

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.4.27>

О. В. Панасюк¹, Н. Н. Иоскевич¹, Э. В. Могилевец¹,
М. Н. Курбат¹, О. В. Горчакова¹, Я. И. Новогродская¹,
А. В. Копыцкий¹, П. А. Горячев², Л. В. Лазута²

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИОННО-СТЕНОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АОРТО-ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОГО СЕГМЕНТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

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

Актуальность. Гомоцистеин (Hcy) является аминокислотой, участвующей в формировании атеросклеротических изменений в стенке артерий и способствующей прогрессирующему течению заболеваний артерий нижних конечностей. Полиморфизмы С677Т, А1298С гена метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), А2756G гена метионинсинтазы (MTR) и А66G гена метионинсинтазы-редуктазы (MTRR), участвующие в обмене Hcy, являются наиболее функционально значимыми.

Цель исследования: анализ распределения генетических маркеров А1298С MTHFR, С677Т MTHFR, А2756G MTR, А66G MTRR у пациентов с ЗАНК и оценка их влияния на исходы реваскуляризирующих операций при поражении аорто-подвздошно-бедренного сегмента (АПБС).

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с изолированным, либо сочетанным поражением АПБС и бедренно-подколенно-берцового сегмента. Возраст исследуемых составил 61,5 [59; 66] лет.

Результаты и обсуждение. После генотипирования полиморфизмов установлено, что наиболее распространёнными аллелями для исследуемых генетических маркеров были следующие: для А1298С MTHFR гомозиготный АА – 29 пациентов, для С677Т MTHFR гетерозиготный СТ – 36, для А2756G MTR гетерозиготный аллель АG – 33, для А66G MTRR гетерозиготный аллель АG – 26. В исследуемой группе пациентов была установлена гипергомоцистеинемия – 19,3 [13,9; 23,1] мкмоль/л. Срок наблюдения за пациентами составил 16 [12; 20] месяцев. За данный период наблюдения было выявлено 12 осложнений. Наиболее мощными предикторами оказались наличие гетерозиготного аллеля СТ С677Т, Cys, GSH. Используя данные предикторы, была построена прогностическая модель с чувствительностью 83,33%, специфичностью 81,25% и точностью 81,67%.

Выводы. Среди пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением АПБС большинство оказались носителями гетерозиготных аллелей исследуемых генетических маркеров С677Т MTHFR, А2756G MTR, А66G MTRR, для А1298С MTHFR – гомозиготного аллеля АА (n = 29).

Ключевые слова: заболевания артерий нижних конечностей, реваскуляризация, генетический полиморфизм, аминокислоты, послеоперационные осложнения, гомоцистеин.

O. V. Panasiuk, N. N. Ioskevich, E. V. Mohilevets, M. N. Kurbat, O. V. Gorchakova,
Ya. I. Novogrodskaya, A. V. Kopytsky, P. A. Goryachev, L. V. Lazuta

GENETIC STATUS OF PATIENTS WITH OCCLUSIVE-STENOTIC LESION OF THE AORTO-ILI-FEMORAL SEGMENT AND ITS INFLUENCE ON THE OUTCOMES OF REVASCULARIZING INTERVENTIONS

Relevance. Homocysteine (Hcy) is an amino acid involved in the formation of atherosclerotic changes in the arterial wall and contributes to the progressive course of lower extremity arterial disease. Polymorphisms C677T, A1298C of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, A2756G of the methionine synthase (MTR) gene, and A66G of the methionine synthase reductase (MTRR) gene involved in Hcy metabolism are the most functionally significant.

The aim of the study was to analyze the distribution of genetic markers A1298C MTHFR, C677T MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR in patients with LEAD and assess their impact on the outcomes of revascularization surgeries for lesions of the aorto-ilio-femoral segment.

Materials and methods. The study included 60 patients with isolated or combined lesions of aorto-ilio-femoral and the femoral-popliteal-tibial segments. The age of the subjects was 61.5 [59; 66] years.

