

Корнеева Е.В.¹, Воевода М.И.², Семаев С.Е.², Максимов В.Н.²

УДК 616 831-005

DOI 10.25694/URMJ.2019.08.39

Полиморфизм C677T гена MTHFR и метаболический синдром у молодых жителей северного региона (оригинальное исследование)

1 — БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут; 2 — Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины- филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТГМ - филиал ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск

Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N.

Polymorphism C677T MTHFR gene and metabolic syndrome in young residents of the northern region

Резюме

Целью работы явилось изучение ассоциации полиморфизма C677T (rs1801133) гена MTHFR с компонентами метаболического синдрома у молодых коренных и некоренных жителей северного региона. Обследовано 834 молодых человека в возрасте 18–44 года, из них 695 пациентов с проявлениями метаболического синдрома и 139 здоровых молодых людей. Выявлено, что 28,7% всех обследованных являлись носителями аллеля T rs1801133 (C677T) гена MTHFR, связанного с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Среди неко-ренных и коренных жителей по частоте носительства аллеля T достоверных различий не выявлено. Изучены ассоциации полиморфизмов rs1801133 C677T гена MTHFR с компонентами МС. Среди некоренного мужского населения-носителей гомозиготного генотипа TT уста-новлена тенденция к снижению шансов развития гипертриглицеридемии, повышения уров-ня ХС ЛПНП. У мужчин коренной этнической группы носителей генотипа TT обнаружена тенденция к повышению шансов снижения уровня ХС ЛПВП и повышению шансов разви-тия гипергликемии. Среди некоренных женщин носительниц гомозиготного генотипа TT была установлена тенденция к снижению вероятности развития абдоминального ожирения. У коренных представительниц носительство гомозиготного TT ассоциировано с артериаль-ной гипертензией.

Ключевые слова: метаболический синдром, C677T (rs1801133) гена MTHFR, ожирение

Summary

The aim of the work was to study the association of polymorphism C677T (rs1801133) of the MTHFR gene with components of the metabolic syndrome in young indigenous and non-indigenous people of the northern region. 834 young people aged 18–44 years were examined, of them 695 pa-tients with manifestations of metabolic syndrome and 139 healthy young people. It was revealed that 28.7% of all surveyed were carriers of the T rs1801133 (C677T) allele of the MTHFR gene as-sociated with the risk of developing cardiovascular diseases. No significant differences were found among non-indigenous and indigenous people in the carrier frequency of the T allele. Associations of rs1801133 C677T polymorphisms of the MTHFR gene with components of MS were studied. Among the non-indigenous male population with carriers of the homozygous TT genotype, a tenden-cy has been established to reduce the chances of developing hypertriglyceridemia and an increase in LDL cholesterol levels. In men of the indigenous ethnic group of carriers of the TT genotype, there is a tendency to increase the chances of reducing the level of HDL cholesterol and increasing the chances of developing hyperglycemia. Among non-indigenous female carriers of the homozygous TT genotype, a tendency was established to reduce the likelihood of developing abdominal obesity. Among indigenous women, the carriage of a homozygous TT is associated with arterial hypertension.

Keywords: metabolic syndrome, C677T (rs1801133) MTHFR gene, obesity

Введение

Метаболический синдром (МС) относится к груп-пе многофакторных заболеваний, характеризующихся увеличением массы висцерального жира, снижением

чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и развитие артери-альной гипертензии (АГ). Ранняя диагностика,

выявление группы риска и профилак-тика МС являются в настоящее время значимой медицинской проблемой. Формирование МС генетически детерминировано [1]. Исследование полиморфизма гена метилен-тетра-гидро-фолат-редуктазы (MTHFR) имеет прогностическое значение и позволяет оценить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Выявлено, что наследственный дефицит MTHFR связан с нарушениями обмена гомоцистеина, обладающего атерогенным действием (ингибирование роста эндотелиальных клеток, прооксидант-ное воздействие, митогенное влияние на гладкомышечные клетки, стимулирование аккумуляции белков в атероме и биосинтеза коллагена) [3]. Ген MTHFR у человека расположен на коротком плече первой хромосомы 1p36.3. Замена цитозина (С) в позиции 677 на тимин (Т) в 4-м экзоне гена приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина в сайте связывания фолата. У лиц с генотипом ТТ фермент MTHFR термоллабилен и теряет свою активность примерно на 65%. Именно аллель Т связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Но величина относительного риска также зависит от внешних факторов (недостаток фолиевой кислоты, курение, алкоголизм) [2].

