

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.1.33>

А. Р. Обухович¹, Н. Н. Иоскевич¹, В. П. Василевский¹,
В. А. Дайнович²

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Гродненская университетская клиника»²

Среди причин смертности в мире по-прежнему лидируют сердечно-сосудистые заболевания. Атеросклероз артерий нижних конечностей относится к их числу. Фактором риска развития атеросклероза является сахарный диабет, в частности 2 типа. Общеизвестный факт системности и многофакторности данных заболеваний. Учитывая прогресс генетики и генной терапии в последние десятилетия, актуальным является поиск генов, ответственных за развитие как атеросклероза нижних конечностей, так и сахарного диабета 2 типа. Их установление, вероятно, может способствовать улучшению прогноза течения данных заболеваний, персонализировать систему профилактики и лечения. Гомоцистеин является аминокислотой, вовлеченной в патогенез как облитерирующего атеросклероза, так и сахарного диабета. В этом контексте особый интерес представляют гены фолатного цикла, играющие основную роль в развитии гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, гипергомоцистеинемия, гены фолатного цикла.

A. R. Obuhovich, N. N. Ioskevich, V. P. Vasilevskij, V. A. Dajnovich

THE ROLE OF FOLATE CYCLE GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Cardiovascular diseases are still the leading causes of death in the world. Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities is one of them. A risk factor for the development of atherosclerosis is diabetes mellitus, particularly type 2. The fact that these diseases are systemic and multifactorial is generally recognized. Considering the progress of genetics and gene therapy in recent decades, the search for genes responsible for the development of both lower limb atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus is relevant. Their identification can probably help to improve the prognosis of the course of these diseases, personalize the system of prevention and treatment. Homocysteine is an amino acid involved in the pathogenesis of both obliterative atherosclerosis and diabetes mellitus. In this context, folate cycle genes, which play a major role in the development of hyperhomocysteinemia, are of particular interest.

Key words: atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia, folate cycle genes.

Облитерирующий атеросклероз (ОА) нижних конечностей, также как и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются одними из самых распространенных

заболеваний в мире и одной из лидирующих причин смертности. От момента появления симптомов ОА 4 – 27 % пациентов теряют ишемизированную нижнюю

конечность в течение 6,3 лет [13]. Количество пациентов с СД также увеличивается с каждым годом. Более 50 % из этой группы пациентов – лица трудоспособного возраста, что влечет за собой не только социальные, но и экономические проблемы.

На протяжении столетий вопросы патогенеза ОА и СД интенсивно изучаются. Однако полученные результаты исследователей не позволили мировому научному сообществу сформировать четкую картину развития данных заболеваний.

Последнее десятилетие характеризуется интенсивным изучением роли генов, прежде всего обусловленных их экспрессией вариантов фенотипа, в патогенезе различных патологий. Они могут играть ключевую роль в развитии заболеваний. Нерегулируемые экспрессии генов возникают при наложении генетических и экологических факторов.

В этом аспекте еще более остро стоит задача поиска генов, ответственных за возникновение СД2 и ОА как с поражением коронарных артерий, так и артерий нижних конечностей, а также других артериальных бассейнов и определяющих их течение. Можно предположить, что, зная генотип пациента, возможным будет более раннее выявление лиц группы риска с последующим своевременным назначением необходимого лечения или коррекцией проводимых лечебных мероприятий.

СД2 является фактором риска ОА, и наоборот. ОА встречается в 2–4 раза чаще у пациентов с СД2. Одновременно с этим установлено, что 36 % пациентов с ОА страдают СД2.

Ряд исследований выявил группу генов, играющих защитную роль в развитии этих заболеваний, и группу генов, являющихся факторами риска. Однако

результаты данных наблюдений неоднозначны и зачастую противоречивы.

Наибольшая дискуссия ведется по генам, вовлеченным в фолатный цикл, т. е. контролирующих уровень гомоцистеина (ГЦ).

