

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

Л. Н. Гончарова, Т. А. Дегаева, Н. П. Сергутова
ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (г. Саранск, Россия)

Артериальная гипертония (АГ) является главным фактором риска развития нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда вследствие дисбаланса в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. В большинстве случаев она носит генетический характер. В качестве наиболее значимых факторов такого рода обсуждаются мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в позициях A1298C и C677T. В Республике Мордовия сохраняется высокий процент больных с осложненным течением АГ, поэтому в статье приводятся данные анализа полиморфизма гена MTHFR у больных с первичной АГ мордовской и русской национальностей, проживающих на территории РМ.

Материалы и методы

Было обследовано 113 пациентов (50,4 % мордовской и 49,6 % русской национальностей) с АГ (I–II стадией по классификации ВНОК 2008 г., АД > 140/90 мм рт. ст.). Наряду с традиционными клинико-инструментальными исследованиями проводилась идентификация аллелей полиморфных маркеров методом полимеразной цепной реакции. Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью пакетов программ «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft), «SPSS» (версия 14.0), а также программного обеспечения «MS Excel XP» (Microsoft). При сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных лиц использовался χ^2 .

Результаты исследования

Анализ распределения генотипов гена MTHFR в позиции 677 и в позиции A1298C выявил преобладание промежуточных генотипов СТ и АС у пациентов АГ мужского и женского пола вне зависимости от национальной принадлежности. Неблагоприятный генотип СТ гена MTHFR в позиции 677 встречается в 20 % случаев у больных мужчин АГ мордовской национальности и в 2,5 % – у больных женщин АГ русской национальности. Патологический генотип СС гена MTHFR в позиции A1298C выявлен у представителей как мордовской (2,3–27 %) так и русской (19,3–33,7 %) национальностей.

Заключение

Данное сочетание промежуточных и патологических генотипов позволяет предположить наличие склонности к развитию повышенного тромбообразования у обследованных больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, система гемостаза, полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы в позициях A1298C и C677T, титульное население

Для цитирования: Гончарова Л. Н., Дегаева Т. А., Сергутова Н. П. Анализ полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у больных артериальной гипертонией в Республике Мордовия // Вестник Мордовского университета. 2016. Т. 26, № 1. С. 134–143. doi: 10.15507/0236-2910.026.201601.134-143



THE ANALYSIS OF METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE POLYMORPHISM IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA

L. N. Goncharova, T. A. Degayeva, N. P. Sergutova
Ogarev Mordovia State University (Saransk, Russia)

Hypertension (HTN or HT) is the main risk factor for cerebrovascular accidents and myocardial infarction, since it leads to imbalances during the vascular and thrombocytic part of hemostasis. In most cases, HTN is genetic in nature. Mutation of methylenetetrahydrofolate (MTHFR) gene in positions C677T and A1298C is supposedly one of the major factors in evolvement of this medical condition. High percentage of patients with complicated hypertension persists in Republic of Mordovia, so the article provides data analysis of polymorphism of MTHFR gene in patients with primary hypertension of Mordvinian and Russian ethnicity residing in the Republic.

Materials and Methods

The study involved 113 patients (50,4 % – Mordvinian and 49,6 % – Russian nationalities) with hypertension (stages II-III in classification of Society of cardiology of Russian Federation, year 2008, BP <140/90 mm Hg). Along with the traditional clinical and instrumental studies, the authors conducted identification of alleles of polymorphic markers by polymerase chain reaction method. Statistical analysis was performed with implementation of software packages “Statistica for Windows 6.0” (StatSoft), “SPSS” (version 14.0), “MS Excel XP” (Microsoft). The authors used χ^2 in the process of consideration of the frequencies of genotypes and alleles in individual groups of patients.

Results

Analysis of the distribution of genotypes of the MTHFR gene at position 677 and positions A1298C revealed the predominance of intermediate genotypes CT and AC in male and female patients with hypertension, with no correlation to nationality. Adverse CT genotype of MTHFR gene at position 677 is found in 20 % of patients with hypertension among Mordvinian males and 2,5 % – among hypertensive Russian females. Pathological CC genotype of MTHFR gene in the A1298C position was identified either in Mordvinian (from 2,3 % to 27 %) and Russian (from 19,3 % to 33,7 %) patients.