Целью настоящего исследования стало изучение ассоциации полиморфизма С677Т (rs1801133) гена MTHFR с компонентами метаболического синдрома у молодых коренных и некоренных жителей северного региона.

Материалы и методы

Было обследовано 834 молодых человека в возрасте 18-44 года (средний возраст 36,62±5,12 лет), из них 695 пациентов с проявлениями МС и 139 здоровых молодых людей с нормальной массой тела и без метаболических нарушений. Основным критерием МС является увеличение ОТ>94 см у мужчин и более 80 см у женщин. Дополнительные критерии - два из следующих: артериальная гипертензия (АД ≥ 130/85 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (≥ 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюко-

зе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л) (ВНОК, 2009). Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Всем проведено: антропометрическое обследование (измерение роста, массы тела, индекс массы тела (ИМТ=кг/м²), окружность талии (ОТ); измерение АД, исследование липидного обмена (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ)), углеводного обмена, ПЦР с ПДРФ. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм rs1801133 (С677Т) гена MTHFR тестировали с помощью ПЦР с ПДРФ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0, определены частоты генотипов, изучаемого однонуклеотидного полиморфизма в этнических группах с МС и в контроле. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. Относительный риск МС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов (ОШ) с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали р<0,05.

Результаты и обсуждение

Распределение генотипов и аллелей rs1801133 (С677Т) гена MTHFR среди обследованных коренных и некоренных жителей представлено в таблице 2. Встречаемость носителей генотипа СС составила 52,6%, СТ – 37,4%, ТТ – 10%. Носительство аллеля Т, связанного с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, было отмечено у 28,7% всех обследованных. Среди некоренных и коренных жителей по частоте носительства аллеля Т достоверных различий не выявлено - 29,1% и 27,6%, соответственно (табл.2).

В группе коренных жителей с МС частота носительства генотипа ТТ составила 10,9%, а у некоренных жителей с МС 9,3%, различие не достигает уровня статистической достоверности. В контрольной группе коренных

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с МС, (M±m)

Параметры	Некоренные, n=466	Коренные, n=229
Масса тела, кг	86,25 ± 0,04	80,79 ± 0,01
ИМТ, кг/м ²	32,17±0,04	31,97±0,94
ОТ, см	93,69±0,72	89,08±0,98
Уровень глюкозы, натощак, ммоль/л	5,63±0,43	5,32±0,67
Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки, ммоль/л	7,16±0,004	6,91±0,02
ОХС, ммоль/л	5,31±0,67	5,63±0,60
ТГ, ммоль/л	2,57±0,28	2,51±0,039
ХС ЛПВП ммоль/л	1,55±0,26	1,65±0,044
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,12±0,001	3,03±0,22
САД, мм рт.ст.	114,27±0,04	116,76±0,05
ДАД, мм рт.ст.	75,63±0,02	74,95±0,04

Примечание. р* < 0,05

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR в исследуемых группах

Выборки жителей	Частота генотипов						Частота аллелей			
	СС		СТ		ТТ		С		Т	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Некоренные (n=538)	295	51,9	215	37,9	58	10,2	805	70,9	331	29,1
Коренные (n=266)	144	54,1	97	36,5	25	9,4	385	72,4	147	27,6
Всего	439	52,6	312	37,4	83	10,0	1190	71,3	478	28,7

Таблица 3. Частоты генотипов rs1801133(С677Т) гена МТНFR среди молодых жителей Севера