Results and discussion. After genotyping of polymorphisms, it was found that the most common alleles for the studied genetic markers were the following: for A1298C MTHFR homozygous AA – 29 patients, for C677T MTHFR heterozygous CT – 36, for A2756G MTR heterozygous allele AG – 33, for A66G MTRR heterozygous allele AG – 26. Hyperhomocysteinemia was established in the study group of patients – 19.3 [13.9; 23.1] $\mu\text{mol/l}$. The follow-up period for patients was 16 [12; 20] months. During this observation period, 12 complications were identified. The most powerful predictors were the presence of the heterozygous CT allele C677T, Cys, GSH. Using these predictors, a prognostic model was developed with a sensitivity of 83.33%, a specificity of 81.25%, and an accuracy of 81.67%.

Conclusions. Most of the patients with occlusive-stenotic lesions of aorto-ilio-femoral segment were carriers of heterozygous alleles of the studied genetic markers C677T MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR, for A1298C MTHFR – the homozygous AA allele ($n = 29$).

Key words: lower extremity arterial disease, revascularization, genetic polymorphism, amino acids, postoperative complications, homocysteine.

В структуре сердечно-сосудистой патологии заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) занимают около 20% [17]. Гомоцистеин (Hcy) является аминокислотой, участвующей в формировании атеросклеротических изменений в стенке артерий и способствующей прогрессирующему течению сердечно-сосудистой патологии, в частности ЗАНК [3, 5]. Данная непротеиногенная, цитотоксичная серосодержащая аминокислота образуется из метионина (Met) в процессе реакций метилирования [3]. Доказано, что Hcy может рассматриваться как предиктор развития неблагоприятных исходов у пациентов с ЗАНК после выполненных реваскуляризирующих операций на магистральных артериях [7].

Полиморфизмы C677T, A1298C гена метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), A2756G гена метионинсинтазы (MTR) и A66G гена метионинсинтазы-редуктазы (MTRR), участвующие в обмене Hcy, являются наиболее функционально значимыми. Наличие данных генетических полиморфизмов ведёт к нарушению обратного метилирования Hcy в Met [3, 5]. Реакцию реметилирования Hcy в Met катализирует цитоплазматический фермент MS/MTR [10]. Данный фермент обеспечивает преобразование Hcy в Met посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина, и фермент MS/MTR переходит в неактивное состояние. Восстановле-

ние функции фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента MTRR. Но основную роль в реметилировании Hcy играет MTHFR. Данный фермент восстанавливает N^{5,10}-метилентетрагидрофолат (N^{5,10}-метилентетрагидрофолат) до N⁵-метилтетрагидрофолата (N⁵-метил-ТНФ), несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования Hcy [3].

При мутации в полиморфизме C677T гена MTHFR происходит замещение цитозина на тимин в 677 положении, что приводит к замене аланина на валин в каталитическом домене белка. В результате этого при низком уровне потребления фолиевой кислоты активность MTHFR падает, что ведёт к нарушению реметилирования Hcy в Met [10]. Полиморфизм C677T гена MTHFR, особенно аллель TT, связан с прогрессирующим течением ЗАНК, диабетической полинейропатии, смертностью от COVID-19 [8, 11, 15].

Мутация в полиморфизме ещё одного гена MTHFR A1298C приводит к замене аденина на цитозин в положении 1298 (A1298C) и вызывает замену глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента (p.Glu429Ala) [13]. Доказано, что полиморфизм A1298C гена MTHFR связан с низким уровнем липопротеидов высокой плотности, который способствует прогрессирующему течению атерогенеза в организме [12].

Одним из важнейших функциональных полиморфных маркеров гена MTR является однонуклеотидная замена аланина на глицин (A2756G). Аллель G этого полиморфного маркера кодирует глицин вместо аспарагина в положении 919 фермента MTR. Такое превращение изменяет пространственную структуру белка и его функции [9]. Установлено, что наличие аллеля GG гена A2756G MTR у молодых пациентов повышает риск развития ишемического инсульта [14].

Наиболее важным полиморфным маркером гена MTRR считается A66G (Ile22Met),

при котором активность данного фермента снижена в 4 раза, что ведет к деметилированию ДНК и накоплению Hcy [16]. Аллель GG гена MTRR A66G ассоциирован с гипергомоцистеинемией (HHcy) у пациентов с ЗАНК [2].

Цель исследования

Анализ распределения генетических маркеров A1298C MTHFR, C677T MTHFR, A2756G MTR, A66G MTRR у пациентов с ЗАНК и оценка их влияния на исходы реваскуляризирующих операций при поражении аорто-подвздошно-бедренного сегмента (АПБС).

