

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.46

Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Т. С. Свеклина¹, С. Н. Колюбаева¹, С. Б. Шустов¹,
А. Н. Кучмин¹, В. А. Козлов², М. Ю. Ярославцев¹,
В. В. Коняев¹, П. Д. Октысюк¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Чувашский государствен-
ный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Контактная информация:

Свеклина Татьяна Сергеевна,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны РФ,
Суворовский пр., д. 63а,
Санкт-Петербург, Россия, 191124.
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Статья поступила в редакцию
16.01.23 и принята к печати 06.02.23.

Резюме

Генетические маркеры нарушений работы фолатного цикла у больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) являются недостаточно исследованной проблемой. **Цель исследования** — выявить генетические полиморфизмы в фолатном цикле у больных АГ, СД2 и ХСН-сФВ. **Материалы и методы.** Исследовали частоты полиморфизмов генов MTHFR: 677 C > T (rs1801133), MTHFR: 1298 A > C (rs1801131), MTR: 2756 A > G (rs1805087), MTRR: 66 A > G (rs1801394) у пациентов с ХСН-сФВ и СД2 (52 человека), хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСН-нФВ) и СД2 (n = 49) и у относительно здоровых лиц (без СД2 и ХСН) — контрольная группа (n = 66), средний возраст 69,9 ± 10,1 года. **Результаты.** По сравнению с контролем в группе ХСН-сФВ обнаружены более высокие частоты rs1801133—61,54% против 28,57% (отношение шансов (ОШ) — 4,0, доверительный интервал (ДИ) — 1,788–8,948, p < 0,002); rs1805087—75,0% против 25,0% (ОШ — 9,0, ДИ — 3,573–22,673, p < 0,001), rs1801394—90,38% против 69,39% (ОШ — 4,2, ДИ — 1,375–12,510, p < 0,017), также в группе с ХСН-сФВ по сравнению с группой ХСН-нФВ — rs1805087—75,0% против 36,96% (ОШ — 5,2, ДИ — 2,110–12,414, p < 0,001), rs1801394—90,38% против 68,75% (ОШ — 4,3, ДИ — 1,414–12,909, p < 0,011). Частоты исследуемых полиморфизмов в группе ХСН-нФВ были в целом сопоставимы с их частотами в контрольной группе. **Выводы.** У больных с АГ, СД2 и ХСН-сФВ обнаружена более высокая частота полиморфизмов rs1801133, rs1805087 и rs1801394, чем у больных с ХСН-нФВ и больных без сердечной недостаточности. Отмечена высокая частота полиморфизма rs1801394 у больных АГ и СД2 вне зависимости от фракции выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизмы, rs1801133, rs1805087, rs1801394

Для цитирования: Свеклина Т. С., Колюбаева С. Н., Шустов С. Б., Кучмин А. Н., Козлов В. А., Ярославцев М. Ю., Коняев В. В., Октысюк П. Д. Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):299–305. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-299-305

Relationship between folate cycle genes polymorphisms and development of chronic heart failure in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus

T. S. Sveklina¹, S. N. Kolyubaeva¹, S. B. Shustov¹,
A. N. Kuchmin¹, V. A. Kozlov², M. Y. Yaroslavtsev¹,
V. V. Konyaev¹, P. D. Oktysyuk¹

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

² Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Corresponding author:

Tatiana S. Sveklina,
Military Medical Academy named
after S. M. Kirov,
63a Suvorovsky av.,
St Petersburg, 191124 Russia.
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Received 16 January 2023;
accepted 6 February 2023.

