

ПОЛИМОРФИЗМ C677T В ГЕНЕ МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Н. П. Митьковская^{1*}, Е. М. Балыш¹, А. А. Гусина², Т. В. Статкевич¹

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

² Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», 220053, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Орловская, 66

Цель: выявить клинико-лабораторные особенности течения заболевания у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и носительством полиморфизма C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы.

Материал и методы. Обследован 81 пациент с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Используются клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Заключение. Среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST удельный вес лиц с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТТФР составил 30% испытуемых (генотип 677CC), с гетерозиготным носительством — 58,02% (генотип 677CT). Для пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТНFR были характерны более высокие значения уровня Big эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови в сравнении с лицами с генотипом 677CC — 10,7 (4,5–14,5) пг/мл, 27 (20–28) мкмоль/л и 2,7 (2,2–3,8) пг/мл, 17 (14–20) мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$. Выявлена положительная умеренной силы корреляция между носительством полиморфных аллелей МТНFR C677T и уровнями гомоцистеина ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и Big эндотелина-1 ($r = 0,45$, $p < 0,05$) в исследуемой когорте. У пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТТФР значимо чаще инфаркт миокарда осложнялся развитием рецидивирующих коронарных событий в сравнении с группами с гетерозиготным носительством и отсутствием полиморфных аллелей в данном гене — 88,9% ($n = 8$) против 42,55% ($n = 20$), $\chi^2 = 6,5$, $p < 0,05$ и 28% ($n = 7$), $\chi^2 = 10,0$, $p < 0,01$ соответственно.

Ключевые слова: метилентетрагидрофолатредуктаза, генетический полиморфизм, гомоцистеин, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: Исследование выполнялось в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить технологию выбора реперфузионной тактики и профилактических мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с высоким риском ретромбоза в раннем и отдаленном постинфарктном периоде»

Для цитирования: Митьковская Н. П., Балыш Е. М., Гусина А. А., Статкевич Т. В. Полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(4): 76–81. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-76-81>

C677T POLYMORPHISM IN THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

N. P. Mitkovskaya^{1*}, E. M. Balysh¹, A. A. Gusina², T. V. Statkevich¹

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

² The Mother and Child National Research Center, 66, Orlovskaya str., Minsk, 220053, Republic of Belarus

The aim of the study was to identify clinical and laboratory features of the disease in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation and C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene.

Material and Methods. A total of 81 patients with ST-segment elevation myocardial infarction were examined. Clinical, laboratory, instrumental, and statistical methods were used.

Conclusion. Among patients with ST-segment elevation myocardial infarction, the proportion of persons with homozygous carriership of polymorphic alleles in the MTHFR gene was 30% (genotype 677CC); and 58.02% (genotype 677CT) of patients were heterozygous carriers. Patients with homozygous carriership of polymorphic alleles in the MTHFR gene were characterized by higher values of Big endothelin-1 and homocysteine in serum compared with persons with genotype 677CC: 10.7 (4.5–14.5) pg/mL, 27 (20–28) $\mu\text{mol/L}$, and 2.7 (2.2–3.8) pg/mL, and 17 (14–20) $\mu\text{mol/L}$, respectively, $p < 0.05$. A positive moderate force correlation was found between the carriership of polymorphic alleles MTHFR C677T and homocysteine levels ($r = 0.42$, $p < 0.05$) and Big endothelin-1 ($r = 0.45$, $p < 0.05$) in the cohort under study. In patients with homozygous carriership of polymorphic alleles in the MTHFR gene, myocardial infarction was significantly more often

complicated by the development of recurrent coronary events in comparison with groups with heterozygous carriership and the absence of polymorphic alleles in this gene: 88.9% ($n=8$) versus 42.55% ($n=20$), $\chi^2=6.5$, $p<0.05$ and 28% ($n=7$), $\chi^2=10.0$, $p<0.01$ respectively.