Discussion and Conclusions

Revealed combinations of intermediate and pathological genotypes of this gene enable the authors to suggest an increased liability for the development of thrombosis in this group of patients with HT.

Keywords: hypertension, hemostasis system, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism at positions C677T and A1298C, titular population

For citation: Goncharova LN, Degayeva TA, Sergutova NP. The analysis of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in the patients with arterial hypertension the Republic of Mordovia. *Vestnik Mordovskogo universiteta* = Mordovia University Bulletin. 2016; 1(26):134-143. doi: 10.15507/0236-2910.026.201601.134-143

В Республике Мордовия, как и в Российской Федерации в целом, сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в развитии фатальных осложнений. Их последствия приводят к необратимой инвалидизации больных и большим экономическим затратам со стороны как государства, так и пациента [1–3]. Одним из главных факторов риска сердеч-

но-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения) является артериальная гипертензия (АГ) [1; 4–5]. Развитие осложнений при АГ связано со многими гемодинамическими факторами, в том числе нарушением в системе свертываемости крови. Рост склонности к повышенному тромбообразованию при АГ происходит за

счет дисбаланса и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которое неуклонно прогрессирует с течением основного заболевания. Одним из наиболее значимых факторов активации в системе гемостаза является мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в позициях A1298C и C677T [6–8].

Полиморфизм данного гена связан с концентрацией гомоцистеина (ГЦ) в крови. В частности, в позиции C677T он влияет на распределение соединений фолиевой кислоты, которая необходима для реметилирования ГЦ. При неспособности регенерировать метионин происходит выброс в кровь избытка ГЦ. Полиморфизм гена MTHFR в позиции 1298 (A1298C) при распределении аллелей (гетерозиготность или монозиготность) не играет значимой роли в повышении концентрации общего ГЦ или снижении уровня фолата в плазме [9]. Однако сочетание гетерозиготного генотипа AC гена MTHFR в позиции 1298 и гетерозиготного CT гена MTHFR в позиции 677T приводят к таким же изменениям (снижению активности фермента, повышению концентрации ГЦ в плазме и снижению уровня фолата), как при носительстве гомозиготного генотипа 677T [10–11]. В настоящее время существуют многочисленные данные, указывающие на гомоцистеин как на независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [12–15]. Были выявлены и изучены механизмы ГЦ, влияющие на усиление тромбогенеза и гиперкоагуляцию, а также возможные патогенетические механизмы влияния ГЦ на сосудистую стенку [16–19]. Повышение коагуляционной активности гипергомоцистеинемии связано с угнетением синтеза эндотелиального мембранного белка – тромбомодулина. Вследствие этого запускается каскад нарушений в сосудисто-тромбоцитар-

ном звене гемостаза, приводящий к повышению коагуляционных свойств крови [8; 20]. Имеется значительное количество работ, указывающих на гомоцистеинемии как на фактор риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, а также на раннее развитие атеросклероза сосудов головного мозга и/или периферических сосудов [12; 21–22].

Крайне интересной является информация о распространенности носительства аллеля 677 в популяции. Частота встречаемости носительства гомозиготных генотипов у европейской расы составляет 4–14% [23]; гетерозиготных – ~ 40 %. Дело в том, что по данным проведенных исследований, у больных – носителей генотипа TT гена MTHFR уровень ГЦ в крови на 25% выше, чем у лиц с генотипом CC [24], и это прослеживается независимо от места проживания [25]. Наличие носительства генотипа TT гена MTHFR в позиции 677 было выявлено в большей степени у лиц европейской расы по отношению к чернокожим африканцам и аборигенам Шри-Ланки и Австралии [26], что указывает на зависимость от этнической принадлежности.