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов с изолированным, либо сочетанным поражением АПБС и бедренно-подколенно-берцового сегмента (БПБС). Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 45 лет и старше, верифицированный диагноз ЗПАНК со стадиями хронической артериальной недостаточности (ХАН) IIБ, III, IV, выполненная реваскуляризирующая операция на АПБС, БПБС, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия (1, 2, 3 степень), ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения (функциональный класс (ФК) I, II), перенесённый инфаркт миокарда, сахарный диабет (СД) 1 и 2 тип (компенсация, субкомпенсация), хроническая почечная недостаточность и согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: острая артериальная недостаточность, ХАН I и II А стадии, хроническая сердечная недостаточность II Б и III стадии (ФК III, IV), декомпенсация СД или другой эндокринной патологии, синдром диабетической стопы, хроническая печёночная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового

кровообращения, тяжёлые соматические и инфекционные заболевания в стадии декомпенсации, отсутствие возможности выполнения открытой или рентгенэндоваскулярной реваскуляризации, отказ пациента от участия в исследовании.

Возраст исследуемых составил (медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]) – 61,5 [59; 66] лет. Характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

АПБС в сочетании с бедренно-подколенным шунтированием (БПШ), ангиопластика и стентирование АПБС в сочетании с ЭАЭ из БПБС. Остальные варианты выполненных вмешательств представлены в таблице 3.

Молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов генов MTHFR (rs 1801131), MTHFR (rs 1801133), MTR (rs 1805087), MTTR (rs1801394)

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	n (%)
Количество пациентов	60
Мужской пол (%)	60 (100(93.98;100)%)
Возраст, лет	61,5 [59; 66]
Сахарный диабет (%)	4 (6.67(2.62;15.93)%)
Артериальная гипертензия (%)	56 (93.33(84.07;97.38)%)
Ишемическая болезнь сердца (%)	54 (90(79.85;95.34)%)
Хроническое нарушение мозгового кровообращения (%)	12 (20(11.83;31.78)%)
Реваскуляризация нижней конечности в анамнезе (%)	12 (20(11.83;31.78)%)
Стадия ХАН (%):	
II Б	27 (45(30.74;60.13)%)
III	15 (25(14.21;40.15)%)
IV	18 (30(18.1;45.39)%)

По результатам ангиографии у 40 (66,7%) пациентов было подтверждено изолированное поражение АПБС, у 20 (33,3%) – сочетанное (АПБС и БПБС). Варианты и количество реконструктивно-восстановительных операций при изолированном поражении АПБС представлены в таблице 2.

выполнялся на базе лаборатории молекулярно-генетических методов исследования УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Экстракция геномной ДНК проводилась из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта

Таблица 2. Варианты и количество реваскуляризаций при изолированном поражении аорто-подвздошно-бедренного сегмента

Вариант реваскуляризации	Количество операций n (%)
Балонная ангиопластика в сочетании со стентированием	16 (40)
Аорто-бедренное бифуркационное шунтирование (протезирование)	12 (30)
Эндартерэктомия (ЭАЭ) из АПБС	7 (17,5)
Аорто-бедренное линейное шунтирование (АБЛШ)	4 (10)
Перекрёстное бедренно-бедренное шунтирование	1 (2,5)
Всего	40 (100%)

При сочетанном поражении АПБС и БПБС самыми распространёнными вариантами реваскуляризаций нижних конечностей были ангиопластика и стентирование

реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции.

В режиме «реального времени» посредством термоциклирующей системы

Таблица 3. Варианты и количество реваскуляризации при сочетанном поражении аорто-подвздошно-бедренного и бедренно-подколенно-берцового сегментов

Вариант реваскуляризации	Количество операций n (%)
Ангиопластика и стентирование АПБС в сочетании с БПШ	7 (35)
Ангиопластика и стентирование АПБС в сочетании с ЭАЭ из БПБС	7 (35)
Балонная ангиопластика в сочетании со стентированием АПБС и БПБС	2 (10)
ЭАЭ из АПБС в сочетании с БПШ	2 (10)
Ангиопластика и стентирование в сочетании с бедренно-берцовым шунтированием	1 (5)
АБЛШ в сочетании с БПШ	1 (5)
Всего	20 (100%)

