ✉, Vladimir I. Belykh², Aleksandra D. Rybnikova²¹ Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russian Federation;² Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Malignant neoplasms (MNs) are currently widespread in the population. The study of the etiology of various tumor diseases is an important field of medical science. In recent years, elevated level of homocysteine (HC) in blood has been shown to be closely associated with cancer, as well as with unfavorable course after surgical interventions and during chemotherapy.

AIM: To assess the role of hyperhomocysteinemia (HHC) and polymorphism of folate cycle genes in the development of tumor processes and venous thromboembolic complications (VTEC).

MATERIALS AND METHODS: The PubMed and eLibrary.ru databases were searched for publications for the period from January 1, 2005 to December 31, 2024, including abstracts and articles with the results of original studies (primary sources), meta-analyses and reviews (secondary sources), foreign and Russian clinical guidelines (tertiary sources) using the keywords 'malignant neoplasms', 'hyperhomocysteinemia', 'folate cycle gene polymorphism', 'folic acid', 'venous thromboembolic complications'. The role of HHC, folate cycle gene polymorphism in the development of tumor processes and venous thrombosis was analyzed and assessed.

RESULTS: This review analyzes the relationship between elevated plasma HC levels and the risk of developing malignant neoplasms of various locations and discusses clinical prospects. The article presents evidence of interaction between allelic polymorphism of folate cycle genes involved in HC metabolism, and the risk of development and course of cancer in humans. The article systematizes data on the role of HHC in the development of VTEC in patients with cancer.

CONCLUSION: The content of HC in blood plasma can be used as a potential tumor biomarker for various types of MNs, and HHC can be an important prognostic marker for the course of tumor processes and a risk factor for the development of VTEC. Understanding the effect of HC levels on the growth and proliferation of tumor cells will allow the creation of new promising strategies to combat MNs. Further clinical studies are needed for a more accurate assessment of these positions.

Keywords: malignant neoplasms; hyperhomocysteinemia; polymorphism of folate cycle genes; folic acid; venous thromboembolic complications; vitamin B₁₂ deficiency.

To cite this article:

Petrikov AS, Belykh VI, Rybnikova AD. Hyperhomocysteinemia and Distribution Features of Allelic Polymorphism of Folate Group Genes in Patients with Malignant Neoplasms. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2025;33(3):447–456. DOI: 10.17816/PAVLOVJ643264 EDN: MAFMCI

Received: 21.12.2024

Accepted: 13.05.2025

Published online: 30.09.2025

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) в настоящее время широко распространены в популяции. Они характеризуются появлением бесконтрольно делящихся клеток, способных к инвазии в прилежащие ткани и метастазированию в отдаленные органы. Изучение этиологии различных опухолевых заболеваний — важное звено в медицинской науке и, в частности, в онкологии. Недавно были представлены доказательства того, что на развитие опухолей влияют скорее факторы внешней среды, чем генетическая предрасположенность [1]. Исследователи оценили 30 основных клеточных мутаций, приводящих к раку толстой кишки, легких, мочевого пузыря, щитовидной железы и другим. Оказалось, что только 10–30% из них вызваны внутренними факторами, такими как наследственность, в то время как 70–90% мутаций напрямую связаны с воздействием вредных средовых факторов.

Понимание и выявление этиологических факторов риска, влияющих на развитие опухолей у человека, является необходимой предпосылкой для их профилактики. Наряду с известными причинами ЗНО в литературе в последнее время активно обсуждаются вопросы взаимосвязей между содержанием и метаболизмом гомоцистеина (ГЦ) в крови с развитием опухолевых процессов у человека. Особо перспективным направлением может являться оценка причинно-следственных связей содержания ГЦ с различными факторами риска, участвующими в метаболизме ГЦ, включая полиморфизм генов фолатного цикла, концентрацию витаминов группы В, что может дать понимание для разработки новых форм комплексного лечения и диагностики рака.

Цель — изучить роль гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии опухолевых процессов и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В базах данных PubMed и eLibrary.ru выполнен поиск публикаций за период с 1 января 2005 по 31 декабря 2024 года, включая тезисы и статьи с результатами оригинальных исследований (первичные источники), метаанализы и обзоры (вторичные источники), зарубежные и российские клинические рекомендации (третичные источники), по ключевым словам «злокачественные новообразования», «гипергомоцистеинемия», «полиморфизм генов фолатного цикла», «фолиевая кислота», «венозные тромбоэмболические осложнения». Проанализирована и оценена роль ГГЦ, полиморфизма генов фолатного цикла в развитии опухолевых процессов и венозных тромбозов.

Метаболизм гомоцистеина и патологические эффекты при нарушении

Гомоцистеин (ГЦ) — природная серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе метаболизма метионина — одной из восьми незаменимых аминокислот организма [2]. Метаболизм ГЦ происходит с участием ряда ферментов. К основным ферментам относят метилентетрагидрофолатредуктазу, метионинсинтазу, метионинсинтазу-редуктазу и ряд других (рис. 1). Кроме ферментов, ключевую роль в метаболизме ГЦ играют фолиевая кислота, а также витамины В₆ и В₁₂. В обычных условиях около 50% ГЦ подвергается реметилированию с образованием метионина. Остальная часть ГЦ катаболизируется при участии процессов транссульфирования в цистеин, являющийся предшественником глутатиона — главного окислительно-восстановительного буфера клетки, защищающего клетки от окислительного повреждения [1–4].