Генотипы	Контрольная группа, n=139		Пациенты с МС, n=695		ОШ, 95% ДИ, p
	п	%	п	%	
Всего					
СС	63	45,3	376	54,1	1.422, 0.986-2.050, p=0.187
СТ	61	43,9	251	36,1	0.723, 0.500-1.046, p=0.188
ТТ	15	10,8	68	9,8	0.897, 0.496-1.620, p=0.302
Алель С	187	67,3	1003	72,2	1.261, 0.956-1.663, p=0.141
Алель Т	91	32,7	387	27,8	0.793, 0.601-1.046, p=0.141
Некоренные жители, n=568					
СС	46	45,1	249	53,4	1.397, 0.908-2.148, p=0.220
СТ	41	40,2	174	37,3	0.988, 0.636-1.534, p=0.224
ТТ	15	14,7	43	9,3	0.635, 0.337-1.194, p=0.322
Алель С	133	65,2	672	72,1	1.380, 1.000-1.903, p=0.050
Алель Т	71	34,8	260	27,9	0.725, 0.525-1.000, p=0.050
Коренные жители, n=266					
СС	17	45,9	127	55,5	1.465, 0.730-2.941, p=0.292
СТ	20	54,1	77	33,6	0.431, 0.213-0.869, p=0.026
ТТ	0	0	25	10,9	0,123
Алель С	54	73,0	331	72,3	0.965, 0.556-1.677, p=0.282
Алель Т	20	27,0	127	27,7	1.036, 0.596-1.800, p=0.282

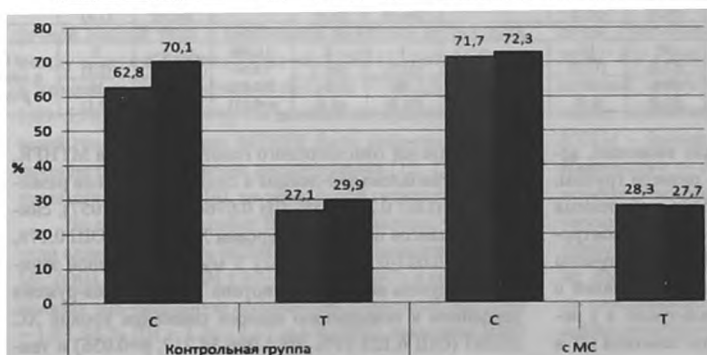


Рис.1. Частоты аллелей rs1801133 (С677Т) гена МТНFR у мужчин и женщин в общей группе с МС и в контрольной группе.

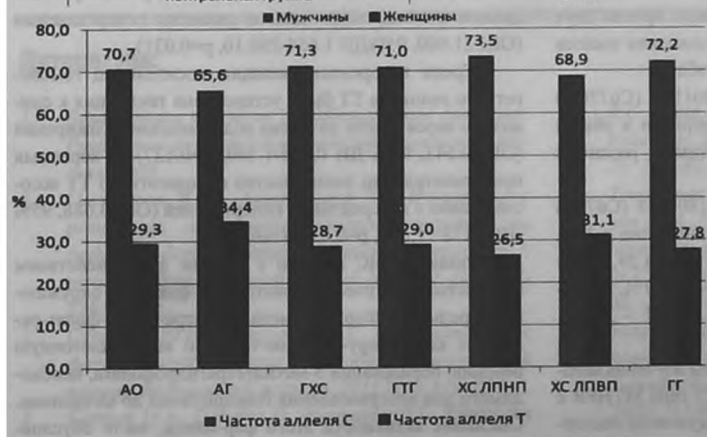


Рис.2. Распределение аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR в зависимости от по-казателей МС у коренных и некоренных пациен-тов с МС.

Примечание: АО – абдоминальное ожирение, АГ – артериальная гипертензия, ГХС – гиперхолестеринемия, ГТТ – гипертриглицеридемия, XС ЛПНП – холестерин липо-протеины низкой плотности, XС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности, ГГ – гипергликемия.

Таблица 4. Ассоциация гомозиготного ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR с параметрами МС в обследованных этнических группах