Rotor Gene Q 5 plex HRM в соответствии с протоколами реакции фирмы производителя к указанным полиморфизмам выполнялось генотипирование олигонуклеотидных полиморфизмов SNP rs 1801131 (замена аденина (A) на цитозин (C)) в последовательности 1298 гена MTHFR, rs 1801133 (Ala 222 Val) – замена цитозина (C) на тимин (T) в последовательности 677 гена MTHFR, rs 1805087 – (Asp 919 Gly) – замена аденина (A) на гуанин (G) в последовательности 2756 гена MTR, rs1801394 – (Ile 22 Met) замена аденина (A) на гуанин (G) в последовательности 66 гена MTRR проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически при длине волны 260 нм.

Кроме исследуемых генов, из плазмы крови пациентов были определены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии уровни таких аминокислот как Нсу, цистеин (Cys), цистеинилглицин (CysGly), гамма-GluCys и глутатион (GSH).

Для построения уравнения бинарной регрессии с логит-функцией связи нами был проанализирован 21 показатель: данные анамнеза пациентов, варианты реваскуляризирующих операций, распределение аллелей исследуемых генов и уровни аминокислот, наличие/отсутствие осложнений за период наблюдения.

Статистический анализ данных выполняли при помощи программы STATISTICA 10 и языка программирования R (версии 4.0.1). Описательные статистики категориальных

показателей представлены абсолютными и относительными частотами встречаемости градаций показателей в группах. Для относительных частот строились доверительные интервалы по методу Вильсона (верхние и нижние границы приведены в скобках после относительных частот). Построение и анализ моделей логистической регрессии осуществлялось с использованием пакетов расширения языка R: «base», «ROCR», «boot», «pROC». Пороговым значением уровня статистической значимости являлось $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все реконструктивно-восстановительные вмешательства были выполнены пациентам с поражением АПБС с признаками ХАН.

Распределение полиморфных локусов генов A1298C MTHFR, C677T MTHFR, A2756G MTR, A66G гена MTRR в исследуемой группе пациентов представлено в таблице 4.

Таблица 4. Распределение полиморфных локусов исследуемых генов у пациентов с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента

Ген	Аллель	Количество пациентов n (%)
A1298C MTHFR	AA	29 (48.33(33.72;63.24)%)
	AC	20 (33.33(20.79;48.78)%)
	CC	11 (18.33(9.34;32.85)%)
C677T MTHFR	CC	24 (40(26.38;55.36)%)
	CT	36 (60(44.64;73.62)%)
	TT	0 (0;8.72)%
A2756G MTR	AA	23 (38.33(24.96;53.74)%)
	AG	33 (55(39.87;69.26)%)
	GG	4 (6.67(2.17;18.72)%)
A66G MTRR	AA	20 (33.33(20.79;48.78)%)
	AG	26 (43.33(29.27;58.56)%)
	GG	14 (23.33(12.95;38.36)%)

В исследуемой группе пациентов с поражением АПБС была установлена гипергомоцистеинемия (ННсу). Доказано, что ННсу, наряду с уровнем CysGly, является предиктором развития неблагоприятных исходов у пациентов с ЗАНК, перенесших реваскуляризации [4]. Значения аминокислот представлены в таблице 5.

Таблица 5. Значения анализируемых аминокислот у пациентов с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента

Аминокислота	Значение (мкмоль/л)
Нсу	19,3 [13,9; 23,1]
Cys	393,5 [341,8; 491,1]
CysGly	32,2 [26,4; 39,3]
gGluCys	8,6 [6,5; 10,1]
GSH	4 [3,3; 4,7]

Данные представлены в виде: «медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]».

У пациентов с поражением АПБС в течение 16 [12; 20] месяцев наблюдения, после выполненных реваскуляризирующих операций, было выявлено 12 осложнений: 11 – тромботических окклюзий в зоне вмешательства, 1 – гемодинамически значимый стеноз. Распределение полиморфных локусов исследуемых генов в группе пациентов с диагностированными осложнениями отображено в таблице 6.