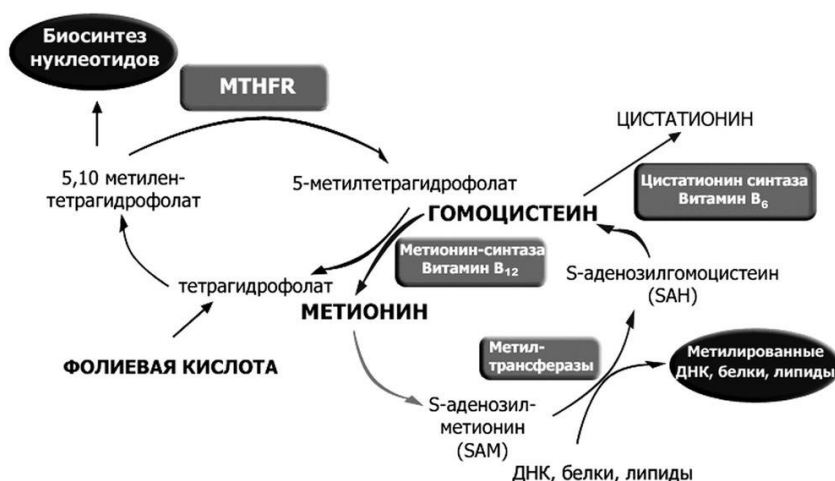


Рис. 1. Метаболизм гомоцистеина: MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза (англ.: *methylenetetrahydrofolate reductase*).

Fig. 1. Homocysteine metabolism: MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase.

Референсный интервал нормальных значений ГЦ в Западной Сибири варьирует от 5,0 до 11,0 мкмоль/л [5]. Следует отметить, что верхняя граница нормы ГЦ может варьировать в зависимости от территории, употребления витаминов в популяции, генетических особенностей и ряда других факторов [1].

Причиной ГЦ чаще всего является низкая активность ферментов фолатного цикла как результат генетического полиморфизма, определенного образа жизни и питания, наличия заболеваний и лекарственных воздействий [6–10]. При нарушении метаболизма ГЦ и его накоплении в клетке срабатывает механизм клеточного выделения избытка этой аминокислоты в кровоток, что защищает клетку от цитотоксического действия ГЦ. ГЦ в кровотоке способствует повреждению эндотелия и сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции [2, 6, 11], что, в свою очередь, приводит к формированию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, ВТЭО [2, 12–14].

Взаимосвязь генов фолатного цикла и метаболизма гомоцистеина при злокачественных новообразованиях

Известно, что полиморфизм гена *MTHFR* 677 C→T достаточно часто встречается в общей популяции. При изучении полиморфизма генов фолатного цикла в гене *MTHFR* было выявлено 9 точечных мутаций, из которых наиболее значимой является замена аллеля C на T в положении 677, что, в свою очередь, приводит к замене аланина на валин в молекуле белка фермента [9]. У лиц, имеющих генетический дефект, происходит синтез термолabile фермента *MTHFR*. При этом его активность снижена от среднего значения энзиматической активности примерно на 35% при гетерозиготном носительстве и на 65% — при гомозиготном носительстве [9]. Мутация *MTHFR* 677 C→T передается по аутосомно-рецессивному типу. Неблагоприятное влияние аллельного варианта T гена *MTHFR* существенным образом зависит от внешних факторов — низкого содержания в пище фолиевой кислоты, курения, приема алкоголя и т.д.

Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтетазы и катализирует превращение гомоцистеина в метионин. Наиболее изученным полиморфным локусом *MTR* является A2756G, он приводит к замене аспарагиновой кислоты на остаток глицина (D919G) [15]. Вследствие этого происходит повышение уровня ГЦ и понижение уровня S-аденозилметионина. Для генерации активной формы *MTR* необходим фермент метионинсинтетаза-редуктаза, которая кодируется геном *MTRR*. Полиморфная замена 66 A→G приводит к замене аминокислот (I22M), что сказывается на снижении функциональной активности фермента, а дефицит витамина B₁₂ еще больше усугубляет этот эффект.

Повышенный уровень ГЦ часто обнаруживается у пациентов с различными ЗНО. Установлена корреляция

между ГЦ, генетическим полиморфизмом ферментов фолатного цикла и ЗНО. У пациентов со ЗНО на фоне нарушения метилирования встречается как первичная (обусловленная генетическим дефектом генов ферментов фолатного цикла), так и вторичная ГЦ — на фоне нарушения метилирования [16].