Abstract

Limited studies have been performed on the association of distorted folates metabolism genetic markers with progression of clinically manifesting chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-pEF) in patients with arterial hypertension (HTN) and type 2 diabetes mellitus (DM2). **Objective.** To identify folate cycle genes polymorphisms in patients with HTN, DM2 and CHF-pEF. **Design and methods.** We have identified the occurrence frequency of several MTHFR genes polymorphisms: 677 C > T (*rs1801133*), *MTHFR*: 1298 A > C (*rs1801131*), *MTR*: 2756 A > G (*rs1805087*), *MTRR*: 66 A > G (*rs1801394*) in patients with CHF-pEF and DM2 (*n* = 52), chronic heart failure with reduced ejection fraction (CHF-rEF) and DM2 (*n* = 49) and control patients without CHF or DM2 (*n* = 66). Mean aged was 69,9 ± 10,1 years old. **Results.** In comparison to the controls, the CHF-pEF group showed higher frequencies of *rs1801133*: CHF-pEF group — 61,54% vs. 28,57% (odds ratio (OR) — 4,0, confidence interval (CI) — 1,788–8,948, *p* < 0,002); *rs1805087*—75,0% vs. 25,0% (OR — 9,0, CI — 3,573–22,673, *p* < 0,001), *rs1801394*—90,38% vs. 69,39% (OR — 4,2, CI — 1,375–12,510, *p* < 0,017). Compared to the CHF-rFV group, the following frequencies were found: CHF-rFV — *rs1805087*—75,0% against 36,96% (OR — 5,2, CI — 2,110–12,414, *p* < 0,001), *rs1801394*—90,38% vs. 68,75% (OR — 4,3, CI — 1,414–12,909, *p* < 0,011). The polymorphism frequencies in CHF-rFV were generally comparable with such of the controls. **Conclusions.** Higher frequencies of *rs1801133*, *rs1805087* and *rs1801394* polymorphisms were detected in patients with HTN, DM2 and those with CHF-pEF, as compared to either healthy patients and those with reduced ejection fraction. There is also high rate of *rs1801394* polymorphism in patients with HTN, DM2, regardless of the ejection fraction.

Key words: chronic heart failure with preserved ejection fraction, hypertension, type 2 diabetes mellitus, polymorphisms, *rs1801133*, *rs1805087*, *rs1801394*

For citation: Sveklina TS, Kolyubaeva SN, Shustov SB, Kuchmin AN, Kozlov VA, Yaroslavtsev MY, Konyaev VV, Oktysyuk PD. Relationship between folate cycle genes polymorphisms and development of chronic heart failure in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):299–305. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-299-305

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и артериальная гипертензия (АГ) являются основными причинами хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) [1]. Типичный фенотип пациента с ХСН-сФВ состоит из эндотелиальной дисфункции, интерстициального и периваскулярного фиброза, жесткости и гипертрофии миокарда, а также выраженного отложения конечных продуктов гликирования. Механизмы, которые приводят к ХСН-сФВ, включают в себя нарушение сердечного метаболизма, изменение передачи сигналов инсулина, ведущие к активации протеинкиназы C, ускоренному отложению конечных продуктов гликирования, активации провоспалительных цитокинов, наряду с нарушением продукции оксида азота эндотелием [2]. Одной из многих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД2 считается наличие гипергомоцистеинемии, которая наблюдается у лиц с мутациями генов, кодирующих ферменты метаболизма фолиевой кислоты. Следует отметить, что метаболизм фолатов также напрямую связан с метилированием участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что определяет экспрессируемость метилированного гена. Гипергомоцистеинемия наиболее часто развивается при полиморфизме гена MTHFR: 677C > T (rs1801133), который ведет к перестройке аминокислотной последовательности с заменой аминокислоты аланина на валин в структуре фермента. Активность MTHFR у людей, имеющих генотип C/T и T/T, снижается до 65 % и 35 % по сравнению с генотипом CC [3]. Гипергомоцистеинемия инициирует повышение активности НАДФН-оксидазы с последующим увеличением продукции активных форм кислорода. Кроме того, она обуславливает развитие хронического воспаления за счет активации провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) IL-1 β и IL-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и другие), вызывает эндотелиальную дисфункцию, ингибируя фермент NO-синтазу, результатом чего является вазоконстрикция [4]. Гипергомоцистеинемия также влияет на систему гемостаза и развитие ишемической болезни сердца, что усугубляется наличием АГ, СД2 и приводит к ХСН [5–7]. Известные на сегодняшний день исследования об особенностях полиморфизмов генов фолатного цикла у больных АГ, СД2 и различными формами ХСН весьма немногочисленны, что побудило авторов к выполнению данной работы.

Цель исследования — выявить генетические полиморфизмы в фолатном цикле у пациентов с АГ, СД2 и ХСН-сФВ.