Учитывая роль гена MTHFR в развитии коагуляционных нарушений в плане повышенного тромбообразования, ранее были проведены скрининговые исследования по изучению данного гена у больных АГ в Республике Мордовия, в ходе которых было выявлено преобладание носительства гетерозиготного генотипа CT гена MTHFR в позиции 677 [27–28]. В настоящее время особый интерес представляет изучение генетических аспектов гена MTHFR при АГ у больных мордовской и русской национальностей, проживающих в разных районах РМ (в частности, Zubovo-Полянском) для разработки индивидуальных программ первичной



и вторичной профилактики с целью предупреждения развития фатальных и нефатальных осложнений.

Материалы и методы

Было обследовано 113 пациентов с АГ I–II стадии по классификации ВНОК 2008 г. (АД > 140/90 мм рт.ст.), проживающих на территории Zubovo-Полянского р-на РМ и обратившихся в ГБУЗ РМ «Зубово-Полянская РБ». Больные АГ мордовской национальности составили 50,4 %, русской – 49,6 %. Группы были репрезентативны по возрастно-половому критерию: средний возраст больных АГ мордовской национальности составил $42,7 \pm 0,8$ лет, русской – $44,2 \pm 1,2$ лет ($p > 0,05$). Соотношение мужчин и женщин в данных группах составило 27 и 73, 26 и 74 % соответственно.

Диагностика АГ, ее стадии, расчет риска развития осложнений проводились на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследований, согласно принятой классификации АГ. Наряду с традиционными клинико-инструментальными исследованиями была осуществлена идентификация аллелей полиморфных маркеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ РМ «Зубово-Полянская РБ»; у всех пациентов было получено информированное согласие на них.

Статистический анализ результатов проведен с помощью пакетов программ «Statistica for Windows 6.0», «SPSS» (версия 14.0), программного обеспечения «MS Excel XP». При сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных лиц использовался критерий согласия Пирсона (χ^2).

Результаты исследования

При рассмотрении встречаемости носительства полиморфизма гена MTHFR в позиции 677 у больных АГ в зависимости от гендерной принад-

лежности было выявлено преобладание гетерозиготного генотипа СТ у больных АГ мужского пола – 76 % и женского пола – 92 %. «Неблагоприятный» генотип ТТ достоверно чаще встречается у мужчин АГ (20 %) по сравнению с мужчинами – носителями генотипа СС (4 %), а также женщинами – носителями генотипа ТТ (2,5 %).

Анализ полиморфизма гена MTHFR в позиции 677 в зависимости не только от пола больных, но и национальной принадлежности выявил, что среди больных АГ мордовской национальности, как у мужчин (65 %, $p < 0,05$), так и у женщин (90 %, $p < 0,05$) преобладает носительство промежуточного генотипа СТ. Генотип ТТ гена MTHFR в позиции 677, характеризующийся как «неблагоприятный», у больных АГ мордовской национальности встречается только у лиц мужского пола (20 %).

У больных АГ русской национальности также отмечается преобладание носительства генотипа СТ независимо от принадлежности к полу (мужчин – 87 %, женщин – 95 %). Однако в отличие от носительства генотипа ТТ у больных мордовской национальности, который проявился только у лиц мужского пола, у больных АГ русской национальности генотип ТТ встречается только у женщин (2,5 %) (табл. 1).

Таким образом, при сравнительном анализе встречаемости носительства генотипов гена MTHFR в позиции 677 в зависимости от гендерной и национальной принадлежности отмечается низкое носительство «благоприятного» генотипа СС и преобладание гетерозиготного генотипа СТ во всех группах обследованных больных. Носительство «неблагоприятного» генотипа ТТ данного гена выявлено только у больных АГ мужского пола мордовской национальности и, в низком процентом соотношении, –

у женщин АГ русской национальности. Выявленное носительство генотипа ТТ гена МТНFR в позиции

677 у больных АГ в данном случае обусловлено национальной принадлежностью.