Известно, что после того, как пациенты подвергаются хирургическому вмешательству или химиотерапии, у пациентов происходит резкое повышение уровня ГЦ в плазме и это приводит к более высокой частоте тромбозоболемических событий [16–18]. Риск развития венозных тромбозов также повышают хирургическое вмешательство, химиотерапия, гормональная адъювантная терапия, центральные венозные катетеры, длительная иммобилизация, наследственная тромбофилия и другие факторы [16]. Поскольку наиболее часто используемые клинические химиотерапевтические агенты (алкилирующие агенты, антиметаболиты, метотрексат, гормоны и антагонисты) являются антифолатными препаратами, их применение вызывает снижение концентрации фолиевой кислоты в плазме [19]. В другом исследовании было показано, что пожилые онкологические пациенты подвергаются более высокому риску развития ГЦ, чем более молодые пациенты [14].

Все типы рака на поздних стадиях демонстрируют высокие уровни ГЦ в плазме, в то время как при раке на ранней стадии не было значительных изменений в концентрации ГЦ в плазме (табл. 1) [20].

В ряде исследований был обнаружен высокий уровень ГЦ при некоторых злокачественных новообразованиях [21]. В исследовании D. Tastekin и соавт. (2015) средний уровень ГЦ у пациентов с раком легкого составлял (15,3±7,3) мкмоль/л, а в контрольной группе у здоровых лиц — (9,8±2,6) мкмоль/л [22]. Y. Qiang и соавт. (2018) показали, что у больных с раком пищевода средняя концентрация ГЦ составляла 15,6 мкмоль/л, тогда как в контрольной группе — менее 11,0 мкмоль/л [23]. У больных с колоректальным раком содержание ГЦ превышало 12,2 мкмоль/л, а в контроле — менее 7,9 мкмоль/л [24]. У больных с раком желудка средний уровень ГЦ составлял 13,2 мкмоль/л, в контрольной группе — 6,1 мкмоль/л. Было установлено, что повышение уровня ГЦ в сыворотке крови на каждые 5 мкмоль/л увеличивает заболеваемость раком желудочно-кишечного тракта на 7% [22, 24]. ГЦ может нарушать цикл метионина и изменять метилирование цитозина в CpG-островках ДНК, что приводит к подавлению генов-супрессоров опухолей и активации протоонкогенов, способствует развитию ЗНО. Воспалительное ремоделирование желудочно-кишечного тракта из-за высокого уровня ГЦ увеличивает выработку активных форм кислорода, что может вызвать несколько нарушений, включая канцерогенез при чрезмерном их накоплении [25].

У пациентов со злокачественными новообразованиями изучен полиморфизм генов фолатного цикла:

Таблица 1. Взаимосвязь полиморфизма некоторых генов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, со злокачественными новообразованиями [20]

Table 1. Relationship of polymorphism of some genes involved in homocysteine metabolism with malignant neoplasms [20]

Ген	Полиморфизм	Аминокислотная замена	Тип злокачественного новообразования	Относительный риск
Метилентетрагидрофолат-редуктаза	677C→T	A226V	Карцинома эндометрия	1,10
			Плоскоклеточный рак пищевода	1,47
			Рак молочной железы	1,00*/1,12/1,00*
			Острый лимфоцитарный лейкоз	0,99/0,23
			Рак простаты	0,78
	1298A→C	E443A	Колоректальный рак	1,78/1,001/0,76
			Рак простаты	0,58
			Острый миелоидный лейкоз	0,33/1,00
			Рак эндометрия	0,88
			Колоректальный рак	0,17
Метионинсинтаза-редуктаза	1793G→A	R1793E	Острый миелоидный лейкоз	1,00
			Лейкемия	1,00*
			Колоректальный рак	2,77/1,07
			Рак желудка	0,74/1,39
			Рак молочной железы	4,45
	66A→G	I22M	Рак головы и шеи	1,10
			Колоректальный рак	1,03/0,65/2,04
			Рак легких	1,34
			Гепатоцеллюлярная карцинома	1,01
			Рак шейки матки	0,27
Метионинсинтаза	2756A→G	D919G	Мультиформная глиобластома	1,00*
			Рак молочной железы	1,00*
			Плоскоклеточная карцинома	1,00*
			Рак желудка	1,06/1,35
			Рак поджелудочной железы	1,08/3,35
	1958G→A	A653G	Рак желудка	2,05
			Лейкемия	0,80
			Рак желудка	1,43
	401G→A	R134K	Лейкемия	0,89
			Рак яичников	0,97

Примечание: * — документы, в которых не сообщалось об отсутствии связи, получили значение 1,00

MTHFR 677, MTHFR 1298, MTR 2756, MTRR 66. Носительство аллелей гена *MTHFR 677 CT* и *MTHFR 677 TT* — одна из наиболее частых генетических причин ГГЦ [26, 27], что значительно увеличивает риск развития ЗНО,

в частности рака желудка [26, 28]. У носителей аллеля *MTHFR 677 TT* рак желудка встречался в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. При этом низкое потребление фолиевой кислоты увеличивало риск возникновения ЗНО

желудка в 2 раза и более, что еще раз подтверждает протективное действие фолиевой кислоты на развитие опухолей различной локализации [22, 29, 30]. Наличие *H. pylori* у больных с полиморфизмом гена *MTHFR C677T* сопровождалось увеличением риска возникновения рака желудка в 1,8 раза [31]. Полиморфизм гена *MTHFR A1298C* не влиял на риск развития аденокарциномы желудка [7].