Таблица 6. Распределение полиморфных локусов исследуемых генов у пациентов с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента с осложнениями после реконструктивно-восстановительных операций

Ген	Аллель	Количество пациентов n
A1298C MTHFR	AA	5
	AC	5
	CC	2
C677T MTHFR	CC	2
	CT	10
	TT	-
A2756G MTR	AA	6
	AG	6
	GG	0
A66G MTRR	AA	6
	AG	4
	GG	2

При сопоставлении значений аминокислот у пациентов с осложнениями и без, статистически значимые отличия получены по уровню содержания Cys ($p = 0,03$). Установлено, что у пациентов с верифицированным атеросклеротическим поражением артерий уровень Cys ниже в сравнении с группой здоровых лиц [1]. Данные по уровням остальных аминокислот представлены в таблице 7.

На основании исследуемых показателей были построены множества моделей логистической регрессии с несколькими

Таблица 7. Значения анализируемых аминокислот в группе пациентов с атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренного сегмента с осложнениями после реваскуляризирующих вмешательств и без осложнений в послеоперационном периоде

Аминокислота	Значение в группе без осложнений	Значение в группе с осложнениями	p
Нсу	19,4 [14,1; 23,4]	17,1 [13,2; 21,3]	0,32
Cys	420,7 [356,2; 497,8]	332,1 [298,1; 388]	0,03*
CysGlu	33,3 [26,4; 39,5]	31,4 [26,8; 36,1]	0,76
gGluCys	8,6 [6,5; 9,7]	8,7 [6,4; 11,9]	0,85
GSH	3,9 [3,3; 4,5]	4,4 [3,3; 5]	0,31

Данные представлены в виде: «медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль]»; * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни.

предикторами. Из них наилучшими характеристиками обладает модель, характеристики регрессионных коэффициентов которой приведены ниже:

$$P = \exp(z) / [1 + \exp(z)],$$

где $\exp(z)$ – экспонента.

Если $P > p_0$ (где p_0 – т.н. порог отсечения по вероятности), то пациента относят

Таблица 8. Оценки коэффициентов регрессионной модели

Показатель	Оценка регр. коэффициента	Стандартная ошибка регр. коэффициента	z-значение для коэффициента	p для коэффициента
своб. член	0.6302	1.0858	0.5804	0.5616
СТ С677Т МТНFR	1.8361	0.5571	3.2956	0.001
Cys	-0.0095	0.0026	-3.6271	0.0003
GSH	0.4274	0.188	2.2729	0.023

Как видно из таблицы 8, оценки коэффициентов всех предикторов статистически значимы, поэтому линейный предиктор z уравнения логистической регрессии, согласно данной модели будет иметь вид:

$$z = 0.6302 + 1.8361 \times \text{СТ С677Т МТНFR} - 0.0095 \times \text{Cys} + 0.4274 \times \text{GSH}$$

Вероятность наличия осложнения определяется по формуле:

к группе с осложнениями, при $P > p_0$ – к группе без осложнений.

Выбор порога отсечения определяется значениями чувствительности, специфичности и точности классификации. На рисунке 1 представлена ROC-кривая модели:

Площадь (и её 95%-й доверительный интервал) под ROC-кривой составила 0.806 (0.681 – 0.93), что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной

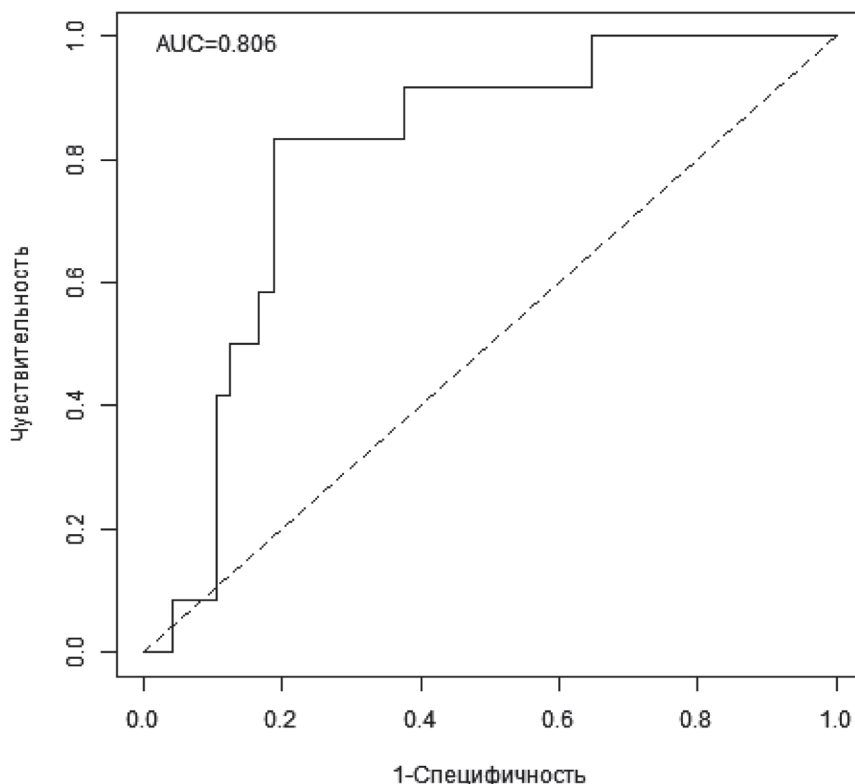


Рисунок 1. ROC-кривая модели

способности построенной модели. В качестве порога отсечения была выбрана вероятность $p_0 = 0,577$. При данном пороге отсечения чувствительность равна $Se = 83,33\%$, специфичность – $Sp = 81,25\%$, точность – $Acc = 81,67\%$.

Логит-преобразование для пороговой вероятности $LP_0 = \ln[p_0/(1 - p_0)]$ даёт нам порог отсечения по линейному предиктору: $LP_0 = 0.3106$. На рисунке 2 представлена бинарная схема классификация моделью (стрелками также указаны порог отсечения линейного предиктора $LP_0 = 0.3106$ и соответствующая пороговая вероятность $p_0 = 0,577$)

Таким образом, если линейный предиктор для конкретного испытуемого больше чем $LP_0 = 0.3106$, то принимается решение об отнесении испытуемого к группе с осложнениями.

Дополнительно была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции

цены: средняя точность классификации составила 77,64%.

Таким образом, среди пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением АПБС большинство оказались носителями гетерозиготных аллелей исследуемых генетических маркёров С677Т МТНFR, А2756G МTR, А66G МTRR, для А1298С МТНFR – гомозиготного аллеля АА ($n = 29$). У пациентов с диагностированными неблагоприятными исходами наиболее распространённым оказался гетерозиготный аллель СТ полиморфного варианта С677Т гена МТНFR. При сравнении значений аминокислот в группе пациентов с осложнениями и без, статистически значимые отличия получены по уровню содержания Cys ($p = 0,03$). Прогностическая модель развития неблагоприятного исхода после выполненной реваскуляризации на АПБС, построенная на таких показателях как наличие гетерозиготного аллеля СТ генетического маркёра С677Т МТНFR и уровней Cys, GSH