ГЦ – это аминокислота, которая образуется в промежуточных реакциях обмена и не используется в процессах синтеза белков. В норме ГЦ содержится в организме в минимальных количествах, т. е. сразу же «обезвреживается» в процессе реметилирования (по фолатзависимому либо бетаинзависимому пути) или транссульфирования [12]. Для этих реакций необходима фолиевая кислота, витамины В₆, В₁₂. При нарушении внутриклеточного метаболизма ГЦ он выходит за пределы клетки, оказывая повреждающее действие на эндотелий сосудов. Согласно многочисленным исследованиям гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), бесплодия, невынашивания беременности, патологии развития плода [4]. Ее негативное влияние связано с воздействием не только на клетки эндотелия, но также на гладкомышечные клетки стенок сосудов, тромбоциты, липиды крови, оксид азота и систему коагуляции. ГЦ стимулирует синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тем самым повышая ее плотность. Кроме этого, он способствует развитию инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток, ускоряя развитие СД.

ГГЦ признана состоянием с генетической предрасположенностью, на развитие которого влияют дополнительные факторы. Установлено влияние на уровень ГЦ в плазме множества факторов: возраст, мужской пол, питание, образ жизни, некоторые лекарственные препа-

раты и заболевания. Полиморфизм генов, вовлеченных в фолатный цикл, а, следовательно, и в развитие ГЦ, связан с заменой единичных нуклеотидов, что трактуется как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) [4].

Немногочисленные исследования изучали показатели ГЦ при сочетании СД2 и ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Вместе с тем исчерпывающей информации о ГЦ при ОА нижних конечностей и сопутствующем СД2 нет.

Наиболее распространенные полиморфизмы, связанные с ГЦ: С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), А66G гена метионинсинтазы редуктазы (MTRR), А2756G гена метионинсинтазы (MTR).

MTHFR – фермент, вовлеченный в процесс реметилирования ГЦ в метионин. Он катализирует реакцию редукции 5, 10 – метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Дисфункция или низкая активность MTHFR приводит к уменьшению пула метильных групп, необходимых для синтеза ДНК. Мутация С677Т нарушает термостабильность фермента, приводя к его дисфункции. У пациентов с генотипом ТТ активность фермента MTHFR снижена на 50–60 %. При 46 °С она снижается до 65 % [18]. Экспрессия MTHFR отличается между органами, будучи выше в легких и щитовидной железе, чем в других органах [11]. Генотип ТТ чаще встречается у жителей Китая, Мексики и Южной Италии, реже – Африки [6]. Полиморфизм С677Т гена MTHFR – это точковая замена (миссенс-мутация) цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 677, в результате чего аланин заменяется валином в позиции 222. Данная мутация связана с максимальным снижением активности MTHFR. Полиморфизм А1298С – точковая замена аденина (А)

на цитозин (С) в позиции 1298, вследствие чего глутамин заменяется на аланин в позиции 429. Это приводит к значительному снижению активности фермента. У гомозиготных лиц по мутации А1298С активность гена MTHFR уменьшается до 35 %, но на практике это не связано со значимыми изменениями концентрации ГЦ [4].

Sakowicz A. et al. исследовали 272 пациента с инфарктом миокарда (ИМ), возникшем в возрасте до 45 лет, и 141 здоровых пациента на предмет наличия у них мутаций, предрасполагающих к данному осложнению ОА. Установлено, что носители мутации С677Т имеют выше риск развития ОА. Пациенты с этим аллелем имели критический стеноз (>75 %) как минимум в трех коронарных артериях [16]. Похожие результаты получили Sarikaya S. et al., обследуя 20 пациентов моложе 30 лет после выполненного аорто-коронарного шунтирования. У 3 пациентов выявлен генотип ТТ, у 11 – СТ полиморфизм С677Т [20].

Xuan C. et al. провели метаанализ 30 исследований, включивший 10 522 здоровых лица и 8140 пациентов с ИМ. Европейские пациенты в возрасте до 50 лет с гомозиготой ТТ полиморфизма С677Т гена MTHFR имели выше риск развития ИМ, чем пациенты с генотипом СТ или СС. Связи этой не наблюдалось в группе пациентов старшего возраста [9].