Таблица 1

Table 1

Распределение полиморфизма гена МТНFR в позиции 677 в зависимости от гендерной и национальной принадлежности

Distribution of polymorphism of the МТНFR gene at position 677, depending on gender and ethnicity

Пол, национальность больных АГ / Sex and ethnicity of hypertensive patients	СС, %	СТ, %	ТТ, %
Мужчины, рус. / Male, Russians (n = 15)	13,0 P1/2 = 0,003	87	–
Женщины, рус. / Female, Russians (n = 41)	2,5 P1/2 = 0,005	95	2,5 P2/3 = 0,005
Мужчины, морд. / Male, Mordovians (n = 15)	13,0 P1/2 = 0,001	67	20,0 P2/3 = 0,003
Женщины, морд. / Female, Mordovians (n = 42)	10,0 P1/2 = 0,003	90	–

В группах обследованных больных АГ также был проведен анализ встречаемости генотипов гена МТНFR в позиции А1298С. Отмечено, что преобладание носительства промежуточного генотипа АС гена МТНFR в позиции А1298С характерно для больных АГ мужского и женского пола (62,5 и 63 % соответственно). Однако частота встречаемости «неблагоприятного» генотипа СС гена МТНFR в позиции А1298С у мужчин АГ (30 %) достоверно чаще встречается по сравнению с числом носителей генотипа АА (7 %), а для больных АГ женского пола выявлено достоверно более частое носительство генотипа АА (26,4 %).

Учитывая полученные результаты полиморфизма гена МТНFR в позиции 677 и данные литературных источников относительно «привязки» генотипов к этническим группам населения, особый интерес вызвал анализ полиморфизма гена МТНFR в позиции А1298С у обследованных больных АГ

в зависимости от национальной принадлежности.

Среди больных русской национальности независимо от принадлежности к полу достоверно доминирует носительство промежуточного генотипа АС гена МТНFR в позиции А1298С. Частота встречаемости генотипа СС как у мужчин, так и у женщин русской национальности с АГ достоверно выше, чем генотипа АА (табл. 2).

У обследованных больных АГ мордовской национальности мужского пола отмечается отсутствие носительства «благоприятного» генотипа АА гена МТНFR в позиции А1298С. В данной группе больных отмечается преобладание промежуточного генотипа АС и носительство «неблагоприятного» генотипа СС (33,7 %) (Там же). Для женщин АГ мордовской национальности выявлено преобладание носительства промежуточного генотипа АС гена МТНFR в позиции А1298С над генотипом АА, но данное преобладание не достигает χ^2 (Там же).



Распределение полиморфизма гена MTHFR в позиции A1298C в зависимости от гендерной и национальной принадлежности

Distribution of polymorphism in the MTHFR gene A1298C positions depending on gender and ethnicity

Пол, национальность больных АГ / Sex and ethnicity of hypertensive patients	AA, %	AC, %	CC, %
Мужчины, рус. / Male, Russians (n = 15)	13 P1/2/3 = 0,001	53,3	33,7
Женщины, рус. / Female, Russians (n = 41)	9,7 P1/2 = 0,001	71 P2/3 = 0,003	19,3
Мужчины, морд. / Male, Mordovians (n = 15)	—	73 P1/2/3 = 0,001	27
Женщины, морд. Female, Mordovians (n = 42)	43 P1/2/3 = 0,001	54,7	2,3 P1/2/3 = 0,004

Таким образом, анализ полиморфизма исследуемого гена MTHFR в позиции A1298C выявил преобладание носительства гетерозиготного генотипа AC и встречаемость «неблагоприятного» генотипа CC у всех обследованных больных АГ независимо от гендерной и национальной принадлежности. В то же время сравнительный анализ носительства генотипа CC гена MTHFR в позиции A1298C у больных АГ показал, что у больных мордовской национальности мужского пола отсутствует носительство генотипа, характеризующегося как «благоприятный». Частота встречаемости генотипа CC у женщин русской национальности достоверно выше, чем у женщин с АГ мордовской национальности.

Заключение

У обследованных больных АГ, проживающих в Zubovo-Polyansky r-n RM, было выявлено достоверное преобладание встречаемости гетерозиготных генотипов гена MTHFR незави-

симо от пола и национальной принадлежности. Однако частота носительства «неблагоприятных генотипов» TT в позиции 677 и CC в позиции A1298C гена MTHFR более характерна для мужчин АГ мордовской национальности.