При изучении плоскоклеточного рака пищевода и полиморфизма гена *MTHFR 677* были получены следующие данные: носительство патологического аллеля *MTHFR 677 CT* или *677 TT* увеличивает риск возникновения плоскоклеточного рака пищевода в 2,2 раза [7], этот риск значительно возрастает при курении [32], в то время как генотип аллеля *C* гена *MTHFR 1298* практически не оказывает влияния на развитие плоскоклеточного рака пищевода [32]. При этом значимое протективное влияние оказывало потребление фолиевой кислоты, которая снижала эти риски.

У индивидуумов с аллельными вариантами *MTHFR 677 CT* и *MTHFR 677 TT* риск развития рака легких был на 70–80% выше, чем у людей с генотипом *MTHFR 677 CC*. Употребление алкоголя, курение табака и дефицит фолиевой кислоты увеличивают этот риск [10]. Варианты аллелей *MTHFR 677 CT/TT* снижают активность фермента до 60% и более [21]. Именно поэтому данные варианты гена *MTHFR* коррелируют с риском развития рака пищевода, желудка и легкого. Для носителей гомозиготного генотипа *CC* гена *MTHFR* и нормальной активностью фермента *MTHFR* высокие уровни витаминов B_2 и B_{12} в сыворотке были связаны со снижением риска развития плоскоклеточного рака пищевода [30].

Были изучены взаимосвязи и влияние полиморфизма генов метионинсинтазы и метионинсинтазоредуктазы на развитие злокачественных новообразований. Q. Shi и соавт. (2005) в своем исследовании подтвердили, что полиморфизм гена *MTR A2756G* ассоциирован с увеличением риска развития рака легкого на 30% [33]. В частности, риск развития рака легкого увеличивался в 1,3 раза при носительстве аллеля *AG* гена *MTR 2756* и при носительстве аллеля *MTRR 66 A→G* — в 1,4 раза [10, 34]. Однако риски снижались при повышенном поступлении фолиевой кислоты и витамина B_{12} с пищей [33, 35, 36]. Одновременное носительство полиморфизма генов *MTR 2756 A→G* и *MTRR 66 A→G* увеличивало риск развития рака легких на 40% и более [33].

Вариант гена *MTRR A66G* как в доминантном, так и в кодминантном состоянии увеличивал риск развития рака желудка в 1,4 раза [37, 38], а рака пищевода — в 1,6 раза [39]. При этом влияние других патологических вариантов аллелей гена *MTR* выявлено не было.

Было доказано, что гипергомоцистеинемия коррелирует с низким уровнем фолиевой кислоты, витаминов B_6 и B_{12} и более высоким риском развития ЗНО [20, 30, 40–42]. Интересным наблюдением является тот факт, что у заядлых курильщиков фолиевая кислота усиливает

канцерогенный эффект курения, способствует ускоренной пролиферации раковых клеток [16, 43], увеличивая риск развития рака легких в 1,5 раза [44]. Лечение пациентов со ЗНО фолиевой кислотой и витамином B_{12} увеличивает смертность от рака [45].

Низкий уровень витамина B_{12} , как известно, приводит к пернициозной анемии, которая увеличивает риск развития опухолей желудка в 6–8 раз [46], гипотарингального рака [47] и рака легкого [44] — в 2,0 раза, а рака молочной железы на 30% [28]. При этом необъяснимо высокий уровень витамина B_{12} может рассматриваться как возможный маркер солидного рака. При этом риск развития рака увеличивается в 2,0 раза, а ЗНО с метастазами — в 4,2 раза [48].

Гипергомоцистеинемия — фактор риска венозных тромбозмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями

У пациентов с онкологическими заболеваниями часто повышается риск развития ВТЭО, относящихся ко второй причине летальных исходов у онкологических пациентов по распространенности [49, 50]. Риск ВТЭО у пациентов с ЗНО увеличивается в 4–7 раз по сравнению с общей популяцией, а при некоторых видах ЗНО вероятность развития венозного тромбоза еще выше [51–53]. Часто ВТЭО могут являться первым симптомом, указывающим на неопластический процесс [51, 54]. Тромбозы глубоких вен (ТГВ) у больных со ЗНО диагностируют у 60% больных. У многих пациентов ТГВ часто становится источником тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА). Доказано, что с момента установления диагноза ЗНО в течение 30 дней от ВТЭО умирают до 24,2% пациентов, в течение 1 года — 66,3% пациентов, а в течение 5 лет умирают 75,6% пациентов [54, 55].