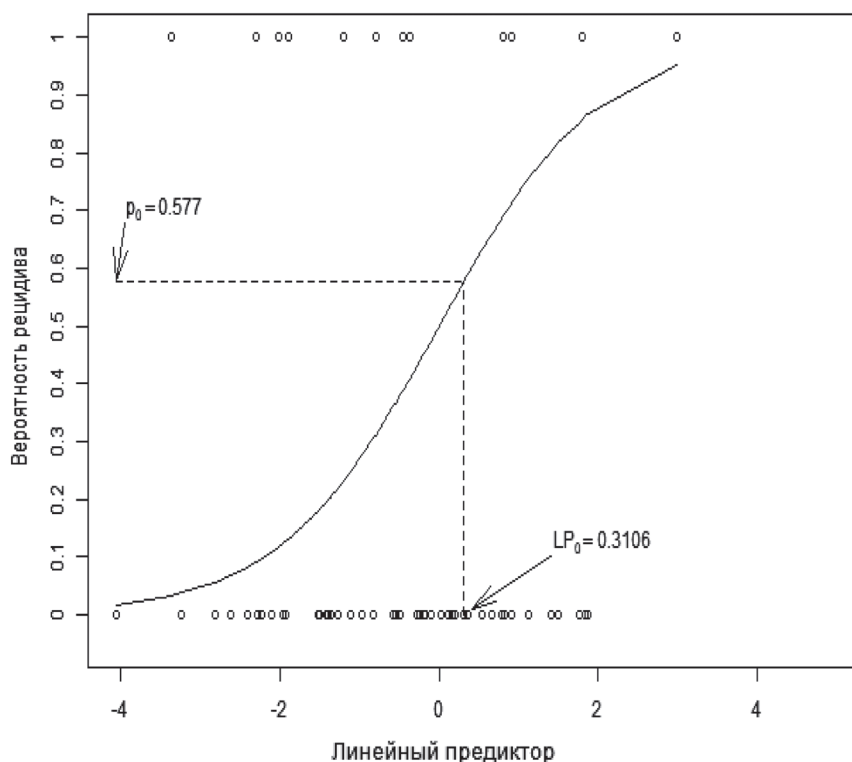


Рисунок 2. Бинарная схема классификация моделью (точки – наблюдаемая классификация, сплошная линия – теоретически предсказанная вероятность отнесения к группе)

обладает следующими характеристиками: чувствительностью = 83,33%, специфичностью = 81,25%, точностью = 81,67%.

Научно-исследовательская работа выполнена в рамках гранта БРФФИ № М21М-049: «Обоснование исследования гомоцистеина и полиморфизма генов фолатного цикла у пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей».

Литература

1. *Горохова, В.Г.* Определение факторов риска атеросклероза / В.Г. Горохова, Э.Э. Кузнецова, А.Г. Курильская и др. // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 6. – С. 105–106.

2. *Кленкова, Н.А.* Особенности аллельного полиморфизма генов метаболизма гомоцистеина и фолатов у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей / Н.А. Кленкова, С.И. Капустин, Н.Б. Салтыкова и др. // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 6. – С. 41–44.

3. *Наумов А.В.* Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. М.: Профессиональные издания; 2013. 312 с.

4. *Панасюк, О.В.* Анализ влияния ревааскуляризации на пул аминокислот и определения его роли в развитии послеоперационных осложнений у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов, А.В. Копыцкий // Военная медицина. – 2022. – № 2. – С. 63–74.

5. *Панасюк, О.В.* Влияние гипергомоцистеинемии на развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов // Здоровоохранение. – 2020. – Т. 875, № 2. – С. 30–35.

6. *Панасюк, О.В.* Возможности холина и его метаболита в коррекции гипергомоцистеинемии снижении развития сердечно-сосудистой патологии / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 904–908.

7. *Панасюк, О.В.* Прогнозирование исходов инфраингвинальных ревааскуляризирующих операций у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Копыцкий // Наука и инновации. – 2022. – № 12. – С. 68–72.

8. *Hamidi, A.K.* Association between MTHFR variant and diabetic neuropathy / A.K. Hamidi, M. Radfar, M.M. Amoli // Pharmacol. Rep. – 2018. – V. 70, № 1. – P. 1–5.

9. *Hosseini, M.* Role of polymorphism of methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase (MTR) A2756G and breast cancer risk / M. Hosseini // Pol. J. Pathol. – 2013. – V. 64, № 3. – P. 191–195.

10. *Joachim, E.* The methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C > T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism / E. Joachim, N.A. Goldenberg, T.J. Bernard et al. // Thromb. Res. – 2013. – V. 132, № 2. – P. 170–174.

11. *Khandanpour, N.* Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis / N. Khandanpour, G. Willis, F.J. Meyer et al. // J. Vasc. Surg. – 2009. – V. 49, № 3. – P. 711–718.

12. *Mahesh, M.* Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) A1298C Polymorphism with Lower High-Density Lipoprotein Cholesterol Level / M. Mahesh, G. Cheng, K. Khalighi // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2019. – V. 49, № 2. – P. 232–236.

13. *Marini, N.J.* The prevalence of folate-remedial MTHFR enzyme variants in humans / N.J. Marini, J. Gin, J. Ziegler et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – V. 105, № 23. – P. 8055–8060.

14. *Mialovytska, O.* Analysis of relationship between polymorphism of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) genes in the development of ischemic stroke in young patients / O. Mialovytska, Y. Nebor // Georgian Med. News. – 2021. – V. 319, № 10. – P. 87–92.

15. *Ponti, G.* COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence / G. Ponti, L. Pastorino, M. Manfredini et al. // J. Clin. Lab. Anal. – 2021. – V. 35, № 7. – P. 1–7.

16. *Rai, V.* Analysis of methionine synthase reductase polymorphism (A66G) in Indian Muslim population / V. Rai, U. Yadav, P. Kumar, S.K. Yadav // Indian. J. Hum. Genet. – 2013. – V. 19, № 2. – P. 183–187.