Давыдчик Э. В. с соавт. обследовали 135 пациентов, разделенных на две группы. Группу 1 составили пациенты с ИБС и СД2, группу 2 – пациенты с ИБС. В группу контроля вошло 30 здоровых пациентов. В результате исследования установлена связь более высоких показателей ГЦ у пациентов группы 1 при наличии генотипа ТТ в сравнении с группой контроля. Генотип СС полиморфиз-

ма A1298C гена MTHFR чаще встречался у пациентов с ИБС, независимо от наличия СД2, чем в группе контроля [6].

Poodineh M. et al. включили в исследование 136 пациентов с СД2 и 151 здоровых жителей Ирана. В результате генотипирования выявлена связь генотипа CC и аллеля C полиморфизма A1298C с риском развития СД2. В отношении полиморфизма C677T генотип CC и аллель C явились факторами риска развития СД2 [11].

В литературе встречаются исследования, доказывающие связь каждого генотипа и аллеля полиморфизма C677T с развитием СД2.

Husakova J. et al. наблюдали 113 пациентов с СД2 или СД1 типа, имеющих хроническую критическую ишемию нижних конечностей (ХКИНК) с хроническими язвами стопы, которые получали лечение аутологичными клетками. Пациентов разделили на две группы – с высокой ампутацией конечности и без ампутации – и наблюдали 2 года. Самым важным предиктором высокой ампутации оказался гомо- и гетерозиготный полиморфизм A1298C гена MTHFR. Установленный полиморфизм также был связан с конечными стадиями хронической почечной болезни (ХБП) [15].

В исследовании NURSE Study проведенном среди 273 медсестер в возрасте 22–57 лет без подтвержденных хронических заболеваний генотип CT гена MTHFR C677T встречался в 51,6 % случаев, CC и TT – в 9,2 % и 35,2 % соответственно. Лица с генотипом TT и CT имели более высокий уровень инсулина, чем лица с генотипом CC. Индекс инсулинорезистентности НОМА был значительно выше у лиц-носителей аллеля T. Авторы также изучали влияние супплементации (фолиевой кислотой и витами-

ном B₁₂) на индекс НОМА. Он оказался ниже в случае приема перечисленных выше препаратов у пациентов всех генотипических групп [10].

Ряд исследований доказывает влияние полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR на другие патологии. Доказана связь полиморфизма C677T с воспалительными заболеваниями, такими как псориаз и неспецифический язвенный колит. Оба полиморфизма вовлечены в развитие ревматоидного артрита у пациентов кавказского и азиатского происхождения. Также установлена связь полиморфизмов указанных генов с развитием онкологических заболеваний – рака легкого, рака шейки матки, молочной железы, ротоглотки, неходжжкинской лимфомы [18].

В то же время Khalighi K. et al. акцентируют внимание на противоположном эффекте мутации C677T и A1298C гена MTHFR на системное воспаление. Среди 292 пациентов, включенных в исследование, дикий генотип MTHFR 677 CC обнаружен у 129 человек, дикий генотип MTHFR 1298 AA – у 117. Статистических отличий между генотипами у пациентов с СД, СС3 и артериальной гипертензией (АГ) не выявлено. Генотип MTHFR 1298 CC встречался только у пациентов с генотипом MTHFR 677 CC, а генотип MTHFR 677 TT – только у пациентов с генотипом MTHFR 1298 AA. Авторы оценивали системное воспаление двумя показателями – соотношением количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). В случае мутации MTHFR C677T у пациентов с диким генотипом, NLR и PLR были значительно выше, чем в других генотипических вариантах. В то время, как при мутации MTHFR A1298C дикий генотип был связан с более низкими показателями

NLR и PLR [13]. В этом контексте необходимо помнить, что ОА и СД2 также являются заболеваниями воспалительного характера.