Признак	Некоренное население						Коренное население					
	Мужчины			Женщины			Мужчины			Женщины		
	СС+СТ (%)	ТТ (%)	ОШ 95%ДИ р	СС+СТ (%)	ТТ (%)	ОШ 95%ДИ р	СС+СТ (%)	ТТ (%)	ОШ 95%ДИ р	СС+СТ (%)	ТТ (%)	ОШ 95%ДИ р
<i>Абдоминальное ожирение</i>												
Пациенты с АО	147 (89,1)	18 (10,9)	0.643-0.198-р=0.122	276 (91,7)	25 (8,3)	0.543-0.255-1.160-р=0.127	47 (87,0)	7 (13,0)	0.149	157 (89,7)	18 (10,3)	0.115
Пациенты без АО	21 (84,0)	4 (16,0)		66 (85,7)	11 (14,3)		8 (100)	0		29 (100)	0	
<i>Артериальная гипертензия</i>												
Пациенты с АГ	23 (85,2)	4 (14,8)	1.420-0.441-4.572-р=0.522	47 (90,4)	5 (9,6)	1.016-0.376-2.743-р=0.507	6 (66,7)	3 (33,3)	4.333-0.828-21.968-р=0.828	17 (77,3)	5 (22,7)	3.688-1.172-11.601-р=0.034
Пациенты без АГ	147 (89,1)	18 (10,9)		296 (90,5)	31 (9,5)		52 (89,7)	6 (10,3)		163 (92,6)	13 (7,4)	
<i>Гиперхолестеринемия</i>												
Пациенты с ГХС	120 (83,9)	23 (16,1)	0.745-0.316-1.757-р=0.438	235 (91,4)	22 (8,6)	1.662-0.554-4.982-р=0.094	41 (87,2)	6 (12,8)	1.610-0.175-14.810-р=0.091	129 (91,5)	12 (8,5)	0.800-0.267-2.401-р=0.561
Пациенты без ГХС	35 (79,5)	9 (20,5)		71 (94,7)	5 (5,3)		11 (91,7)	1 (8,3)		43 (89,6)	5 (10,4)	
<i>Гипертриглицеридемия</i>												
Пациенты с ГТТ	157 (89,2)	19 (10,8)	0.272-0.076-0.970-р=0.057	308 (90,1)	34 (9,9)	1.601-0.366-7.004-р=0.753	46 (97,9)	1 (2,1)	0.022	157 (90,2)	17 (9,8)	2.707-0.145-21.258-р=0.108
Пациенты без ГТТ	9 (69,2)	4 (30,8)		29 (93,5)	2 (6,5)		5 (100)	0		25 (96,2)	1 (3,8)	
<i>Повышение уровня ХС ЛПНП</i>												
Пациенты с повышением ХС ЛПНП	87 (95,6)	4 (4,4)	0.178-0.057-0.555-р=0.002	174 (92,1)	15 (7,9)	0.685-0.333-1.407-р=0.367	28 (96,6)	1 (3,4)	0.143-0.016-1.272-р=0.103	91 (90,1)	10 (9,9)	1.366-0.498-3.748-р=0.515
Пациенты без повышения ХС ЛПНП	66 (79,5)	17 (20,5)		143 (88,8)	18 (11,2)		24 (80,0)	6 (20,0)		87 (92,6)	7 (7,4)	
<i>Снижение уровня ХС ЛПВП</i>												
Пациенты со снижением ХС ЛПВП	18 (85,7)	3 (14,3)	1.298-0.349-4.823-р=0.670	51 (91,1)	5 (8,9)	0.914-0.339-2.461-р=0.505	6 (66,7)	3 (33,3)	6.125-1.096-34.217-р=0.056	18 (85,7)	3 (14,3)	1.952-0.512-7.446-р=0.683
Пациенты без снижения ХС ЛПВП	148 (88,6)	19 (11,4)		289 (90,3)	31 (9,7)		49 (92,5)	4 (7,5)		164 (92,1)	14 (7,9)	
<i>Гипергликемия</i>												
Пациенты с ГТ	64 (85,3)	11 (14,7)	1.563-0.640-3.815-р=0.455	107 (87,0)	16 (13,0)	1.720-0.857-3.450-р=0.355	1 (33,3)	2 (66,7)	21.600-1.654-292.055-р=0.031	55 (91,7)	5 (8,3)	0.909-0.309-2.671-р=0.550
Пациенты без ГТ	100 (90,1)	11 (9,9)		230 (92,0)	20 (8,0)		54 (91,5)	5 (8,5)		130 (90,9)	13 (9,1)	

жителей носителей генотипа ТТ не было выявлено, вероятно из-за относительно небольшого размера группы. Частота носительства генотипа ТТ среди некоренных пациентов с МС оказалась ниже по сравнению с контролем (9,3 % и 14,7 %, соответственно). То есть получены разнонаправленные тенденции: у коренных жителей с МС частота генотипа ТТ выше, чем в контроле, а у некоренных – ниже. При сравнении частоты генотипа СТ в группе коренных жителей с МС и без него против двух других генотипов (СС+ТТ) получено отношение шансов 0,431 (95 % ДИ 0,213-0,869; $p=0,026$). (табл.3).