Материалы и методы

В исследование было включено 200 пациентов (средний возраст $69,9 \pm 10,2$ года). Обследованы лица с СД2, ожирением 1–2-й степени, гипертонической болезнью и наличием одышки (одна из основных жалоб при сердечной недостаточности). Всем больным была выполнена эхокардиография для уточнения фракции выброса, наличия структурных изменений сердца и диастолической дисфункции. Если у пациента отсутствовала диастолическая дисфункция по данным эхокардиографии, выполнялся диастолический стресс-тест. Кроме того, у всех испытуемых определялся N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В исследование не включались пациенты с клапанной патологией, кардиомиопатиями, фибрилляцией предсердий, болезнями накопления, онкологическими, инфекционными болезнями и заболеваниями дыхательной системы, синдромом обструктивного апноэ сна, а также с острыми состояниями. В окончательный анализ включались больные с АГ, СД2, NT-proBNP выше 125 пг/мл, разной фракцией выброса: $\geq 50\%$ и $\leq 40\%$, диастолической дисфункцией по данным трансторакальной эхокардиографии и/или положительному диастолическому стресс-тесту. Это привело к разделению исследуемых на 3 группы: пациенты с ХСН-сФВ (52 человека), пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСН-нФВ) (49 человек) и пациенты без ХСН — контрольная группа (66 человек). Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

ДНК выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя, чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре Nanodrop2000C (Thermoscientific, США), амплификацию ДНК осуществляли в амплификаторе ДТ-прайм 5 (ДНК-технология, Россия). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучали полиморфизмы генов (ОНП, SNP) и проводили сравнительный анализ полученных данных. Кроме того, распределение встречаемости аллелей риска в контрольной группе сравнивали с распределением встречаемости этого показателя в европейской популяции [8]. Полиморфизмы генов выявляли с применением наборов фирмы ДНК-технология (Россия), в состав которых входили смеси для амплификации (MTHFR: 677 C > T (Ala222Val); MTHFR: 1298 A > C (Glu429Ala); MTR: 2756 A > G (Asp919Gly); MTRR: 66 A > G (Ile22Met)), ПЦР-буфер, Taq-АТ-полимераза, минеральное масло. Режим амплификации приведен в таблице 1.

РЕЖИМ АМПЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ДЕТЕКТИРУЮЩЕГО АМПЛИФИКАТОРА ДТ-ПРАЙМ 5

№ блока	Температура	Время		Число циклов	Режим оптических измерений	Δ	Тип блока
		минуты	секунды				
1	80°	2	00	1			Цикл
	94°	5	00				
2	94°	0	30	5			Цикл
	67°	0	15		+		
3	94°	0	05	45			Цикл
	67°	0	15		+		
4	25°	0	30	1			Цикл
5	25°	0	15	50	+	1,0°	«Кривая плавления» Δ
6	10°			Хранение			Хранение

Статистическая обработка результатов производилась с помощью онлайн-калькуляторов Харди–Вайнберга для двух аллелей <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php> — точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йейтса <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. Оценку отношения шансов (ОШ) осуществляли с помощью онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга осуществляли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

Частоты полиморфизмов генов фолатного цикла представлены в таблице 2. Генотипы СТ и ТТ (rs1801133) гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR в группе ХСН-сФВ встречались значимо чаще (за счет гетерозиготного варианта), чем в контрольной группе, ОШ — 4,0 (табл. 2). Но если в контрольной группе генотип ТТ не обнаружен, то в группе ХСН-сФВ он встречался у 3,85 % обследованных, а в группе ХСН-нФВ — у 9,8 %. То же самое можно сказать и о полиморфизме MTHFR: 1298 A > C (rs1801131) — в целом частоты полиморфных вариантов близки, но в группе ХСН-сФВ в 4,5 раза чаще, чем в контроле, встречается генотип СС, и в 9,5 раз чаще, чем в группе ХСН-нФВ. Однако статистически значимых различий частот rs1801131 между группами не выявлено.

Вариантный генотип AG (rs1805087) гена метионинсинтазы MTR в группе ХСН-сФВ обнаружился в 2,8 раза чаще, чем в контрольной, с высоким

значением ОШ — 9,0. Частота AG генотипа в группе ХСН-нФВ сопоставима с его частотой в контрольной группе, при этом вариант GG встречался в 10,87 % случаев. Частоты полиморфных вариантов между группами ХСН-сФВ и ХСН-нФВ также статистически значимо различаются, ОШ — 5,188.