Ших Е. В. и Путинцева А. В. при обследовании 194 женщин в возрасте от 20 до 38 лет проводили анализ генов ферментов фолатного цикла, сравнивая их с уровнем фолатов, витамина В₁₂ и ГЦ в крови. Получены статистически значимые данные о связи генотипов MTHFR-677TT, MTR-2756GG с низкими средними уровнями фолатов, витамина В₁₂ и высоким уровнем ГЦ, а генотипов MTHFR-1298CC, MTHFR-1298AC, MTR-2756AG, MTRR-66GG с низким уровнем фолатов и повышенным уровнем ГЦ [8].

Многие исследования подчеркивают, что прием витаминов С, D, E, В₁, В₁₂, фолатов, α-липоевой кислоты, лютеина, АЦЦ и бетаина может улучшить эндотелиальную дисфункцию. Метформин, глипизид и омега-3, самые частые препараты, назначаемые при СД2, нарушают всасывание В₁₂ [17]. У MTHFR-дефицитных пациентов снижение уровня ГЦ может быть достигнуто не только приемом фолиевой кислоты, но и бетаина, также известно как триметилглицин – донор метильных групп [12].

Mottaghi T. et al. разделили 80 пациентов с подтвержденной диабетической полинейропатией на две группы. Интервенционная группа принимала фолиевую кислоту в дозе 1 мг в сутки, а группа контроля – плацебо в течение 16 недель. Пациенты были классифицированы в зависимости от генотипа с целью оценки супплементации, основанной на мутации С677Т MTHFR. В интервенционной группе 47,5 % имели генотип СС, в группе контроля – 52,5 %. После 16-недельной супплементации фолиевой кислотой отмечены изменения уровня ГЦ и фолиевой

кислоты. Уровень витамина В₁₂ в плазме не отличался в зависимости от генотипа С677Т MTHFR. Снижение ГЦ коррелировало с увеличением содержания фолиевой кислоты в крови интервенционной группы. Также отмечено некоторое снижение выраженности полинейропатии на основании электромиографии (ЭМГ) в интервенционной группе [19].

Исследования мутаций MTRR и MTR, к сожалению, не столь многочисленны, как MTHFR.

MTRR – фермент, участвующий в восстановлении функции MTR, фермента, необходимого для метилирования ГЦ. MTRR вовлечена в метаболизм метионина, играющего роль в синтезе белков, 1-углеродных соединений, метилировании ДНК и синтез нуклеиновых кислот [5]. MTRR – флавопротеин, его ген находится на 5 хромосоме. Полиморфизмы этого гена вместе с генами II и V факторов свертываемости крови увеличивают риск развития тромбофилии. Отмечается также его связь с атеросклерозом и тромбозами [5]. Самый частый полиморфизм этого гена А66G – замена аденина (А) на гуанин (G) в позиции 66, в результате чего изолейцин заменяется метионином в позиции 22. Следствием этой замены является снижение активности фермента в 4 раза, что в свою очередь связывают с ГГЦ и ССЗ. Клинически это может сопровождаться осложнениями беременности (поздние гестозы, отслойка плаценты, невынашивание беременности) и нарушениями развития плода [6].

Елькомов В. А. с соавт. сравнили группу 130 пациентов, страдающих ИБС с 39 здоровыми мужчинами. Молекулярно-генетическое обследование включало оценку 12 генов, потенциально связанных с развитием тромботических

осложнений. У больных с ИБС обнаружено значимое преобладание лишь гетерозиготы генотипа A66G гена MTRR [1].

Левашова О. А. с соавт. провели генотипирование среди пациентов с ишемическим инсультом, разделив их на две группы в зависимости от тяжести инсульта, оцененной по шкале NIHSS. Группу контроля составили здоровые доноры. Ни один из генотипов и аллелей генов фолатного цикла не показал различий в исследуемых группах [2].

Сходные результаты отмечены в исследовании Wang J. et al. Проведя метаанализ 13 статей о концентрации ГЦ, генотипах A1298C MTHFR, A66G MTRR, авторы не выявили связи уровня ГЦ ни с одной мутацией [7].