При анализе частот аллелей rs1801133 (С677Т) гена МТНFR в общей контрольной группе и в общей группе с МС не было выявлено значимых различий (рис.1).

Частота носительства аллеля Т rs1801133 (С677Т) гена МТНFR среди коренных и некоренных лиц с МС, имеющих абдоминальное ожирение составило 29,3 %, с АГ – 34,4%, с гипертриглицеридемией – у 29,0 %, гипергликемией – 27,8%, со сниженным ХС ЛПВП - 31,1%. (рис.2).

В таблице 4 представлены результаты изучения ассоциации полиморфизмов rs1801133 С677Т гена МТНFR с компонентами МС. Среди некоренного мужского населе-

ния-носителей гомозиготного генотипа ТТ гена МТНFR, было установлена тенденция к снижению шансов развития ГТТ (ОШ 0.272, 95% ДИ 0.076-0.970, $p=0,057$), снижению шансов повышения уровня ХС ЛПНП (ОШ 0.178, 95% ДИ 0.057-0.555, $p=0,002$). У мужчин коренной этнической группы носителей генотипа ТТ были обнаружены тенденция к повышению шансов снижения уровня ХС ЛПВП (ОШ 6.125 95% ДИ 1.096-34.217, $p=0,056$) и тенденции к повышению шансов развития гипергликемии (ОШ 21.600, 95%ДИ 1.654-290.10, $p=0,031$).

Среди некоренных женщин носительниц гомозиготного генотипа ТТ была установлена тенденция к снижению вероятности развития абдоминального ожирения (ОШ 0.543, 95% ДИ 0.255-1.160, $p=0,127$). У коренных представительниц носительство гомозиготного ТТ ассоциировано с артериальной гипертензией (ОШ 3.688, 95% ДИ 1.172-11.601, $p=0,034$) (табл.4).

Развитие МС связано с тесным взаимодействием множества генетических факторов и факторов окружающей среды [4]. Фермент метилен-тетра-гидро-фолат-редуктаза катализирует единственную внутриклеточную реакцию образования 5-метилтетрагидрофолат, необходимого для восстановления гомоцистеина до метионина. Снижение активности этого фермента, часто обуслов-

ленные мутациями в гене MTHFR, приводит к развитию гипергомоцистеинемии [5]. Гипергомоцистеинемия является потенциальным фактором риска МС, стимулируя развитие эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности [6; 7]. Частота мутантного аллеля 677Т в популяциях мира колеблется от полного отсутствия у представителей племени денди до 55 % у испанцев [5; 8]. Считают, что широкая вариабельность частот генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR среди этнических групп объясняется особенностями климатических условий и пищевого рациона [8]. В русской популяции частота этого аллеля по данным одних авторов составляет 31,8% [9], других - 44 % [5]. Согласно литературным данным встречаемость аллеля Т среди кетов составила 12%, акутов - 23%, хантов 18% [5]. При анализе результатов, полученными нами, встречаемость минорного аллеля Т среди обследованных молодых людей, проживающих длительное время в северном регионе, составила 27,8%, при этом среди некоренного населения 27,9%, среди коренного населения (ханты и манси) - 27,7%.

У людей с избыточной массой тела и ожирением носительство аллеля Т полиморфизма rs1801133 гена MTHFR, как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии (генотипы ТТ, СТ), рассматривается как фактор риска гипергомоцистеинемии и развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Так в исследовании, проведенном по типу «случай - контроль» в Китае и Индии, была выявлена ассоциация аллеля Т с высоким уровнем гомоцистеина, сахарным диабетом 2-го типа [10]. В работах отечественных ученых установлено, что у людей с избыточной массой тела и ожирением выявлена ассоциация между аллелем Т полиморфизма rs1801133 гена MTHFR и низким уровнем фолиевой кислоты (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,09–5,74, $p = 0,03$) [11]. По данным литературы у носителей генотипа ТТ гена MTHFR было установлено увеличение шансов развития дислипидемии [12; 13], гипергликемии, ожирения [6], артериальной гипертензии [15].