Keywords: methylenetetrahydrofolate reductase, gene polymorphism, homocysteine, myocardial infarction with ST segment elevation

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the study was conducted in a framework of the innovative project titled “The development and implementation of the technology for selection of reperfusion tactics and prophylactic measures in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation with high risk of rethrombosis in the early and long-term post-infarction period

For citation: Mitkovskaya N. P., Balysh E. M., Gusina A. A., Statkevich T. V. *C677T Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. Siberian Medical Journal. 2018; 33(4): 76–81. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-76-81>

Введение

Метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) — это фермент, занимающий ключевое место в метаболизме фолиевой кислоты, катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина. Ген МТГФР локализован на хромосоме 1p36.3. Наиболее изучена мутация, при которой нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т). Такой вариант полиморфизма МТГФР обозначается как мутация *C677T* [1–3]. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип *677TT*), отмечается термолабильность МТГФР, сопровождающаяся снижением активности фермента примерно до 35% от среднего значения, что проявляется повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови на 20% [2, 3]. Причинами гипергомоцистеинемии являются нарушения метаболизма гомоцистеина, обусловленные генетическими дефектами, приводящими к дефициту или функциональной недостаточности ключевых ферментов, или дефицитом витаминов B_9 и B_{12} [1].

Гомоцистеин — это природная серосодержащая аминокислота, продукт метаболизма метионина. Основными ферментами, обеспечивающими трансформацию гомоцистеина в организме в присутствии витаминов B_9 , B_{12} и фолиевой кислоты, являются МТГФР и цистатион- β -синтетаза [4–7]. В плазме крови присутствует 1–2% свободного гомоцистеина, около 80% связывается с белками плазмы крови, примерно 20% находится в окисленном состоянии, преимущественно в виде смешанного дисульфида цистеинилгомоцистеина и гомоцистеина [4, 8].

Повреждающее действие гомоцистеина реализуется за счет прямого и косвенного механизмов. Первый включает нарушение процессов метилирования в клетках вследствие накопления S-аденозилгомоцистеина, что сопровождается нарушением синтеза нуклеиновых кислот и белков, повреждением структуры хроматина, изменением экспрессии генов, недостаточной репарацией поврежденных белков. Косвенный механизм характеризуется индукцией оксидативного стресса и образованием активных форм кислорода. Гипергомоцистеинемия вызывает повреждение клеток сосудистой эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повышает экспрессию и активность ключевых маркеров воспаления и атерогенеза, уязвимость суще-

ствующих атеросклеротических бляшек. Другие эффекты гомоцистеина включают нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, взаимодействие с факторами транскрипции, окисление липопротеидов низкой плотности, снижение эндотелийзависимой вазодилатации [1, 7]. Влияние гипергомоцистеинемии на коагуляционный каскад проявляется в активации прокоагулянтных факторов и ингибировании антикоагулянтной и фибринолитической систем [1].

Цель исследования: выявить клинико-лабораторные особенности течения заболевания у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST и носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР.

Материал и методы

В исследование включен 81 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST. В результате выявления носительства мутантных аллелей в гене МТГФР пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: с генотипом *677CC* ($n=25$), с генотипом *677CT* ($n=47$) и с генотипом *677TT* ($n=9$). При оценке распространенности основных кардиоваскулярных факторов риска в исследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1). Исследуемые группы также не различались по медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения и видам реперфузионной терапии.

Для детекции мутации *C677T* в гене 5,10-МТГФР использовали набор Pronto ThromboRisk™ фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль). В этом наборе для идентификации мутации применяется метод амплификации и гибридизации с аллельспецифичными олигонуклеотидами с последующей визуализацией продуктов гибридизации с помощью иммуноферментного анализа [9].