Носительство генотипа CC гена MTHFR в позиции A1298C встречается у всех обследованных больных АГ. Учитывая, что наиболее значимым в развитии повышенного тромбообразования является сочетание носительства гетерозиготных и монозиготных генотипов CC и TT, то группой риска развития тромбофилических состояний являются больные АГ мужского пола мордовской национальности.

Полученные результаты не противоречат данным ранее проведенных исследований по изучению полиморфизма гена MTHFR у больных АГ (группу больных составили обследуемые из 11 районов РМ), в ходе которых было выявлено, что гетерозиготный генотип СТ встречается достоверно чаще у лиц мордовской национальности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Виллеваальде С. В.** Рекомендации по артериальной гипертонии 2007: текст, контекст и размышления // Кардиология. 2008. № 2. С. 97–112. URL: <http://www.cardio-journal.ru/ru/archive/article/2070>.
2. **Чазова И. Е., Ратова Л. Г.** Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. 2010. № 1. С. 5–11. URL: http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_1_2010.pdf.
3. **Kearney P. M., Whelton M. L., Reynolds K.** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // The Lancet. 2005. Vol. 365 (9455). P. 217–223. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
4. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J. A. Staessen [et al.] // The Lancet. 1997. Vol. 350 (9080). P. 757–764. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6)
5. **Chalmers J., Chapman N.** Challenges for the prevention of primary and secondary stroke: the importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk // Blood pressure. 2001. № 10. P. 344–351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822538>.
6. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients / V. de Stefano [et al.] // Blood. 1998. Vol. 91. P. 3562–3565. URL: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/91/10/3562.full.pdf>.
7. **Хубутия М. Ш., Шевченко О. П.** Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата : монография. М. : Реафарм, 2004. 271 с. URL: <http://www.libex.ru/detail/book41896.html>.
8. **Markus H. S., Alberts M. J.** Update on genetics of stroke and cerebrovascular disease 2005 // Stroke. 2006. Vol. 37 (2). P. 288–290. doi: 10.1161/01.STR.0000200449.58684.8a
9. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients / G. Y. Ho [et al.] // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 456–460. doi: 10.1161/01.STR.0000199845.27512.84
10. Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate, and platelet size during acute myocardial infarction / I. Weinberg [et al.] // American Journal of Cardiology. 1992. Vol. 70, No. 11. P. 981–983. doi: 10.1016/0002-9149(92)90347-2
11. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study / V. Dekou [et al.] // Atherosclerosis. 2001. Vol. 154 (3). P. 659–666. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00522-0
12. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project / I. M. Graham [et al.] // JAMA. 1997. Vol. 277 (22). P. 1775–1781. doi: 10.1001/jama.1997.03540460039030
13. **Mayer E., Jacobsen D., Robinson K.** Homocysteine and coronary atherosclerosis // Journal of the American College of Cardiology. 1996. Vol. 27 (3). P. 517–527. doi: 10.1016/0735-1097(95)00508-0
14. **Stampfer M., Malinow M.** Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // New England Journal of Medicine. 1995. Vol. 332 (5). P. 328–329. doi: 10.1056/NEJM199502023320511
15. **Warren C.** Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // Progress in Cardiovascular Nursing. 2002. Vol. 17. P. 35–41. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/431273>.
16. Homocysteine, coagulation platelet, function, and thrombosis / A. Coppola [et al.] // Semin Thromb Hemost. 2000. Vol. 26. P. 243–254. doi: 10.1055/s-2000-8469
17. **Genser D.** Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention // Cardiovascular Reviews and Reports. 2003. Vol. 24 (5). P. 253–258. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/457621>.
18. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans / P. Kanani [et al.] // Circulation. 1999. Vol. 100 (11). P. 1161–1168. doi: 10.1161/01.CIR.100.11.1161
19. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans / A. Tawakol [et al.] // Circulation. 1997. Vol. 95 (5). P. 1119–1121. doi: 10.1161/01.CIR.95.5.1119