Полиморфизм 66 A > G rs1801394 гена метионинсинтаза-редуктазы MTRR, как в гетеро-, так и в гомозиготном варианте у пациентов группы ХСН-сФВ обнаружен у 90,38 % обследованных. В контрольной группе и в группе ХСН-нФВ он встречался в 69,39 % (ОШ — 4,147) и в 68,75 % (ОШ — 4,273) случаев соответственно, но статистически значимо отличался от группы ХСН-сФВ.

Таким образом, на основе полученных данных частот полиморфизмов генов фолатного цикла у обследованных пациентов можно утверждать, что у больных АГ, СД2 и ХСН-сФВ чаще встречаются полиморфизмы генов MTR: 2756 A > G (rs1805087) и MTRR: 66 A > G (rs1801394), чем в контрольной группе и группе ХСН-нФВ.

Обсуждение

Проведенный поиск генетических маркеров нарушений работы фолатного цикла позволил установить, что у больных АГ, СД2 и ХСН наблюдаются значимые различия частот полиморфных генов фолатного цикла, ответственных за развитие гомоцистеинемии. Это позволяет смело внедрять описанное генетическое исследование в программу диагностики ХСН, способствуя не только раннему ее выявлению, но и своевременной коррекции факторов риска, лечению коморбидных состояний.

Таблица 2

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА,
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И БЕЗ НЕЕ**

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:				ОШ ДИ Значения p
		гомозиготный без аллеля риска	гетерозиготный аллель риска	гомозиготный аллель риска	Σ	
Гены фолатного цикла						
<i>MTHFR: 677 C > T rs1801133</i>	Контрольная группа, n = 56	71,43	28,57	0,0	28,57	4,000* 1,788–8,948 0,002
	ХСН-сФВ, n = 52	38,46	57,69	3,85	61,54	2,054** 0,923–4,571 0,116
	ХСН-нФВ, n = 51	54,9	35,29	9,8	45,1	1,948*** 0,888–4,271 0,141
<i>MTHFR: 1298 A > C rs1801131</i>	Контрольная группа, n = 49	55,10	40,82	4,08	44,90	1,433* 0,649–3,164 1,433
	ХСН-сФВ, n = 52	44,23	36,54	19,23	55,77	1,091** 0,49–2,431 0,994
	ХСН-нФВ, n = 49	51,02	46,94	2,04	48,98	1,313*** 0,600–2,874 0,629
<i>MTR: 2756 A > G rs1805087</i>	Контрольная группа, n = 48	75,00	25,00	0,00	25,00	9,000* 3,573–22,673 0,001
	ХСН-сФВ, n = 48	25,00	70,83	4,17	75,00	1,759** 0,725–4,266 0,303
	ХСН-нФВ, n = 46	63,04	26,09	10,87	36,96	5,188*** 2,110–12,414 0,001
<i>MTRR: 66 A > G rs1801394</i>	Контрольная группа, n = 49	30,61	44,90	24,49	69,39	4,147* 1,375–12,510 0,017
	ХСН-сФВ, n = 52	9,62	50,00	40,38	90,38	0,971** 0,41–2,296 0,991
	ХСН-нФВ, n = 48	31,25	35,42	33,33	68,75	4,273*** 1,414–12,909 0,011

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХСН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ХСН-нФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Различия частот полиморфизма: * — контрольная группа по отношению к группе с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса; ** — контрольная группа по отношению к группе с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса; *** — группа с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по отношению к группе с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

В группе с ХСН-сФВ обнаружена более высокая, чем в контрольной группе и группе больных с ХСН-нФВ, частота полиморфизмов rs1801133 (61,54%), rs1805087 (75,0%) и rs1801394 (90,38%). Тем не менее следует отметить, что частота полиморфизма rs1801394 высока во всех трех группах. По-видимому, этот полиморфизм вообще распространен в популяции больных СД2.