В рамках изучения течения ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов с носительством полиморфизма *C677T* в гене МТГФР производилась оценка частоты развития рецидивирующих коронарных событий (РКС) в течение 28 суток от начала заболевания. В качестве РКС рассматривались рецидивирующая ишемия, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий ИМ. К проявлениям рецидивирующей ишемии относили сочетание наличия ангинозного статуса в течение не менее 15 мин с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде появления «новых» девиаций сегмента ST [10]. Диагноз

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатели	Генотип 677CC (n=25)	Генотип 677CT (n=47)	Генотип 677TT (n=9)
Возраст, лет; M (95% ДИ)	57,92 (95%ДИ 53,37–62,46)	60,62 (95% ДИ 57,54–63,69)	53,11 (95% ДИ 43,06–63,16)
Мужской пол, % (n)	80 (20)	82,98 (39)	100 (9)
Курение, % (n)	24 (6)	38,29 (18)	55,56 (5)
АГ, % (n)	88 (22)	89,36 (42)	88,89 (8)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	8 (2)	6,38 (3)	33,33 (3)
СД, % (n)	20 (5)	12,77 (6)	33,33 (3)
ИМТ>25 кг/м ² ; % (n)	68 (17)	74,47 (35)	88,89 (8)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Среднегрупповые показатели системы гемостаза в исследуемых группах

Показатели	Генотип 677CC (n=25)	Генотип 677CT (n=47)	Генотип 677TT (n=9)
Д-димеры, мкг/мл; Me (25–75%)	0,22 (0,04–1,42)	1,42 (0,82–1,42)	0,93 (0,09–2,95)
ПАП-комплекс, мкг/л; Me (25–75%)	700 (500–880)	805 (380–955)	1285 (1010–2250)
Антитромбин III, мг/дл; Me (25–75%)	33 (30–42)	31 (29–37)	29 (27–29)

ранней постинфарктной стенокардии устанавливалась в случае наличия у пациента ангинозных приступов в пределах 2 недель после ИМ согласно классификации нестабильной стенокардии E. Braunwald [11]. Рецидивирующий ИМ диагностировался в случае его развития в период от 72 ч до 28 суток от предыдущего при наличии ангинозного приступа, отрицательной динамики на ЭКГ и подъема уровня кардиоспецифических ферментов не менее чем на 20% в сравнении с предыдущим измерением [10, 12].

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Согласно с нормальным распределением количественных признаков проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признака данные представлялись в виде среднего значения признака (M) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае распределения признака, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку по закону нормального распределения проводилось при помощи параметрического однофакторного анализа вариаций (ANOVA), в случае распределения признака, отличного от нормального, — рангового анализа вариаций по Крускалу — Уоллису. При получении значения $p > 0,05$ принимали нулевую гипотезу об отсутствии различий в исследуемых группах. В случае $p < 0,05$ нулевая гипотеза

за отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о различии групп. Различия в величине признаков оценивали на основании критерия z. Проводилась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 . Для выявления взаимосвязи двух признаков выполнялся корреляционный анализ. Для исследования взаимосвязи количественных признаков независимо от вида их распределения, а также количественного и качественного порядкового признака применялся непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Различия считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза более 95% [13].

Результаты

При наблюдении пациентов исследуемых групп получены данные о более частом развитии РКС в группе пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей 5,10-МТГФР — генотип MTHFR 677TT — 88,9% (n=8), чем в группах с генотипами MTHFR 677CT и MTHFR 677CC — 42,55% (n=20), $\chi^2=6,5$, $p < 0,05$ и 28% (n=7), $\chi^2=10,0$, $p < 0,01$ соответственно.

При сравнении среднегрупповых значений таких показателей системы гемостаза, как Д-димеры, плазмин- α^2 -антиплазминовый комплекс (ПАП) и антитромбин III значимых различий не обнаружено (табл. 2).