В то же время Цыганенко О. В. с соавт. получили противоположные результаты. Среди 141 пациента с ишемическим инсультом в молодом возрасте носителями мутации A66G MTRR оказались 83,7 % человек. Носители мутации были значительно моложе лиц без мутации. У этих же пациентов также достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия [7].

MTR, как было упомянуто выше, играет важную роль в повторном метилировании ГЦ. Самый распространенный полиморфизм этого гена – A2756G – замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 2756, что связано с заменой аспарагиновой кислоты на глицин в позиции 919. Эта мутация связана с атерогенезом и врожденными аномалиями развития сердечно-сосудистой системы у плода. Согласно Смолькову И. В. с соавт. у пациентов с атеросклерозом периферических артерий повышена частота гомозиготного GG генотипа A2756G и аллели G [5].

Нами обследован 31 пациент с ОА с ХИНК в стадии ишемии 2б, 3 и 4

по Фонтейну-А. В. Покровскому и изучено влияние полиморфизмов фолатных генов на характер и распространенность окклюзионно-стенотического процесса, а также на результаты реваскуляризирующих операций. Выявлена связь генотипа AA гена MTR (A2756G) с необходимостью повторного оперативного вмешательства в раннем и ближайшем послеоперационных периодах. Пациентам с генотипами AA-AC гена MTHFR (A1298C) и CC-CT гена MTHFR (C677) чаще требовалось выполнить высокую ампутацию в раннем и ближайшем послеоперационных периодах. Статистически значимой зависимости распространенности окклюзионно-стенотического процесса от полиморфизма исследуемых генов не получено [3].

Таким образом, результаты исследования ГЦ и ее связи с мутациями в генах фолатного цикла весьма противоречивы. На ее развитие оказывают влияние не только молекулярно-генетические изменения, но также образ жизни и алиментарные навыки людей. С 1969 г. ГЦ считается аминокислотой, вовлеченной в развитие ОА. С тех же пор разрабатываются методы коррекции ГЦ, в основном супплементацией фолиевой кислотой и витаминами группы В. В последнее время получены данные о том, что прием фолиевой кислоты значительно снижает прогрессирование толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий, риск ССЗ у пациентов с хронической почечной болезнью и риска инсульта [14]. Не изученным остается значение ГЦ у пациентов с ОА нижних конечностей, сочетающемся с СД2, концентрация ГЦ в плазме в зависимости от стадии ишемии, влияние ГЦ на локализацию, распространенность и интенсивность развития ОА, а также ее роль в прогнозировании

течения послеоперационного периода. В этом контексте обоснованным является ранее генотипирование пациентов с целью исключения дополнительных факторов риска, более строгого и частого контроля, что приведет к меньшему количеству осложнений ОА и СД2 и повышению качества жизни этой группы пациентов.

Литература

1. Елыкомов, В. А. Тромботические события и состояние тромботической готовности у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. А. Елыкомов, Е. А. Номоконова, А. А. Ефремушкина // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 3 (11). – С. 53–57.

2. Левашова, О. А. Анализ уровня гомоцистеина и распространенность генетического полиморфизма генов фолатного цикла у больных ишемическим инсультом / О. А. Левашова, И. Г. Золкорняев // Здоровье и образование в XXI в. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 97–99.

3. Обухович, А. Р. Влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на исходы хирургического лечения атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, С. В. Ждонец // Хирургия Беларуси – состояние и развитие: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12–13 окт. 2023 г. / под ред. Г. Г. Кондратенко, О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2023. – С. 355–357.

4. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии / А. М. Иванов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 137–146. – doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.

5. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии периферического атеросклероза в этнических группах Республики Адыгея / И. В. Смольков [и др.] // Вестник АГУ. – 2017. – № 1 (196). – С. 72–80.

6. Уровень гомоцистеина и полиморфизмы генов фолатного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Э. В. Давыдчик [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 690–695.