Частота ВТЭО наиболее высока в первые месяцы после установления диагноза и постепенно снижается в дальнейшем [56]. Известно, что около 50,0% тромбозов, ассоциированных со ЗНО, наблюдается в течение 6 месяцев до постановки диагноза ЗНО и в течение двух лет после [57]. В популяционном исследовании MEGA (2005) была рассчитана частота развития венозного тромбоза с момента выявления основного онкологического заболевания. После установленного диагноза в первые 3 месяца она составила 53,5%, в период с 3-го по 12-й месяц — 14,3%, а через 10 лет вероятность развития снижалась почти полностью [58].

В настоящее время известно большое количество факторов риска, ассоциированных с тромботическими осложнениями у больных с неопластическими процессами. К ним относят причины, непосредственно связанные с опухолевым процессом (локализация, стадия заболевания, распространенность процесса и степень дифференцировки опухоли), особенностями пациента (демографические показатели, сопутствующие заболевания, иммобилизация, наследственная тромбофилия,

ожирение и др.) и лечением (применение химиопрепаратов, гормональная адъювантная терапия, хирургическое вмешательство, центральные венозные катетеры и др.) [50, 54].

В организме на фоне роста опухоли происходят разнонаправленные изменения в системе гемостаза, существенно меняется содержание ряда биохимических показателей, являющихся маркерами тромбоэмболических осложнений [59]. По данным Венского исследования, изучившего взаимосвязи рака и венозного тромбоза (англ.: *Vienna Cancer and Thrombosis Study*, CATS; 2014), к группе биомаркеров ВТЭО относятся повышенный уровень лейкоцитов, тромбоцитов, D-димера, растворимого Р-селектина, снижение уровня гемоглобина, наличие ракового прокоагулянта и тканевого фактора, которые продуцируются активированными злокачественными клетками и становятся предикторами венозного тромбоза [54, 59, 60]. К значимым факторам риска также относятся повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), а также микровезикул при некоторых опухолевых процессах, которые участвуют в активации гиперкоагуляции и экспрессии тканевого фактора моноцитов, что способствует тромбообразованию [61, 62].

Несколько десятилетий назад было установлено, что наследственные и приобретенные тромбофилии являются значимыми факторами риска развития ВТЭО [50, 63, 64]. Патогенез тромбофилии у онкологических пациентов включает факторы риска, связанные с ответом на опухоль (воспаление, острофазовая реакция, диспротеинемия, очаговые некрозы, гемодинамические нарушения), а также специфические факторы, обусловленные самими опухолевыми клетками и связанными с опухолью макрофагами. При этом наблюдается прокоагулянтная и фибринолитическая активность раковых клеток, их взаимодействие с тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами и эндотелием, неоангиогенез, лечебные мероприятия (химиотерапия, гормонотерапия). Опухолевые клетки активируют коагуляционную систему или систему фибринолиза, создавая условия для дальнейшего своего распространения, стимуляции ангиогенеза, повышения сосудистой проницаемости, что, в свою очередь, способствует метастазированию [64–66].

Большое клиническое значение имеет сочетание генетических форм тромбофилии и циркуляция активных форм кислорода. Значимыми являются мутация *FV Leiden 1691* и *FII 20210* протромбина, гипергомоцистеинемия в сочетании с полиморфизмом гена *MTHFR C677T*, полиморфизм *PAI-1 G4/G5* и тромбоцитарных гликопротеинов, дефицит антитромбина III, нарушения в системе протеина C и S [6, 63, 64]. Тем не менее в настоящий момент серьезных когортных исследований, показывающих частоту встречаемости и взаимосвязи генетических значимых форм тромбофилии у онкологических больных с развитием тромботических проявлений практически

не существует. Большинство опубликованных исследований, как правило, небольшие по мощности, а их результаты варьируют в зависимости от региона, типа опухоли, стадии заболевания и лечения.

ГГЦ — установленный независимый фактор риска при сердечно-сосудистых заболеваниях. Негативно влияя на кровеносные сосуды, она приводит к развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца, тромботическим осложнениям (инфаркта, инсульта, ВТЭО), в том числе в сочетании с генетическим полиморфизмом генов фолатного цикла [49]. Факт повышенного содержания ГЦ у пациентов с опухолевыми заболеваниями сегодня также является неоспоримым [63, 64]. В частности, у женщин с прогрессирующим раком молочной железы часто наблюдается ГГЦ [49, 67], что позволяет объяснить высокую частоту ВТЭО у женщин с метастатическим раком молочной железы [68]. По другим данным, наличие полиморфизма гена *MTHFR C677T* в сочетании с ГГЦ может являться серьезным фактором риска, провоцирующим клинически выраженные тромботические осложнения и особенно скрытые тромбозы, которые выявляются как патологоанатомические находки в 3–4 раза чаще. Наличие полиморфизма гена *MTHFR* позволяет включить в терапевтическую схему фолиевую кислоту и витамины группы В для коррекции уровня гомоцистеина [68].