Для пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей 5,10-МТГФР (генотип MTHFR 677TT) были характерны более высокие показатели Big эндотелина-1 и гомоцистеина, чем для пациентов с ди-

Таблица 3

Среднегрупповые показатели системы гемостаза в исследуемых группах

Показатель Ме (25–75%)	Генотип 677CC (n=25)	Генотип 677CT (n=47)	Генотип 677TT (n=9)	Критерий Крускала — Уоллиса
Виг эндотелин-1, пг/мл	2,7* (2,2–3,8)	3,75 (2,25–5,35)	10,7 (4,5–14,5)	H=6,91, p=0,032
Гомоцистеин, мкмоль/л	17 (14–20)*	19,5 (16,5–27)	27 (20–28)	H=6,01, p=0,049

Примечание: * статистическая значимость различия показателей при сравнении с группой с генотипом 677TT при $p < 0,05$ ($z=2,6$, $p=0,03$); • статистическая значимость различия показателей при сравнении с группой с генотипом 677TT при $p < 0,05$ ($z=2,44$, $p=0,043$).

ким генотипом *MTHFR* 677CC — 10,7 (4,5–14,5) пг/мл и 27 (20–28) мкмоль/л против 2,7 (2,2–3,8) пг/мл и 17 (14–20) мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$ (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренной силы взаимосвязь уровня гомоцистеинемии с носительством полиморфных аллелей *MTHFR* C677T ($r=0,43$, $p < 0,05$) и уровнем Виг эндотелина-1 ($r=0,43$, $p < 0,05$) у пациентов с крупноочаговым ИМ, включенных в исследование.

Обсуждение

В настоящее время болезни системы кровообращения сохраняют лидирующую позицию в структуре смертности. В связи с этим обстоятельством не ослабевает научный интерес к раскрытию новых предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным исследования, включившего 503 пациента (387 мужчин и 116 женщин), средний возраст которых составил 59,4 лет, были получены данные о независимом влиянии на прогноз таких генетических детерминант, как носительство вариантов генов, кодирующих синтез белков цикла реметилирования гомоцистеина TCN 776 CC, *MTHFR* C677 TT/CT и 1298 AA помимо совокупности клинических факторов риска [14]. В исследовании, включившем 271 пациента с ИМ и 141 здорового индивида в возрасте до 45 лет, были получены данные о более высоком риске атеросклероза у носителей мутантной аллели *MTHFR* [15]. Метаанализ 30 исследований, включивших 8140 пациентов с ИМ и 10 522 здоровых лиц, показал, что полиморфизм *MTHFR* C677T ассоциирован с риском развития ИМ у европейцев молодого и зрелого возраста [16]. По данным метаанализа, 80 исследований, включивших 26 000 случаев и 31 813 контролей, получены данные в пользу увеличения риска ИБС, ассоциированного с генотипом *MTHFR* 677CC, на 14% (95% ДИ 5–24%) [17]. Ранее нами были получены данные, что среди пациентов с ИМ, осложненным РКС, удельный вес лиц с генотипом *MTHFR* 677TT достигал 31,58% и был значимо выше, чем в группе с неосложненным течением заболевания (3,45%, $\chi^2=7,3$; $p < 0,01$) [18].

В настоящем исследовании получены данные о более частом развитии РКС как осложнений ИМ с подъемом сегмента ST на фоне гомозиготного носительства полиморфных аллелей в гене МТТФР в сравнении с гетерозиготным носительством и отсутствием полиморфных аллелей

в данном гене — 88,9% ($n=8$) против 42,55% ($n=20$), $\chi^2=6,5$, $p < 0,05$ и 28% ($n=7$), $\chi^2=10,0$, $p < 0,01$ соответственно.

Мутация 677T гена МТТФР распространена достаточно широко: около 10% в популяции являются мутантными гомозиготами (TT), 47% — неизменными гомозиготами (CC) и 43% — гетерозиготами (CT) [3]. Однако распространенность данной мутации различается в разных этнических когортах. Так, удельный вес носителей мутантной гомозиготы *MTHFR* 677TT в популяции американцев — выходцев из Африки ниже, чем в европейской популяции (1,3 и 12,8% соответственно) [2]. В белорусской популяции гомозиготное носительство мутации C677T гена МТТФР встречается у 10,2% населения, гетерозиготное носительство — у 48% и частота встречаемости нормального генотипа составляет 41,9% [19]. По результатам исследования Gábor Viktor Szabó, посвященного изучению распространенности данного генетического полиморфизма среди пациентов с атеросклерозом и с и без СД, гетерозиготное носительство *MTHFR* C677T встречалось в контрольной группе у 32% исследуемых, тогда как среди пациентов с СД и ИМ этот показатель составил 53,5%, а среди пациентов с ИМ без СД — 55,1%. Частота гомозиготного носительства мутантной аллели TT составила у пациентов с СД и ИМ 16,8%, а в группе пациентов с ИМ без СД — 21,2% [20].