Известно, что у 104 больных СД2 по сравнению со 176 здоровыми мужчинами в популяции Бенгали (Индия) выявлен более высокий относительный риск развития СД2–3,44, ассоциированный с полиморфизмом rs1801133 [9].

Несмотря на отсутствие прямых сведений о связи изучаемых нами полиморфизмов у лиц с АГ, СД2 и ХСН, есть данные, что эти полиморфизмы ассоциированы с рядом заболеваний, конечной точкой которых является развитие ХСН. Например, гетерозиготный вариант полиморфизма MTHFR: 677C > T у мужчин западно-сибирской популяции по сравнению с контролем увеличивает риск эмболии легочной артерии в возрастной группе старше 45 лет [10]. В метаанализе Z. Luo (2018) аллель варианта T полиморфизма rs1801133 был связан с повышенным риском ишемической болезни сердца, повышенными уровнями триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в общей популяции [11]. Из этого следует, что аллель T полиморфизма rs1801133 является вероятным фактором риска развития ишемической болезни сердца, который, по крайней мере частично, опосредован аномальным уровнем липидов. Предполагается, что полиморфизм rs1801133 может косвенно влиять на уровень липидов в плазме, увеличивая плазменные концентрации гомоцистеина [12–14]. Кроме того, полиморфизм rs1801133 может модулировать метаболизм липидов, влияя на состояние метилирования ДНК или белков. 5-Метилтетрагидрофолат является донором метильного радикала не только для гомоцистеина, но и для многих других молекул-мишеней, включая ДНК и белки [15]. Возможно, поэтому генотипы MTHFR C/T и T/T являются маркерами риска развития гипертензии [16]. Установлено, что частота полиморфизма гена MTR: 2756 A > G у больных АГ статистически значимо отличается от контрольной группы. При исследовании общей популяции европейцев частота гомозигот носителей этого полиморфизма по аллелю G составила около 2% [17]. При изучении генотипов турецкой популяции исследователями был получен аналогичный результат по аллелю риска относительно гомозигот [18]. Данные по риску развития СД2 у больных с полиморфизмами генов фолатного цикла достаточно противоречивы. Полиморфизм гена MTR: 2756 A > G, по всей вероятности, не влияет

на риск, что было показано на популяции из 4855 человек с СД2 и 5242 здоровых контрольных лиц из 15 стран [19]. В то же время полиморфизм гена MTRR: 66 A > G, как это следует из результатов метаанализа 68 исследований, охвативших 10812 случаев СД2 и 8745 здоровых лиц, значительно влияет на риск развития СД2 [20].

Сведений об ассоциации полиморфизма rs1801133 с развитием ХСН нами не найдено, также не найдено сведений и о роли полиморфизма rs1805087. Однако при гипертонической болезни ассоциация полиморфизма rs1801394 с развитием ХСН оказалась статистически значима [21].

Выводы

1. У больных АГ, СД2 и ХСН-сФВ обнаружена более высокая частота полиморфизмов rs1801133, rs1805087 и rs1801394, чем у больных с ХСН-нФВ и больных без сердечной недостаточности.

2. Отмечена высокая частота полиморфизма rs1801394 у больных АГ и СД2 вне зависимости от фракции выброса.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–259. doi:10.1056/nejmoa052256
- Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart failure with preserved ejection fraction in diabetes: mechanisms and management. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):632–643. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.026
- Raghuber S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi:10.3390/nu13124562
- Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):1–12. doi:10.1159/000437098
- Kubisz P, Stančíková L, Staško J, Galajda P, Mokán M. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World J Diabetes*. 2015;6(3):423–431. doi:10.4239/wjd.v6.i3.423
- Ubbink JB, Vermaak WJ, Bennett JM, Becker PJ, van Staden DA, Bissbort S. The prevalence of homocysteinemia and hypercholesterolemia in angiographically defined coronary heart disease. *Klin Wochenschr*. 1991;69(12):527–534. doi:10.1007/BF01649290
- Mello AL, Cunha SF, Foss-Freitas MC, Vannucchi H. Evaluation of plasma homocysteine level according to the C677T and A1298C polymorphism of the enzyme MTHFR in type 2 diabetic adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(7):429–434. doi:10.1590/s0004-27302012000700004
- Ašić A, Salazar R, Storm N, Doğan S, Höppner W, Marjanović D et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J*. 2019;60(3):212–220. doi:10.3325/cmj.2019.60.212
- Sarkar P, Chatterjee D, Bandyopadhyay AR. Effect of MTHFR (rs1801133) and FTO (rs9939609) genetic polymorphisms and obesity

in T2DM: a study among Bengalee Hindu caste population of West Bengal, India. *Ann Hum Biol.* 2021;48(1):62–65. doi:10.1080/03014460.2021.1876920