Поскольку ГГЦ оказывается наиболее распространенным состоянием, являясь независимым фактором риска развития венозного и артериального тромбоза в популяции, изучение ее роли и вклада в развитие тромботических событий у онкологических больных представляется весьма интересным. Актуальным является и научный интерес в отношении метаболизма фолиевой кислоты в развитии опухолевых процессов, инициирующего ГГЦ [16, 49]. Взаимосвязи со стадией процесса и метастазированием, выживаемостью и отсутствием рецидивов опухоли, отдаленные прогнозы и перспективы на фоне хирургического, комбинированного и комплексного лечения пациентов ЗНО с учетом содержания ГЦ в плазме в сочетании с полиморфизмом генов фолатного цикла, а также персонифицированной коррекции ГГЦ фолатами и витаминами группы В по принципу обратной связи сегодня представляется перспективным направлением. Именно поэтому необходимы новые комплексные клинические исследования в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день влияние содержания гомоцистеина на рост и пролиферацию опухолевых клеток остается малоизученным. Тем не менее существует тесная взаимосвязь нарушения метаболизма гомоцистеина при злокачественных новообразованиях на фоне генетических и приобретенных факторов риска и развитием тромботических событий. Логично предположить, что пациентам с установленным диагнозом

злокачественного новообразования не следует назначать препараты, повышающие уровень гомоцистеина, а после лучевой, адъювантной химиотерапии или гормонотерапии, хирургического вмешательства целесообразно контролировать его содержание в отдаленном периоде.

Понимание влияния гомоцистеина на рост и пролиферацию раковых клеток позволит создать новые многообещающие стратегии борьбы с раком. Содержание гомоцистеина в плазме можно использовать в качестве потенциального опухолевого биомаркера при различных видах злокачественных новообразований, а гипергомоцистеинемия может являться важным прогностическим маркером течения опухолевых процессов и фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Разработка способов коррекции повышенного содержания гомоцистеина у онкологических пациентов является перспективным направлением. Для более точной оценки этих позиций необходимы дальнейшие клинические исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Петриков — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; В.И. Бельх — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.Д. Рыбникова — сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние 3 года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. A.S. Petrikov — concept and design of the study, collection and processing of material, editing; V.I. Belykh — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; A.D. Rybnikova — collection and processing of material, writing the text. All authors approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.

Ethics approval. Not applicable.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not applicable to this work, and no new data were collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This work was submitted to the journal on its own initiative and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature*. 2016;529(7584):43–47. doi: 10.1038/nature16166
2. Miroshnichenko II, Ptitsyna SN, Kuznetsova NN, Kalmykov YUM. Gomo-tsistein — prediktor patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;17(4):224–227. (In Russ.) EDN: PBMHJF
3. Zobova DA, Kozlov SA. The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases. University Proceedings. Volga Region. *Medical Sciences*. 2016;(3):132–144. doi: 10.21685/2072-3032-2016-3-15 EDN: XBVMWZ
4. Perlá-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. 2007;32(4):561–572. doi: 10.1007/s00726-006-0432-9 EDN: JLXXLI
5. Kostyuchenko GI, Barkagan ZS. *Diagnostika i metody korrektsii giper-gomotsisteinemii v kardiologicheskoy praktike*. Moscow; 2004. (In Russ.)
6. Petrikov AS, Shoykhet YAN, Belykh VI. *Otsenka riska trombozov ven nizhnikh konechnostey i tromboembolii legochnoy arterii na osnove analiza geneticheskikh faktorov*. Barnaul: Izdatel'stvo Altayskogo gosudarstvennogo universiteta; 2015. (In Russ.) EDN: UJEGCX
7. Pan D, Su M, Huang G, et al. MTHFR C677T genetic polymorphism in combination with serum vitamin B2, B12 and aberrant DNA methylation of P16 and P53 genes in esophageal squamous cell carcinoma and esophageal precancerous lesions: a case-control study. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1):288. doi: 10.1186/s12935-019-1012-x EDN: XPKEAV
8. Li W-X, Dai S-X, Zheng J-J, et al. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. *Nutrients*. 2015;7(8):6670–6687. doi: 10.3390/nu7085303 EDN: VGFVLF
9. Liu Y-X, Wang B, Wan M-H, et al. Meta-analysis of the relationship between the Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genetic polymorphism, folate intake and esophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(1):247–252.
10. Swartz MD, Peterson CB, Lupo PJ, et al. Investigating multiple candidate genes and nutrients in the folate metabolism pathway to detect genetic and nutritional risk factors for lung cancer. *PLoS One*. 2013;8(1):e53475. doi: 10.1371/journal.pone.0053475