7. Цыганенко, О. В. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионинсинтазы-редуктазы A66G / О. В. Цыганенко, Л. И. Волкова, А. М. Алашеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (4). – С. 25–29. – doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29.

8. Ших, Е. В. Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла: распространенность, взаимосвязь с уровнем гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ плазмы крови / Е. В. Ших, А. В. Путинцева // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 104–111. – doi: 10.18565/aig.2022.3.104-111.

9. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls / С. Xuan [et al.] // Archives of Medical Research. – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 677–685. – doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.

10. Association of MTHFR C677T polymorphism with insulin resistance, results of NURSE Study (Nursing Unadequainted Related Stress Etiologies) / M. Kheradmand [et al.] // J Diabetes Metab Disord. – 2017. – Vol. 16. – P. 22. – doi: 10.1186/s40200-017-0303-9. Collection 2017.

11. Association of two methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the risk of type 2 diabetes in south-east of Iran / M. Pooduneh [et al.] // Rep Biochem Mol Biol. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 178–183.

12. Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults / X. Lu [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 362. – doi: 10.3390/nu14020362.

13. Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial / I. Baumgartner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 14. – P. 1563–1572. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.

14. Effect of MTHFR A1298C and MTRR A66G genetic mutations on homocysteine levels in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis / J. Wang [et al.] // Journal of translational internal medicine. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 220–229.

15. Factors influencing the risk of major amputation in patients with diabetic foot ulcers

treated by autologous cell therapy / J. Husakova [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 3954740. – doi: 10.1155/2022/3954740. eCollection 2022. ID 3954740.

16. *Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age* / A. Sakowicz [et al.] // *Biochemical Genetics.* – 2013. – Vol. 51. – P. 230–242. – doi: 10.1007/s10528-012-9558-5.

17. *Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy* / C. Shi [et al.] // *Eye and vision.* – 2020. – Vol. 7. – P. 33. – doi: 10.1186/s40662-020-00199-y. eCollection 2020.

18. *Raghubeer, S. Methyltetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks* / S. Raghubeer, T. E. Matsha // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4562. – doi: 10.3390/nu13124562.

19. *The MTHFR C677T polymorphism influences the efficacy of folic acid supplementation on the nerve conduction studies in patients with diabetic polyneuropathy; a randomized, double blind, placebo-controlled study* / T. Mottaghi [et al.] // *Journal of research in medical sciences.* – 2019. – Vol. 24. – P. 36. – doi: 10.4103/jrms.JRMS_774_18. eCollection 2019.

20. *The role of genetics in coronary artery bypass surgery patients under 30 years of age* / S. Sarikaya [et al.] // *Cardiovascular journal of Africa.* – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 77–80. – doi: 10.5830/CVJA-2016-042.

References

1. *Elykomov, V. A. Tromboticheskie sobytija i sostojanie tromboticheskoj gotovnosti u pacientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca* / V. A. Elykomov, E. A. Nomokonova, A. A. Efremushkina // *Bjulleten' medicinskoj nauki.* – 2018. – № 3 (11). – S. 53–57.

2. *Levashova, O. A. Analiz urovnja gomocisteina i rasprostranennost' geneticheskogo polimorfizma genov folatnogo cikla u bol'nyh ishemicheskimi insul'tom* / O. A. Levashova, I. G. Zolkornjaev // *Zdorov'e i obrazovanie v XXI v.* – 2017. – T. 19, № 1. – S. 97–99.

3. *Obuhovich, A. R. Vlijanie polimorfizmov genov folatnogo cikla na ishody hirurgicheskogo lechenija ateroskleroticheskogo porazhenija arterij nizhnih konechnostej* / A. R. Obuhovich, N. N. Ioskevich, S. V. Zhdonec // *Hirurgija Belarusi – sostojanie i razvitie: sb. materialov nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem i XVII Sezda hirurov Respubliki Belarus, Mogilev, 12–13 okt. 2023 g.* /

pod red. G. G. Kondratenko, O. O. Rummo, A. I. Protasevicha. – Minsk, 2023. – S. 355–357.