17. *Townsend, N.* Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232–3245.

References

1. *Gorohova, V.G.* Opredelenie faktorov riska ateroskleroza / V.G. Gorohova, E.E. Kuznecova, A.G. Kuril'skaya i dr. // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. – 2004. – № 6. – S. 105–106.

2. *Klenkova, N.A.* Osobennosti allel'nogo polimorfizma genov metabolizma gomocisteina i folatov u bol'nyh s aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej / N.A. Klenkova, S.I. Kapustin, N.B. Saltykova i dr. // Vestn. hirurgii im. I.I. Grekova. – 2009. – T. 168, № 6. – S. 41–44.

3. Naumov A.V. Gomocistein. Mediko-biologicheskie problemy. M.: Professional'nye izdaniya; 2013. 312 s.

4. Panasyuk, O.V. Analiz vliyaniya revaskulyarizatsii na pul aminokislot i opredeleniya ego roli v razvitii posleoperacionnyhoslozhnenij u pacien-tov s zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej / O.V. Panasyuk, E.V. Mogilevec, A.V. Naumov, A.V. Kopyckij // Voennaya medicina. – 2022. – № 2. – S. 63–74.

5. Panasyuk, O.V. Vliyanie gipergomocisteinemii na razvitie obliteriruyushchego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej / O.V. Panasyuk, E.V. Mogilevec, A.V. Naumov // Zdravoohranenie. – 2020. – T. 875, № 2. – S. 30–35.

6. Panasyuk, O.V. Vozmozhnosti holina i ego metabolita v korrektsii gipergomocisteinemii snizhenii razvitiya serdechno-sosudistoj patologii / O.V. Panasyuk, E.V. Mogilevec, A.V. Naumov // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. – 2020. – T. 4, № 1. – S. 904–908.

7. Panasyuk, O.V. Prognozirovanie iskhodov infraingvinal'nyh revaskulyariziruyushchih operacij u pacientov s zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej / O.V. Panasyuk, E.V. Mogilevec, A.V. Kopyckij // Nauka i innovacii. – 2022. – № 12. – S. 68–72.

8. Hamidi, A.K. Association between MTHFR variant and diabetic neuropathy / A.K. Hamidi, M. Radfar, M.M. Amoli // Pharmacol. Rep. – 2018. – V. 70, № 1. – P. 1–5.

9. Hosseini, M. Role of polymorphism of methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase (MTR) A2756G and breast cancer risk / M. Hosseini // Pol. J. Pathol. – 2013. – V. 64, № 3. – P. 191–195.

10. Joachim, E. The methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C > T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pe-

diatric population with incident thromboembolism / E. Joachim, N.A. Goldenberg, T.J. Bernard et al. // Thromb. Res. – 2013. – V. 132, № 2. – P. 170–174.

11. Khandanpour, N. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis / N. Khandanpour, G. Willis, F.J. Meyer et al. // J. Vasc. Surg. – 2009. – V. 49, № 3. – P. 711–718.

12. Mahesh, M. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) A1298C Polymorphism with Lower High-Density Lipoprotein Cholesterol Level / M. Mahesh, G. Cheng, K. Khalighi // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2019. – V. 49, № 2. – P. 232–236.

13. Marini, N.J. The prevalence of folate-remedial MTHFR enzyme variants in humans / N.J. Marini, J. Gin, J. Ziegler et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – V. 105, № 23. – P. 8055–8060.

14. Mialovytska, O. Analysis of relationship between polymorphism of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) genes in the development of ischemic stroke in young patients / O. Mialovytska, Y. Nebor // Georgian Med. News. – 2021. – V. 319, № 10. – P. 87–92.

15. Ponti, G. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence / G. Ponti, L. Pastorino, M. Manfredini et al. // J. Clin. Lab. Anal. – 2021. – V. 35, № 7. – P. 1–7.

16. Rai, V. Analysis of methionine synthase reductase polymorphism (A66G) in Indian Muslim population / V. Rai, U. Yadav, P. Kumar, S.K. Yadav // Indian. J. Hum. Genet. – 2013. – V. 19, № 2. – P. 183–187.

17. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 3232–3245.

Поступила 14.06.2023 г.