11. Chang S-C, Chang P-Y, Butler B, et al. Single nucleotide polymorphisms of one-carbon metabolism and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(10):e019235. doi: 10.1371/journal.pone.0109235
12. Davydchik EV, Snezhitskiy VA, Nikonova LV. Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Journal of the Gradno State Medical University*. 2015;(1):9–13. EDN: TNBTAR
13. Liu B, Chen Z, Dong X, Qin G. Association of prehypertension and hyperhomocysteinemia with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019829. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019829
14. Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr*. 2006;136(6 Suppl):1731S–1740S. doi: 10.1093/jn/136.6.1731s
15. Shilova AN, Shkoda OS, Lomivorotov VV, Shilova JN. Association of the folate metabolism genes with the risk for lung, prostate, breast and uterine cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(4):203–208. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-4-203-208 EDN: ZHFCYB
16. Plazar N, Jurdana M. Hyperhomocysteinemia and the role of B vitamins in cancer. *Radiol Oncol*. 2010;44(2):79–85. doi: 10.2478/v10019-010-0022-z EDN: LSVZAY
17. Zotova LA, Yakushin SS. Venous thromboembolic complications in cancer patients. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with oncological diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(3):142. Available from: <https://science-education.ru/article/view?id=31687>. Accessed: 20.12.2024. doi: 10.17513/spno.31687 EDN: FOIONH
18. Sushinskaya TV, Stuklov NI, Dobrokhotova YuE. Hemostasis and cancer-associated thrombosis: modern prevention and treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;(4):64–72. doi: 10.17116/onkolog20187464 EDN: XWAXLV
19. Stathopoulou A, Vlachonikolis I, Mavroudis D, et al. Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3404–3412. doi: 10.1200/jco.2002.08.135
20. Hasan T, Arora R, Bansal AK, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med*. 2019;51(2):1–13. doi: 10.1038/s12276-019-0216-4
21. Bakanova ML, Soboleva OA, Minina VI, et al. Association of polymorphism of folate metabolism genes and chromosomal aberrations in blood cells of lung cancer patients. *Medical Genetics*. 2017;16(3):12–19. EDN: YPIFOX
22. Tastekin D, Erturk K, Bozbey HU, et al. Plasma homocysteine, folate and vitamin B12 levels in patients with lung cancer. *Exp Oncol*. 2015;37(3):218–222.
23. Qiang Y, Li Q, Xin Y, et al. Intake of Dietary One-Carbon Metabolism-Related B Vitamins and the Risk of Esophageal Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(7):835. doi: 10.3390/nu10070835 EDN: CXHESG
24. Xu J, Zhao X, Sun S, et al. Homocysteine and Digestive Tract Cancer Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Oncol*. 2018;2018:3720684. doi: 10.1155/2018/3720684
25. Wang T, Ren C, Ni J, et al. Genetic Association of Plasma Homocysteine Levels with Gastric Cancer Risk: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(2):487–492. doi: 10.1158/1055-9965.epi-19-0724 EDN: TNJTJH
26. Markovsky AV. Polymorphism of folate metabolism genes and malignant diseases. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018;(1):164–171. EDN: YVPBWL
27. Xu W, Cheng Y, Zhu H. Evaluation of an Association of Blood Homocysteine Levels With Gastric Cancer Risk From 27 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3700. doi: 10.1097/md.00000000000003700 EDN: YCYIYZ
28. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(3):443–448. doi: 10.1158/1055-9965.epi-05-0532 EDN: MFNNCJ
29. Durda K, Kąklewski K, Gupta S, et al. Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177441. doi: 10.1371/journal.pone.0177441
30. Chang S-C, Goldstein BY, Mu L, et al. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a Chinese population. *Nutr Cancer*. 2015;67(2):212–223. doi: 10.1080/01635581.2015.989375
31. Shi Q, Zhang Z, Neumann AS, et al. Case-control analysis of thymidylate synthase polymorphisms and risk of lung cancer. *Carcinogenesis*. 2005;26(3):649–656. doi: 10.1093/carcin/bgh351 EDN: IMTCTT
32. Fang Y, Xiao F, An Z, Hao L. Systematic review on the relationship between genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and esophageal squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(7):1861–1866.
33. Shi Q, Zhang Z, Li G, et al. Polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase and risk of lung cancer: a case-control analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(8):547–555. doi: 10.1097/01.fpc.0000170916.96650.70
34. Aksoy-Sagirlı P, Erdenay A, Kaytan-Saglam E, Kizir A. Association of Three Single Nucleotide Polymorphisms in MTR and MTRR Genes with Lung Cancer in a Turkish Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(7):428–432. doi: 10.1089/gtmb.2017.0062
35. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000;130(2):129–132. doi: 10.1093/jn/130.2.129
36. Johansson M, Relton C, Ueland PM, et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*. 2010;303(23):2377–2385. doi: 10.1001/jama.2010.808
37. Zhao T, Gu D, Xu Z, et al. Polymorphism in one-carbon metabolism pathway affects survival of gastric cancer patients: Large and comprehensive study. *Oncotarget*. 2015;6(11):9564–9576. doi: 10.18632/oncotarget.3259
38. Yoo J-Y, Kim S-Y, Hwang J-A, et al. Association Study between Folate Pathway Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Gastric Cancer in Koreans. *Genomics Inform*. 2012;10(3):184–193. doi: 10.5808/gi.2012.10.3.184
39. Brasky TM, White E, Chen C-L. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3440–3448. doi: 10.1200/jco.2017.72.7735
40. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1120–1129. doi: 10.1002/ijc.30809
41. Jolliffe SE, Igland J, Jenab M, et al. The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(11):2416–2424. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0256
42. Xiao Q, Freedman ND, Ren J, et al. Intakes of folate, methionine, vitamin B6, and vitamin B12 with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1328–1333. doi: 10.1038/bjc.2014.17
43. Qin X, Cui Y, Shen L, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1033–1041. doi: 10.1002/ijc.28038
44. Stanisławska-Sachadyn A, Borzyszkowska J, Krzemiński M, et al. Folate/homocysteine metabolism and lung cancer risk among smokers. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214462. doi: 10.1371/journal.pone.0214462 EDN: OPFHDR
45. Ebbing M, Børnå KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009;302(19):2119–2126. doi: 10.1001/jama.2009.1622

46. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):375–382. doi: 10.1111/apt.12177
47. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(13):2282–9.e1–4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.040
48. Urbanski G, Hamel J-F, Prouveur B, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *J Clin Med.* 2020;9(2):474. doi: 10.3390/jcm9020474 EDN: VNWUSU
49. Gospodarczyk A, Marczewski K, Gospodarczyk N, et al. Homocysteine and cardiovascular disease — a current review. *Wiad Lek.* 2022;75(11 Pt 2):2862–2866. doi: 10.36740/wlek.202211224 EDN: WIEIJL
50. Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders.* 2023;17(3):152–296. doi: 10.17116/flebo202317031152 EDN: RHOTOW
51. Ohashi Ya, Ikeda M, Kunitoh H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective Cancer-VTE Registry. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(11):1246–1253. doi: 10.1093/jjco/hyaa112 Erratum in: *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(11):1346. doi: 10.1093/jjco/hyaa160 EDN: BUJSRY
52. Somova OV, Antukh EA, Varadyan AV, et al. Prakticheskiye rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh bol'nykh. *Malignant Tumours.* 2022;12(3s2):159–170. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170 EDN: IGQAUH
53. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1056–1061. doi: 10.1038/s41416-018-0027-8 EDN: IYYASW
54. Kulikova AN, Tonkacheva AA. Risk factors for developing thromboembolic complications in oncological patients (a literature review). *Angiology and Vascular Surgery.* 2022;28(4):119–125. doi: 10.33029/1027-6661-2022-28-4-119-125 EDN: GYWCF
55. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res.* 2016; 145:27–33. doi: 10.1016/j.thromres.2016.06.033
56. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer — a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1404–1413. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.021 EDN: TEZVAP
57. Gran OV, Smit EN, Brækkan SK, et al. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *Haematologica.* 2016; 101(9):1046–1053. doi: 10.3324/haematol.2016.147405
58. Timp JF, Brækkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121 EDN: OJDFFW
59. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):81–91. doi: 10.1007/s11239-015-1313-4 EDN: WOOIGZ
60. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S39–S43. doi: 10.1016/s0049-3848(14)50007-2 EDN: IQIYVT
61. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood.* 2013;122(12):2011–2018. doi: 10.1182/blood-2013-04-460147 EDN: SQTFFP
62. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;170(5):640–648. doi: 10.1111/bjh.13556
63. Horowitz N, Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3–4):131–136. doi: 10.1159/000175151 EDN: YAULBN
64. Makatsariya AD, Vorob'yev AV. Problemy trombofilii i trombozov u onkologicheskikh bol'nykh. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2008;(6):10–21. (In Russ.) EDN: TCGYAD
65. Ludwig RJ, Alban S, Bistrian R, et al. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):535–540. doi: 10.1160/th05-07-0515
66. Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):758–767. doi: 10.4065/81.6.758
67. Gatt A, Makris A, Cladd H, et al. Hyperhomocysteinemia in women with advanced breast cancer. *Int J Lab Hematol.* 2007;29(6):421–425. doi: 10.1111/j.1751-553x.2007.00907.x
68. Smith AD, Kim Y-I, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):517–533. doi: 10.1093/ajcn/87.3.517

ОБ АВТОРАХ

***Петриков Алексей Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Российская Федерация, 344022, Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, д. 29;
ORCID: 0000-0002-6501-3289;
eLibrary SPIN: 4612-6452;
e-mail: petricov_alex@mail.ru

Белых Владимир Иванович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0009-0004-0841-0028;
eLibrary SPIN: 4758-4688;
e-mail: dr_bvi@mail.ru

Рыбникова Александра Денисовна;
ORCID: 0009-0005-6475-4308;
eLibrary SPIN: 2927-1721;
e-mail: pavlovaaleksandra2002@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Aleksey S. Petrikov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, Russian Federation,
344022;
ORCID: 0000-0002-6501-3289;
eLibrary SPIN: 4612-6452;
e-mail: petricov_alex@mail.ru

Vladimir I. Belykh, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0009-0004-0841-0028;
eLibrary SPIN: 4758-4688;
e-mail: dr_bvi@mail.ru

Aleksandra D. Rybnikova;
ORCID: 0009-0005-6475-4308;
eLibrary SPIN: 2927-1721;
e-mail: pavlovaaleksandra2002@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку/Corresponding author