10. Karmadonova NA, Shilova AN, Kozyreva VS, Subbotovskaya AI, Klevanets JE, Karpenko AA. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: a case-control study of West-Siberian population. *Thromb Res.* 2015;135(5):788–795. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.021

11. Luo Z, Lu Z, Muhammad I, Chen Y, Chen Q, Zhang J et al. Associations of the MTHFR rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):191. doi:10.1186/s12944-018-0837-y

12. Visram M, Radulovic M, Steiner S, Malanovic N, Eichmann TO, Wolinski H et al. Homocysteine regulates fatty acid and lipid metabolism in yeast. *J Biol Chem.* 2018;293(15):5544–5555. doi:10.1074/jbc.M117.809236

13. Vijayakumar A, Kim EK, Kim H, Choi YJ, Huh KB, Chang N. Effects of folic acid supplementation on serum homocysteine levels, lipid profiles, and vascular parameters in post-menopausal Korean women with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract.* 2017;11(4):327–333. doi:10.4162/nrp.2017.11.4.327

14. Baszczuk A, Thielemann A, Musialik K, Kocczynski J, Bielawska L, Dzumak A et al. The impact of supplementation with folic acid on homocysteine concentration and selected lipoprotein parameters in patients with primary hypertension. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017;63(2):96–103. doi:10.3177/jnsv.63.96

15. Llanos AA, Marian C, Brasky TM, Dumitrescu RG, Liu Z, Mason JB et al. Associations between genetic variation in one-carbon metabolism and LINE-1 DNA methylation in histologically normal breast tissues. *Epigenetics.* 2015;10(8):727–735. doi:10.1080/15592294.2015.1062205

16. Fan Y, Wu L, Zhuang W. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene rs1801133 and rs1801131 Polymorphisms and Essential Hypertension Risk: A Comprehensive Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:2144443. doi:10.1155/2022/2144443

17. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr.* 2014;9(5):421. doi:10.1007/s12263-014-0421-7

18. Aksoy-Sagirli 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

19. Zhong JH, Rodriguez AC, Yang NN, Li LQ. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2013;8(9):e74521. doi:10.1371/journal.pone.0074521

20. Meng Y, Liu X, Ma K, Zhang L, Lu M, Zhao M et al. Association of MTHFR C677T polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) susceptibility. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(12):e1020. doi:10.1002/mgg3.1020

21. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3708. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708 [Koziołova NA, Chernyavina AI. The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3708. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708. In Russian].

Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Колубаева Светлана Николаевна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-2441-9394, e-mail: ksnwma@mail.ru;

Шустов Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-9075-8274, e-mail: sbs5555@mail.ru;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Козлов Вадим Авериевич — кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», ORCID: 0000-0001-7488-1240, e-mail: pooh12@yandex.ru;

Ярославцев Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: yaro73@mail.ru;

Коняев Владислав Вячеславович — студент 5-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Октысюк Полина Дмитриевна — студент 5-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com.

Author information

Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Associate Professor, Internal Diseases Propedeutics Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Svetlana N. Kolyubaeva, Doctor of Biological Sciences, Senior Fellow, Research Laboratory, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-2441-9394, e-mail: ksnwma@mail.ru;

Sergey B. Shustov, MD, PhD, DSc, Professor, the 1st Department of Therapy (advanced medical training), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-9075-8274, e-mail: sbs5555@mail.ru;

Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Head and Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Vadim A. Kozlov, Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Medical Biology with Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, ORCID: 0000-0001-7488-1240, e-mail: pooh12@yandex.ru;

Mikhail Y. Yaroslavtsev, MD, PhD, Professor Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: yaro73@mail.ru;

Vladislav V. Konyaev, the 5th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Polina D. Oktysyuk, the 5th Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com.