Согласно нашим данным, удельный вес носителей полиморфных аллелей в гене МТТФР у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST составил 30% ($n=25$) для генотипа 677CC, 58,02% ($n=47$) для генотипа 677CT и 11,11% ($n=9$) для генотипа 677TT.

При анализе 26 статей получены данные о повышении риска ИБС на 20–50% при увеличении концентрации гомоцистеина крови на каждые 5 мкмоль/л [21]. Неблагоприятное влияние носительства полиморфных аллелей *MTHFR* C677T реализуется через снижение активности фермента МТТФР и, как следствие, повышение уровня гомоцистеина в крови. По полученным нами данным, в группе пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей (генотип *MTHFR* 677TT) были выявлены более высокие среднегрупповые значения гомоцистеинемии, чем в группе с генотипом *MTHFR* 677CC — 27 (20–28) и 17 (14–20) мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$, а также получены данные о положительной умеренной силы корреляции уровня гомоцистеинемии с носительством полиморфных аллелей *MTHFR* C677T у пациентов с крупноочаговым ИМ ($r=0,43$, $p < 0,05$).

Гипергомоцистеинемия, запуская оксидативный стресс, участвует в повреждении эндотелия сосудов, что может усиливать эндотелиальную дисфункцию. Нами получены данные о наличии умеренной силы корреляционной связи между уровнем гомоцистеина и Big эндотелина-1 в сыворотке крови у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ($r=0,43$, $p<0,05$).

Заключение

Среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST удельный вес лиц с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР составил 30% испытуемых (генотип 677CC), с гетерозиготным носительством — 58,02% (генотип 677CT).

Для пациентов с гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР были характерны более высокие значения уровня Big эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови в сравнении с лицами с генотипом 677CC — 10,7 (4,5–14,5) пг/мл, 27 (20–28) мкмоль/л и 2,7 (2,2–3,8) пг/мл, 17 (14–20) мкмоль/л соответственно, $p<0,05$. Выявлена положительная умеренной силы корреляция между носительством полиморфных аллелей МТНFR C677T и уровнями гомоцистеинемии ($r=0,42$, $p<0,05$) и Big эндотелина-1 ($r=0,45$, $p<0,05$) у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и гомозиготным носительством полиморфных аллелей в гене МТГФР значимо чаще в течение периода наблюдения развивались РКС в сравнении с группами с гетерозиготным носительством и отсутствием полиморфных аллелей в данном гене — 88,9% ($n=8$) против 42,55% ($n=20$), $\chi^2=6,5$, $p<0,05$ и 28% ($n=7$), $\chi^2=10,0$, $p<0,01$ соответственно.

Литература

1. Гусина А. А., Гусина Н. Б. Гипергомоцистеинемия: причины и механизмы повреждающего действия. *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2007; 2: 117–123.
2. Tsai M. Y., Loria C. M., Cao J., Kim Y. Polygenic association with total homocysteine in the post folic acid fortification era: the CARDIA study. *Mol. Genet. Metab.*, 2009; 98(1–2): 181–186. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.05.012.
3. Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325(7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
4. Мирошниченко И. И., Птицына С. Н., Кузнецова Н. Н., Калмыков Ю. М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. *РМЖ*. 2009; 4: 224–228.
5. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. Гродно: ГрГМУ, 2011: 292.
6. Baszczuk A., Koczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2014; 68: 579–589. DOI: 10.5604/17322693.1102340.
7. Guillard J. C., Favier A., Potier de Courcy G. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? *Pathol. Biol. (Paris)*. 2003; 51(2): 101–110.
8. Гусина А. А., Гусина Н. Б. Гипергомоцистеинемия: диагностика и подходы к фармакологической коррекции. *Мед. панорама*. 2007; 1: 25–28.
9. Carmi N., Cohen D., Zvang E., Naparstek E., Deutsch V. Pronto ThromboRisk a novel primer-extension ELISA based assay for the detection of mutations associated with increased risk for

thrombophilia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2004; 18(5): 259–264. DOI: 10.1002/jcla.20034.