20. Гипергомоцистеинемия как фактор риска инсульта / А. И. Федин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова : Приложение «Инсульт». 2002. URL: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=77541>.
21. Association of polymorphism in the thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia with coronary artery disease / M. A. Alam [et al.] // Molecular and Cellular Biochemistry. 2008. Vol. 310 (1–2). P. 111–117. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074111>.
22. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease / F. M. van Bockxmeer [et al.] // Circulation. 1997. Vol. 95 (1). P. 21–23. doi: 10.1161/01.CIR.95.1.21
23. **Brophy J.** The epidemiology of acute myocardial infarction and ischemic heart disease in Canada: data from 1976 to 1991 // Canadian Journal of Cardiology. 1997. Vol. 13. P. 474–478. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179086>.
24. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus / F. Wotherspoon [et al.] // British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2003. Vol. 3 (5). doi: 10.1177/14746514030030010601
25. **Kalina A., Czeizel A. E.** The methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism (C677T) is associated with increased cardiovascular mortality in Hungary // International Journal of Cardiology. 2004. Vol. 97 (2). P. 333–334. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.08.021
26. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England / F. Cappuccio [et al.] // Atherosclerosis. 2002. Vol. 164 (1). P. 95–102. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00024-2
27. Изучение генов тромбогенеза у лиц артериальной гипертонией титульного населения Республики Мордовия / Л. Н. Гончарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, № 4 S2. URL: <http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=638935>.
28. **Гончарова Л. Н., Дегаева Т. А.** Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы у больных артериальной гипертонией в Республике Мордовия // Теоретические и прикладные аспекты современной науки : сб. науч. тр. по мат-лам Междунар. науч.-практ. конф. Белгород, 2014. С. 218–221. URL: <http://issledo.ru/wp-content/uploads/2014/07/Sbornik-11.pdf>.

Поступила 28.10.2015 г.

Об авторах:

Гончарова Людмила Никитична, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), доктор медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4324-9071>**, glnsn@mail.ru

Дегаева Татьяна Алексеевна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6922-5871>**, glnsn@mail.ru

Сергутова Наталья Петровна, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68), кандидат медицинских наук, **ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8274-7906>**, glnsn@mail.ru

REFERENCES

1. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Villevalde SV. Rekomendatsii po arterialnoy gipertonii 2007: tekst, kontekst i razmyshleniya [Recommendations for hypertension in 2007: text, context and reflection]. *Kardiologiya* = Cardiology. 2008; 2:97-112. Available from: <http://www.cardio-journal.ru/ru/archive/article/2070>. (In Russ.)