4. *Polimorfizm genov folatnogo cikla kak faktor riska formirovanija gipergomocisteinemii* / A. M. Ivanov [et al.] // *Analiz riska zdorovju.* – 2020. – № 4. – S. 137–146. – doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.

5. *Rol' polimorfizmov genov folatnogo cikla v razvitii perifericheskogo ateroskleroza v jetnicheskikh gruppah Respubliki Adygeja* / I. V. Smol'kov [et al.] // *Vestnik AGU.* – 2017. – № 1 (196). – S. 72–80.

6. *Uroven' gomocisteina i polimorfizmy genov folatnogo obmena u pacientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca i saharnym diabetom 2 tipa* / Je. V. Davydchik [et al.] // *Neotlozhnaja kardiologija i kardiovaskuljarnye riski.* – 2019. – T. 3, № 2. – S. 690–695.

7. *Cyganenko, O. V. Klinicheskie osobennosti ishemicheskimi insul'tov v molodom vozraste pri nositel'stve polimorfizma metionin-sintazy-reduktazy A66G* / O. V. Cyganenko, L. I. Volkova, A. M. Alashev // *Nevrologija, nejropsihijatrija, psihosomatika.* – 2021. – № 13 (4). – S. 25–29. – doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29.

8. *Shih, E. V. Polimorfizmy genov fermentov folatnogo cikla: rasprostranennost', vzaimosvjaz' s urovnem gomocisteina, folievoj kisloty i vitamina B₁₂ plazmy krovi* / E. V. Shih, A. V. Putinceva // *Akusherstvo i ginekologija.* – 2022. – № 3. – S. 104–111. – doi: 10.18565/aig.2022.3.104-111.

9. *Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls* / C. Xuan [et al.] // *Archives of Medical Research.* – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 677–685. – doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.

10. *Association of MTHFR C677T polymorphism with insulin resistance, results of NURSE Study (Nursing Unadequainted Related Stress Etiologies)* / M. Kheradmand [et al.] // *J Diabetes Metab Disord.* – 2017. – Vol. 16. – P. 22. – doi: 10.1186/s40200-017-0303-9. eCollection 2017.

11. *Association of two methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the risk of type 2 diabetes in south-east of Iran* / M. Poodneh [et al.] // *Rep Biochem Mol Biol.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 178–183.

12. *Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults* /

X. Lu [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 362. – doi: 10.3390/nu14020362.

13. *Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial* / I. Baumgartner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 2, № 72 (14). – P. 1563–1572. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.

14. *Effect of MHHFR A1298C and MTRR A66G genetic mutations on homocysteine levels in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis* / J. Wang [et al.] // *Journal of translational internal medicine*. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 220–229.

15. *Factors influencing the risk of major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated by autologous cell therapy* / J. Husakova [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3954740. – doi: 10.1155/2022/3954740. eCollection 2022. ID 3954740.

16. *Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age* / A. Sakowicz [et al.] // *Biochemical Genetics*. – 2013. – Vol. 51. – P. 230–242. – doi: 10.1007/s10528-012-9558-5.

17. *Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy* / C. Shi [et al.] // *Eye and vision*. – 2020. – Vol. 7. – P. 33. – doi: 10.1186/s40662-020-00199-y. eCollection 2020.

18. *Raghubeer, S. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks* / S. Raghubeer, T. E. Matsha // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4562. – doi: 10.3390/nu13124562.

19. *The MTHFR C677T polymorphism influences the efficacy of folic acid supplementation on the nerve conduction studies in patients with diabetic polyneuropathy; a randomized, double blind, placebo-controlled study* / T. Mottaghi [et al.] // *Journal of research in medical sciences*. – 2019. – Vol. 24. – P. 36. – doi: 10.4103/jrms.JRMS_774_18. eCollection 2019.

20. *The role of genetics in coronary artery bypass surgery patients under 30 years of age* / S. Sarikaya [et al.] // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 77–80. – doi: 10.5830/CVJA-2016-042.

Поступила 24.11.2023 г.