10. Betriu A., Califf R. M., Bosch X., Guerci A., Stebbins A. L., Barbage-lata N. A., Aylward P. E., Vahanian A., Van de Werf F., Topol E. J. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *JACC*. 1998; 31(1): 94–102. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00428-2.
11. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Д. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 1480.
12. Полонецкий Л. З., Гелис Л. Г., Подпалов В. П., Корнелюк И. В., Мирончик В. В., Стельмашок В. И., Полонецкий О. Л. Диагностика и лечение острых коронарных синдромов с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ: нац. рекомендации; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология». Минск: Проф. Издания; 2011: 64.
13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica Windows. М.: Статистика; 2000: 384.
14. Комаров А. Л., Шахматова О. Г., Ребриков Д. В., Трофимов Д. Ю., Коткина Т. И., Илющенко Т. А., Деев А. Д., Панченко Е. П. Влияние генетических факторов, ассоциированных с тромбозами, на долгосрочный прогноз больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011; 7: 409–425.
15. Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha B. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem. Genet.* 2013; 51(3–4): 230–242. DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5.
16. Xuan C., Bai X. Y., Gao G., Yang Q., He G. W. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch. Med. Res.* 2011; 42(8): 677–685. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
17. Lewis S. J., Ebrahim Sh., Smith G. D. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*. 2005; 331(7524): 1053. DOI: 10.1136/bmj.38611.658947.55.
18. Митьковская Н. П., Статкевич Т. В., Балыш Е. М., Гусина А. А., Патеюк И. В., Каргун Л. В., Сулимчик Е. А. Распространенность полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и рецидивирующими коронарными событиями. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2014; 17: 31–37.
19. Гусина А. А., Гусина Н. Б., Зацепин И. О., Баешко А. А., Наумчик И. В. Роль мутации C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы в развитии венозных тромбозов у жителей Республики Беларусь. *Мед. панорама*. 2007; 3: 77–81.
20. Szabó V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2013; 5(1): 46–51. DOI: 10.1556/IMAS.5.2013.1.10.
21. Humphrey L. L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83(11): 1203. DOI: 10.4065/83.11.1203.

References

1. Gusina A. A., Gusina N. B. Hyperhomocysteinemia: causes and mechanisms of the damaging effect. *NAS News of Belarus. Ser. med. sciences.* 2007; 2: 117–123 (In Russ).
2. Tsai M. Y., Loria C. M., Cao J., Kim Y. Polygenic association with total homocysteine in the post folic acid fortification era: the CARDIA study. *Mol. Genet. Metab.*, 2009; 98(1–2): 181–186. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.05.012.

3. Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002; 325(7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
4. Miroschnichenko I. I., Pticyna S. N., Kuznecova N. N., Kalmykov Yu. M. Homocysteine is a predictor of pathological changes in the human body. *RMZh*. 2009; 4: 224–228 (In Russ).
5. Clinical aspects of hyperhomocysteinemia: ed. by V. A. Snezhickiy, V. M. Pyrochkin. Grodno: GrGMU; 2011: 292 (In Russ).
6. Baszczuk A., Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2014; 68: 579–589. DOI: 10.5604/17322693.1102340.
7. Guillard J. C., Favier A., Potier de Courcy G. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? *Pathol. Biol. (Paris)*. 2003; 51(2): 101–110.
8. Gusina A. A., Gusina N. B. Hyperhomocysteinemia: diagnosis and approaches to pharmacological correction. *Med. panorama*. 2007; 1: 25–28 (In Russ).
9. Carmi N., Cohen D., Zvang E., Naparstek E., Deutsch V. Pronto ThromboRisk a novel primer-extension ELISA based assay for the detection of mutations associated with increased risk for thrombophilia. *J. Clin. Lab. Anal.* 2004; 18(5): 259–264. DOI: 10.1002/jcla.20034.
10. Betriu A., Califf R. M., Bosch X., Guerci A., Stebbins A. L., Barbagelata N. A., Aylward P. E., Vahanian A., Van de Werf F., Topol E. J. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA [tissue-plasminogen activator] for Occluded Coronary Arteries. *JACC*. 1998; 31(1): 94–102. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00428-2.
11. Diseases of the heart and blood vessels: the leadership of the European Society of Cardiology / ed. by A. D. Kjemm, T. F. Ljushner, P. V. Serruis; transl. from eng. Ed. by E. V. Shljahto. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 1480 (In Russ).
12. Poloneckij L. Z., Gelis L. G., Podpalov V. P., Korneljuk I. V., Mironchik V. V., Stel'mashok V. I., Poloneckij O. L. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes with elevation and without ST segment elevation on ECG: nat. recommendations. Rep. scientific-practical center "Cardiology". Minsk: Prof. Editions; 2011: 64 (In Russ).
13. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica Windows application package. Moscow: Statistika, 2000; 384 (In Russ).
14. Komarov A. L., Shahmatova O. G., Rebrikov D. V., Trofimov D. Yu., Kotkina T. I., Iljushhenko T. A., Deev A. D., Panchenko E. P. The influence of genetic factors associated with thrombosis on the long-term prognosis of patients with chronic coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011; 7: 409–425 (In Russ).
15. Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M., Sakowicz B., Pietrucha B. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochem. Genet.* 2013; 51(3–4): 230–242. DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5.
16. Xuan C., Bai X. Y., Gao G., Yang Q., He G. W. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch. Med. Res.* 2011; 42(8): 677–685. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
17. Lewis S. J., Ebrahim Sh., Smith G. D. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*. 2005; 331(7524): 1053. DOI: 10.1136/bmj.38611.658947.55.
18. Mitkovskaya N. P., Statkevich T. V., Balysh E. M., Gusina A. A., Patejuk I. V., Kartun L. V., Sulimchik E. A. Prevalence of polymorphism of the gene of methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) in patients with large-focal myocardial infarction and recurrent coronary events. *Molecular and applied genetics*. 2014; 17: 31–37 (In Russ)..
19. Gusina A. A., Gusina N. B., Zacepin I. O., Baeshko A. A., Naumchik I. V. The role of the C677T mutation of the gene of methylenetetrahydrofolate reductase in the development of venous thrombosis among residents of the Republic of Belarus. *Medical panorama*. 2007; 3: 77–81 (In Russ)..
20. Szabó V. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interu. Med. Appl. Sci.* 2013; 5(1): 46–51. DOI: 10.1556/IMAS.5.2013.1.10.
21. Humphrey L. L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83(11): 1203. DOI: 10.4065/83.11.1203.

Поступила 30.09.2018

Received September 30.2018

Сведения об авторах

Митковская Наталья Павловна*, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.
E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Балыш Елена Михайловна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.
E-mail: elenashut@tut.by.

Гусина Ася Александровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».
E-mail: stowpm2001@tut.by.

Статкевич Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета.
E-mail: forget-me@tut.by.

Information about the authors

Natalia P. Mitkovskaya*, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases Belarusian State Medical University.
E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Elena M. Balysh, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases Belarusian State Medical University.
E-mail: elenashut@tut.by.

Asya A. Gusina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Cytogenetic, Molecular-Genetic and Morphological Studies, The Mother and Child National Research Center.
E-mail: stowpm2001@tut.by.

Tatiana V. Statkevich, MD, PHD, Associate Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases Belarusian State Medical University.
E-mail: forget-me@tut.by.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность Белорусскому инновационному фонду, лаборатории биохимических исследований научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».