2. Chazova IYe, Ratova LG. Gipertonicheskaya bolezni: ot A. L. Myasnikova do nashikh dney [Hypertensive heart disease: from A. L. Myasnikov to present day] // *Kardiologicheskiy vestnik* = Cardiology Bulletin. 2010; 1:5-11. Available from: http://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_1_2010.pdf. (In Russ.)
3. Kearney PM, Whelton ML, Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005; 365(9455):217-223. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
4. Staessen JA, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Lancet*. 1997; 350(9080):757-764. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6)
5. Chalmers J, Chapman N. Challenges for the prevention of primary and secondary stroke: the importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk. *Blood pressure*. 2001; 10:344-351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822538>.
6. Stefano V. de, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998; 91:3562-3565. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/91/10/3562.full.pdf>.
7. Khubutiya MSh, Shyevchyenko OP. Gomotsistein pri koronarnoy bolezni serdtsa i serdechnogo transplantata: monografiya [Homocysteine in coronary heart disease and heart transplant: monograph]. Moscow: Reafarm; 2004. Available from: <http://www.libex.ru/detail/book41896.html>. (In Russ.)
8. Markus HS, Alberts MJ. Update on genetics of stroke and cerebrovascular disease 2005. *Stroke*. 2006; 37(2):288-290. doi: 10.1161/01.STR.0000200449.58684.8a
9. Ho GY, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. *Stroke*. 2006; 37:456-460. doi: 10.1161/01.STR.0000199845.27512.84
10. Weinberg I, et al. Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate, and platelet size during acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1992; 11(70):981-983. doi: 10.1016/0002-9149(92)90347-2
11. Dekou V, et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British regional heart study. *Atherosclerosis*. 2001; 154(3):659-666. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00522-0
12. Graham IM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277(22):1775-1781. doi:10.1001/jama.1997.03540460039030
13. Mayer E, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 27(3):517-527. doi:10.1016/0735-1097(95)00508-0
14. Stampfer M, Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *New England Journal of Medicine*. 1995; 332(5):328-329. doi: 10.1056/NEJM199502023320511
15. Warren S. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2002; 17:35-41. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/431273>.
16. Coppola A, et al. Homocysteine, coagulation platelet, function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26:243-254. doi: 10.1055/s-2000-8469
17. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular Reviews and Reports*. 2003; 24(5):253-258. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/457621>.
18. Kanani P, et al. Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans. *Circulation*. 1999; 100(11):1161-1168. doi: 10.1161/01.CIR.100.11.1161
19. Tawakol A, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans. *Circulation*. 1997; 95(5):1119-1121. doi: 10.1161/01.CIR.95.5.1119
20. Fedin AI, et al. Gipergomotsisteinemiya kak faktor riska insulta [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova: Prilozheniye "Insult"* = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry: Application "Stroke". 2002. Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=77541>. (In Russ.)



21. Alam MA, et al. Association of polymorphism in the thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia with coronary artery disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2008; 310(1-2): 111-117. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074111>.
22. Bockxmeer van FM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and coronary artery disease. *Circulation*. 1997; 95(1):21-23. doi: 10.1161/01.CIR.95.1.21
23. Brophy J. The epidemiology of acute myocardial infarction and ischemic heart disease in Canada: data from 1976 to 1991. *Canadian Journal of Cardiology*. 1997; 13:474-478. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179086>.
24. Wotherspoon F, et al. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2003; 3(5):334-340. doi: 10.1177/14746514030030010601
25. Kalina A, Czeizel AE. The methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism (C677T) is associated with increased cardiovascular mortality in Hungary. *International Journal of Cardiology*. 2004; 97(2):333-334. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.08.021
26. Cappuccio F, et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. *Atherosclerosis*. 2002; 164(1):95-102. doi: 10.1016/S0021-9150(02)00024-2
27. Goncharova LN, et al. Izuchenije genov trombogeneza u lits arterialnoy gipertoniey titulnogo naseleniya Respubliki Mordoviya [Studying genes thrombogenesis in patients with arterial hypertension of the Republic of Mordovia title]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = Cardiovascular therapy and prevention. 2009; 8(4):2. Available from: <http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=638935>. (In Russ.)
28. Goncharova LN, Degayeva TA. Polimorfizm gena metilentetragidrolatreduktazy u bolnykh arterialnoy gipertoniey v Respublike Mordoviya [Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with arterial hypertension in the Republic of Mordovia]. *Teoreticheskiye i prikladnyye aspekty sovremennoy nauki: sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* = Theoretical and applied aspects of modern science: Proceedings. Belgorod; 2014:218-221. Available from: <http://issledo.ru/wp-content/uploads/2014/07/Sbornik-11.pdf>. (In Russ.)

Submitted 28.10.2015

About the authors:

Lyudmila Goncharova, professor of Faculty Therapy chair with a course of Physiotherapy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk, Russia), Dr.Sci. (Medicine), **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4324-9071>, glism@mail.ru

Tatyana Degayeva, postgraduate student of Faculty Therapy chair with a course of Physiotherapy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk, Russia), **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6922-5871>, glism@mail.ru

Natalya Sergutova, assistant of Faculty Therapy chair with a course of Physiotherapy, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University (68, Bolshevistskaya St., Saransk, Russia), Ph.D. (Medicine), **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8274-7906>, glism@mail.ru