По результатам работ В. Yang, выявлено, что носители аллеля 677Т гена MTHFR имели повышенный риск МС (ОШ 1.46, 95% ДИ 1.10–1.94, $p=0.0097$), а генотип ТТ показал значительную ассоциацию с высоким АД (ОШ = 1.83, 95 % ДИ = 1.30 - 2.57, $p = 0.0005$), высоким ИМТ

(ОШ 1.25, 95% ДИ 1.00–1.57, $p=0.0413$), с гипертриглицеридемией (ОШ 1.20, 95% ДИ 0.87–1.67) [12].

В проведенном нами исследовании получена значимая ассоциация полиморфизма rs1801133 гена MTHFR с МС, установленного по критериям ВНОК (2009), как среди коренного, так и среди некоренного населения. У некоренных мужчин с повышенным уровнем ХС ЛПНП носительство генотипа ТТ встречалось в 4,66 раза реже, чем у некоренных мужчин с нормальным уровнем ХС ЛПНП. У коренных женщин с АГ носительство гомозиготного ТТ rs1801133 гена MTHFR встречалось в 3,1 раза чаще, чем у коренных женщин без АГ.

Заключение

Таким образом, изучаемый полиморфизм rs1801133 (С677Т) гена MTHFR вносит определенный вклад в развитии метаболического синдрома. Обнаружены ассоциации rs1801133 гена MTHFR с нарушением жирового обмена, липидного обмена, как среди некоренного, так и коренного населения. ■

Корнеева Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, БУ ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». Воевода Михаил Иванович - д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины- филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИЦГ СО РАН). Семаев Сергей Евгеньевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИЦГ СО РАН. Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИЦГ СО РАН. Автор, ответственный за переписку — Корнеева Елена Викторовна, 628405 Г.Сургут, Ханты-Мансийского автономного округа-Югры, а/я 196, +79222526867, evkorneeva39@rambler.ru

Литература:

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации, второй пересмотр, Москва, 2009.
2. Гнездилова И. В., Ахмадишина Л.З. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*mthfr*) в формировании предрасположенности к тромбофилии. Молодой ученый. 2010,1-2 (1): 123-126.
3. Скворцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011,7(3): 619–624.
4. Cormier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2008, 29: 777–822.
5. Трифонова Е. А., Еремина Е. Р., Урнов Ф. Д., Степанов В. А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии. *Acta Naturae.* 2012; 1 (4): 59-60.
6. Sengwayo D., Moraba M., Motaung S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J. Afr.* 2013; 24(7):265-9.

7. Huo Y., Wu X., Ding J., Geng Y., Qiao W., Ge A., Guo C., Lv J., Bao H., Fan W. *Vascular Remodeling, Oxidative Stress, and Disrupted PPAR γ Expression in Rats of Long-Term Hyperhomocysteinemia with Metabolic Disturbance*. *PPAR Research*, vol. 2018, Article ID 6738703, 9 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6738703>.
8. Bini A., Contreras A.V., Canizales-Quinteros S., Alonzo V.A., Tejero M.E., 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.
9. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Максимова Н.Р., Пузырёв В.П. Популяционное исследование частоты полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в Якутии. *Генетика*. 2004; 5: 704-708.
10. Raza S.T., Abbas S., Siddiqi Z., Mahdi F. *Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia*. *Int.J. Mol Cell Med*. 2017;6(2):121–30.
11. Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Аристархова Т.В. Изучение связи полиморфизма rs1801133 гена MTHFR с дефицитом фолиевой кислоты у больных ожирением. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(3):254-257.
12. Yang B., Fan S., Zhi X., Wang D., Li Y., Wang Y., Wang Y., Wei J., Zheng Q., ... Sun, G. *Associations of MTHFR C677T and MTRR A66G gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control study in Northern China*. *International journal of molecular sciences*. 2014; 15(12), 21687-702.
13. Fan S., Yang B., Zhi X. et al. *Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism with Environmental Factors on Hypertension Susceptibility*. *Int. J. Environ Res Public Health*. 2016; 13(6):E601.
14. Kucukhuseyin O., Kurnaz O., Akadam-Teker A.B., et al. *The association of MTHFR C677T gene variants and lipid profiles or body mass index in patients with diabetic and nondiabetic coronary heart disease*. *J. Clin. Lab. Anal*. 2013; 27(6):427-34.
15. Мулерова Т.А., Артамонова Г.В., Воевода М.Н., Груздева О.В., Огарков М.Ю., Барбараш О.Л. Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):330-338.